

CAROLINA ANDRADE BRAGANÇA

**Canal arterial patente em recém-nascidos
prematuros: perfil de apresentação e
eficácia das terapêuticas clínica e
cirúrgica.**

Belo Horizonte- MG

2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina**

**Canal arterial patente em recém-nascidos
prematuros: perfil de apresentação e
eficácia das terapêuticas clínica e
cirúrgica.**

CAROLINA ANDRADE BRAGANÇA

Belo Horizonte

2011

CAROLINA ANDRADE BRAGANÇA

**Canal arterial patente em recém-nascidos
prematuros: perfil de apresentação e
eficácia das terapêuticas
clínica e cirúrgica.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dra. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

B813c Bragança, Carolina Andrade.
Canal arterial patente em recém-nascidos prematuros [manuscrito]: perfil de apresentação e eficácia das terapêuticas clínica e cirúrgica. / Carolina Andrade Bragança. -- Belo Horizonte: 2011.
122f.: il.
Orientadora: Cleonice de Carvalho Coelho Mota.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Canal Arterial. 2. Prematuro. 3. Terapêutica. 4. Ecocardiografia Doppler. 5. Prevalência. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Mota, Cleonice de Carvalho Coelho. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WS 290

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-reitora de pós-graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-reitor de pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco Jose Penna

Vice-diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:**

Coordenadora: Ana Cristina Simões e Silva -Titular

Subcoordenador: Eduardo Araújo de Oliveira -Titular

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina -Titular

Prof. Francisco José Penna -Titular

Prof. Jorge Andrade Pinto -Titular

Profa. Ivani Novato Silva –Titular

Prof. Marcos José Burle de Aguiar –Titular

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana –Titular

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Bruno, meu amor, meu companheiro, maior incentivador e, sobretudo, quem me deu os dois mais valiosos presentes da vida!

Aos meus filhos, por quem eu vivo, eu cresço e eu morro se for preciso. Cristiano, meu ouro, meu menino lindo, doce e amável, amor da minha vida e Pedrinho que mora dentro de mim e, antes mesmo de ver seu rostinho, já sinto o maior amor do mundo...

À minha mãe, mulher forte e guerreira, cuja vida foi dedicada aos seus filhos. Quem me ensinou a viver e a superar todos os obstáculos da vida. Pelo seu AMOR INCONDICIONAL! Espero que eu esteja me transformando em uma mulher igual a você!

Ao meu pai, que hoje me aplaude do céu. Homem de garra e de fé e que, de tão especial, Deus quis que ficasse pertinho Dele mais cedo que meu coração pudesse imaginar...

Ao meu vovô Andrade, homem BOM e amoroso, quem sempre me estendeu a mão nos momentos mais difíceis. Exemplo de vida!

AGRADECIMENTOS

À meu Deus, meu PAI, pelo presente da vida e por me conduzir de maneira tão maravilhosa até aqui.

À professora e orientadora, Doutora Cleonice (Cleo), grande responsável pela minha ousadia de encarar esse desafio. Muito obrigada pela tutoria da vida, pelos ensinamentos, pela competência e pela confiança em mim...

Aos mestres da pediatria e cardiologia do Hospital das Clínicas UFMG cuja solidez dos primeiros ensinamentos sempre impulsionou minha busca de novos conhecimentos: Prof. Eduardo (Dudu), Prof.^a Zilda (Zildinha), Prof.^a Maria da Glória (Glorinha), Sandrinha, Henrique Tonelli e Edmundo. Tenho profunda gratidão e respeito por todos vocês.

Aos amigos e colegas da Maternidade Santa Fé e UNINEO, pessoas que me conhecem desde a minha tenra infância e me ensinaram muito sobre a medicina neonatal. Muito obrigada pela sabedoria com que sustentaram meu caminhar.

Aos colegas do Neocenter, pela oportunidade do convívio e aprendizado.

Aos colegas da Ecoar, especialmente ao Dr. Fernando, André Vale e Christiano, pelos ensinamentos preciosos e pelo exemplo de conduta na prática médica.

À Nadine David e Isabelle Durand pela afeição, cuidado, ensinamento e amizade duradoura, mesmo do outro lado do oceano...

Aos amigos do CETIPE - BIOCOR, sobretudo Max e Cristiane: meu sincero agradecimento pela forma acolhedora com que me receberam, pelo apoio e pelo incentivo.

À Prof.^a Emília Sakurai, por me ensinar não só estatística, mas também por me mostrar sempre alegria de viver!

À família Andrade: “Ti Ricardo”, “Ti Du” e “Ti Alexandre”; César, Danila e Bento pelo apoio, conselhos e carinho...

À família Capuruço, por me acolherem tão bem e terem orgulho de eu ter me tornado uma “Capuruço”...

A todos os meus amigos, vocês sabem quem são, pelo estímulo, carinho e acolhimento na trajetória desse desafio.

Aos meus pequenos pacientes que me ensinaram tanto sobre suas vidas... Meu motivo de estudo e dedicação...

*Quando, seu moço, nasceu meu rebento
Não era o momento dele rebentar...
Chico Buarque
(O meu guri)*

RESUMO

A abordagem dos recém nascidos prematuros (RNPT) foi uma área de grandes avanços diagnósticos e terapêuticos nas últimas décadas. Entre as complicações associadas à prematuridade, destaca-se o canal arterial (CA) patente. Nesta pesquisa, foram investigados 3043 recém-nascidos prematuros (RNPT) com idade gestacional inferior (IG) a 37 semanas, assistidos na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas - UFMG, entre janeiro de 2002 e janeiro de 2008, com os objetivos de avaliar a prevalência, o perfil de apresentação do CA patente e eficácia das terapêuticas clínicas e cirúrgica. O diagnóstico foi estabelecido por meio dos exames clínico e Dopplerecardiográfico, cujas estimativas de repercussões hemodinâmicas e funcionais utilizadas foram: diâmetro do canal arterial, relação átrio esquerdo / aorta (AE/Ao) e o índice proposto por Tschuppert *et al* (2008) - elevação do diâmetro ductal ao quadrado (mm^2) dividido pelo peso de nascimento em quilogramas (Kg). Foi considerado canal arterial (CA) amplo aquele com diâmetro $\geq 2,0$ mm, índice de Tschuppert $\geq 5,0$ mm^2/Kg e relação AE/Ao $\geq 1,9$. Para a análise estatística dos resultados, foram empregados os testes do qui-quadrado de Pearson, teste exato de Fisher, teste de Mann-Whitney e regressão logística multifatorial. A prevalência encontrada de PCA no grupo estudado foi de 0,8:1000 (231/3043) e, considerando-se apenas os RNPT com peso de nascimento (PN) $< 2500\text{g}$, foi de 1,0:1000 (222/2157). As seguintes variáveis mostraram-se significativamente mais freqüentes nos RNPT com CA ($p < 0,05$): gênero feminino, PN $< 1000\text{g}$, IG < 30 semanas, notas de Apgar menor que 7 nos 1º e 5º minutos de vida, uso pós natal de surfactante e aporte hídrico excessivo na primeira semana de vida. O uso antenatal de corticóide mostrou-se como um fator protetor ($P=0,016$). Dos 231 RNPT com CA, 131 (33,3%) apresentaram disfunção renal transitória, 50 (21,6%) enterocolite necrosante, 27 (11,7%) hemorragia pulmonar. Dentre os pacientes que receberam alta hospitalar, 122/204 (40,2%) evoluíram com displasia broncopulmonar (DBP) e 58/204 (28,4%) com hemorragia peri-intraventricular (HPIV) de grau \geq II. O fechamento espontâneo foi observado em 39/231 (16,9%) pacientes e houve registro de 27/231 (11,7%) óbitos, dos quais 17 neonatos não receberam tratamento para fechamento do CA, sete faleceram após o uso de indometacina e três após procedimento cirúrgico. A indometacina foi administrada em 120/231 (51,9%) pacientes com eficácia de 81,7% (98/120); a ligadura cirúrgica foi realizada como primeira intervenção em 55/231 RNPT (23,8%) e em 20 pacientes após falha da indometacina. A eficácia cirúrgica foi de 100%, mas houve maior risco de desenvolver pneumotórax ($p=0,021$), DBP e HPIV ($p < 0,001$). Os achados Dopplerecardiográficos sugestivos de grande CA, o diagnóstico após sete dias de vida, o PN $< 1000\text{g}$ e IG < 30 semanas associaram-se à maior freqüência de repercussões clínicas, óbitos e falha ou contra-indicação à indometacina. Os prematuros com PN $> 1000\text{g}$ e IG > 30 semanas apresentaram maior índice de fechamento espontâneo, além de menos repercussões sistêmicas e pulmonares relacionadas ao canal arterial. Concluiu-se que, apesar dos avanços nas áreas de neonatologia e de cardiologia, o manejo do canal arterial nos recém-nascidos prematuros ainda é difícil e controverso. A realização rotineira do Dopplerecardiograma mostrou-se essencial para o diagnóstico de CA patente na população de risco, ou seja, RNPT com PN $< 1000\text{g}$ e IG < 30 semanas, visando à terapêutica precoce e adequada antes que as repercussões sistêmicas e pulmonares se estabeleçam e piorem seu prognóstico.

Descritores: canal arterial, prematuros, terapêutica.

ABSTRACT

The management of preterm newborns (PN) has been in extraordinary improvement in the last decades. The patent ductus arteriosus (PDA) is a common complication associated with prematurity. 3043 PN with gestational age (GA) below 37 weeks investigated in this research, were attended at Neonatal Unit Care of Hospital das Clínicas – UFMG, between January 2002 and January 2008, aiming to assess the prevalence, PDA's profile and effectiveness of medical and surgical therapies. The diagnosis was established through clinical exam and Dopplerechocardiographic findings. The following were evaluated: diameter of the PDA, the left atrium/aorta (LA/Ao) ratio, and Tschuppert's index (2008) - the ductal diameter squared (mm^2) divided by birth weight in kilograms (kg). A large PDA was considered if: ductal diameter $\geq 2,0$ mm, Tschuppert's index $\geq 5,0$ mm^2/Kg and LA/Ao ratio $\geq 1,9$. The data collected was analyzed by Chi-square, Fisher Exact and Mann-Whitney tests and multinomial logistic regression. The prevalence of PDA was 0,8:1000 (231/3043), and considering only those preterm infants with birth weight (BW) $< 2,500$ g, was 1,0:1000 (222/2157). This prevalence was significantly higher ($P < 0,05$) among NB with BW < 1000 g, GA < 30 weeks, Apgar scores below 7 in 1st and 5th minutes of life, female gender, use of surfactant and higher fluid therapy. The use of antenatal corticosteroids was a protective factor ($P = 0,016$). Among the 231 PN with PDA, 100 (43,3%) had transient renal dysfunction, 50 (21,6%) necrotizing enterocolitis and 27 (11,7%) pulmonary hemorrhage. The long-term effects in 204 patients who were discharged, 122 (40,2%) developed bronchopulmonary dysplasia (BPD) and 58 (28,4%) periintraventricular hemorrhage (HPIV) grade \geq II. Spontaneous closure was observed in 39/231 (16,9%) patients and 27/231 (11,7%) deaths were registered, of which 17 neonates received no treatment for PDA's closure, seven died after the use of indomethacin and three after surgery. Indomethacin was administered in 120/231 (51,9%) patients with effectiveness of 81,7% (98/120). Surgical ligation was performed as the first intervention in 55/231 (23,8%) neonates and in 20 patients after failure of indomethacin. The effectiveness of surgery was 100%, but there was a higher risk of developing pneumothorax ($p = 0,021$), DBP and HPIV ($p < 0,001$). The Dopplerechocardiogram findings of greater PDA, diagnosis after seven days of life, BW < 1000 g and GA < 30 weeks were associated with higher frequency of clinical effects, mortality and failure or contraindications to indomethacin. Premature infants with BW > 1000 g and GA > 30 weeks had higher rates of spontaneous closure and fewer systemic and pulmonary effects related to ductus arteriosus. In conclusion, despite advances in neonatology and cardiology care, the management of patent ductus arteriosus in premature newborns is still difficult and controversial. The Dopplerechocardiography is essential for the PDA's diagnosis in the population at risk, preterm infants with birth weight below 1000g and gestational age less than 30 weeks, aimed at early and appropriate treatment before the systemic and pulmonary consequences are established and worse prognosis.

Key words: ductus arteriosus, patent; infant, premature; treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
AO	Aorta
CA	Canal arterial
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
CPAP	<i>Continuous Positive Airways Pressure</i>
DBP	Displasia broncopulmonar
DDFVE	Diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo
DP	Desvio-padrão
DUM	Data da última menstruação
ECN	Enterocolite necrosante
FM	Faculdade de Medicina
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HPIV	Hemorragia peri-intraventricular
IC	Intervalo de confiança
ICT	Índice cardio-torácico
IG	Idade gestacional
IGC	Idade gestacional corrigida
IO	Índice de oxigenação
IVT	Integral do tempo de velocidade
MAP	Média pressórica em vias aéreas
MBP	Muito baixo peso
O ₂	Oxigênio
RR	Risco relativo
PAS	Pressão arterial sistêmica
PCA	Persistência do canal arterial
PGE2	Prostaglandina E2
PN	Peso ao nascimento
Qp	Débito direito
Qs	Débito esquerdo
RN	Recém-nascido

RNPT	Recém-nascido pré-termo ou prematuro
ROP	Retinopatia da prematuridade
RPM	Ruptura prematura de membranas
RX	Raio – X
Sem	Semana
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USTF	Ultrassonografia transfontanelar
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Ventilação mecânica
VSVE	Via de saída de ventrículo esquerdo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1- Distribuição percentual de neonatos prematuros com canal arterial, de acordo com o peso de nascimento (n=3043).....	54
FIGURA 2- Distribuição percentual de neonatos prematuros com canal arterial, de acordo com a idade gestacional (n=3043).....	54
FIGURA 3- Aspectos de apresentação e de evolução clínica nos neonatos com canal arterial (n=231).....	57
FIGURA 4- Distribuição percentual dos achados Dopplerecardiográficos nos recém-nascidos prematuros com canal arterial (n=231).....	58
FIGURA 5- Distribuição percentual dos tratamentos realizados nos recém-nascidos prematuros com canal arterial (n=231).....	59
FIGURA 6- Distribuição percentual das características clínicas nos recém-nascidos prematuros com canal arterial em relação aos tratamentos realizados (n=231).....	66
FIGURA 7- Distribuição percentual dos achados Dopplerecardiográficos nos recém-nascidos prematuros com canal arterial em relação aos tratamentos realizados (n=231).....	66

Quadros

QUADRO 1- Índice cardiovascular para diagnóstico clínico dos recém-nascidos prematuros com canal arterial proposto por Yeh (1981).....	29
QUADRO 2- Caracterização clínica e Dopplerecardiográfica dos recém-nascidos prematuros com canal arterial proposta por McNamara (2007).....	34
QUADRO 3- Esquema terapêutico da posologia da indometacina para fechamento do canal arterial em recém-nascidos prematuros segundo protocolo da Unidade de Neonatologia HC / UFMG.....	48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Análise comparativa das características maternas e a presença de canal arterial em recém-nascidos prematuros (n=3043).....	53
TABELA 2- Análise comparativa das características dos recém-nascidos prematuros e a presença de canal arterial (n=3043).....	53
TABELA 3- Análise comparativa das variáveis relacionadas às práticas médicas com a presença do canal arterial em 3043 recém-nascidos prematuros.....	55
TABELA 4- Análise univariada comparativa das características dos recém-nascidos com canal arterial e as complicações clínicas.....	60
TABELA 5- Análise univariada comparativa dos achados Dopplerecocardiógráficos e as complicações clínicas.....	61
TABELA 6- Análise multivariada comparativa das complicações clínicas e as características dos recém-nascidos com canal arterial.....	62
TABELA 7- Análise multivariada comparativa das complicações clínicas e os achados Dopplerecocardiógráficos nos recém-nascidos com canal arterial.....	62
TABELA 8- Análise univariada comparativa dos recém-nascidos com canal arterial e os tipos de tratamentos realizados.....	65
TABELA 9- Análise multivariada comparativa dos tipos de tratamento realizados com as características dos recém-nascidos e os achados Dopplerecocardiógráficos.....	68
TABELA 10- Análise univariada comparativa das complicações clínicas entre os recém-nascidos com canal arterial submetidos ao tratamento com indometacina e aqueles submetidos ao tratamento cirúrgico (n= 155).....	69
TABELA 11- Análise univariada comparativa entre os recém-nascidos prematuros com canal arterial sobreviventes e os que faleceram (n=231).....	70
TABELA 12- Análise multivariada comparativa entre os recém-nascidos prematuros com canal arterial sobreviventes e os que faleceram (n=231).....	71

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 <i>CORPUS</i> TEÓRICO.....	19
2.1 Metodologia da revisão.....	19
2.2 Canal arterial patente.....	19
2.2.1 Definições.....	19
2.2.2 Considerações embriológicas, anatômicas e funcionais das circulações fetal e neonatal.....	20
2.2.3 Prevalência.....	22
2.2.4 Fisiopatologia.....	24
2.2.5 Complicações relacionadas ao canal arterial patente em recém-nascidos prematuros.....	25
2.3 Diagnóstico do canal arterial patente.....	27
2.3.1 Diagnóstico clínico e radiológico.....	27
2.3.2 Diagnóstico Dopplerecardiográfico.....	29
2.4. Terapêutica do canal arterial patente.....	35
2.4.1 Medidas gerais.....	35
2.4.2 Tratamento farmacológico específico.....	35
2.4.3 Tratamento cirúrgico.....	39
3 OBJETIVOS.....	40
3.1 Objetivo geral.....	40
3.2 Objetivos secundários.....	40
4 MÉTODOS.....	41
4.1 População.....	41
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	41
4.3 Delineamento do estudo.....	42
4.3.1 Coleta de dados.....	42
4.3.2 Grupos de estudo.....	43
4.4 Variáveis analisadas.....	43
4.5 Definições.....	44

4.5.1 Variáveis de caracterização da amostra.....	44
4.5.2 Variáveis perinatais.....	45
4.5.3 Variáveis clínicas e laboratoriais.....	46
4.5.4 Variáveis relacionadas ao tratamento.....	48
4.6 Análise estatística.....	49
4.6.1 Cálculo amostral.....	49
4.6.2 Análise descritiva e univariada.....	49
4.6.3 Análise multivariada.....	50
4.7 Aspectos institucionais e éticos.....	50
5 RESULTADOS.....	51
5.1 Prevalência do canal arterial	51
5.2 População geral: caracterização da amostra (n=3043).....	51
5.2.1 Análise das características maternas e dos recém-nascidos (n=3043).....	51
5.2.2 Associação das características do binômio mãe-filho e a presença do canal arterial nos recém-nascidos prematuros (n=3043).....	52
5.2.3 Variáveis relacionadas às práticas médicas.....	55
5.3 Recém-nascidos prematuros com canal arterial patente (n=231).....	55
5.3.1 Idade do diagnóstico.....	55
5.3.2 Variáveis relacionadas às práticas médicas.....	56
5.3.3 Análise descritiva das alterações clínicas e radiológicas.....	56
5.3.4 Análise descritiva dos achados ao Dopplerecardiograma.....	57
5.3.5 Análise descritiva do tipo de terapêutica instituída.....	58
5.4 Análises comparativas das complicações clínicas com as características dos recém-nascidos e com os achados ao Dopplerecardiográficos.....	60
5.5 Análise univariada comparativa entre as terapêuticas instituídas e as características dos recém nascidos.....	63
5.5.1 Análise univariada comparativa entre os recém-nascidos com canal arterial submetidos ao tratamento específico e aqueles acompanhados com tratamento conservador (n=214).....	63
5.5.2 Análise univariada comparativa entre eficácia e falha terapêutica nos recém-nascidos com canal arterial tratados com indometacina (n=120).....	63
5.5.3 Análise univariada comparativa dos recém-nascidos que receberam	

indometacina ou foram submetidos ao tratamento cirúrgico (n=155).....	64
5.5.4 Análise multivariada comparativa entre as terapêuticas instituídas e as características dos recém nascidos.....	67
5.6 Análise comparativa entre as terapêuticas instituídas e as complicações clínicas nos recém-nascidos prematuros com canal arterial.....	69
5.7 Mortalidade e morbidade à alta hospitalar.....	70
6 DISCUSSÃO.....	72
6.1 Limitações do estudo.....	72
6.2 Pontos positivos	73
6.3 Prevalência do canal arterial em recém-nascidos prematuros e seus fatores de risco.....	74
6.4 Diagnóstico clínico e Dopplerecocardiográfico do canal arterial em recém-nascidos prematuros.....	76
6.5 Complicações clínicas associadas ao canal arterial patente em recém-nascidos prematuros e as terapêuticas instituídas.....	78
6.5.3 Disfunção renal	78
6.5.2 Enterocolite necrosante.....	78
6.5.3 Hemorragia peri-intraventricular.....	79
6.5.4 Repercussões pulmonares.....	80
6.5.5 Mortalidade	81
6.6 Indicação e eficácia das terapêuticas instituídas.....	82
7 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	84
REFERÊNCIAS.....	86
ANEXOS E APÊNDICES.....	98

INTRODUÇÃO

Os recentes avanços tecnológicos na assistência perinatal têm possibilitado maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros (RNPT). No entanto, ainda se observam freqüências elevadas de complicações, internações prolongadas e seqüelas nesses pacientes (LEMONS *et al.*, 2001; BAYLOR, 1999; HINTZ *et al.*, 2005).

Segundo os dados das investigações registradas na literatura, o parto pré-termo e o baixo peso ao nascer são os determinantes mais importantes da morbimortalidade infantil nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (LEMONS *et al.*, 2001; MATHEUS *et al.*, 2007; ALMEIDA *et al.*, 2008; ITABASHI *et al.*, 2009 ; MARIOTONI *et al.*, 2000).

Entre as complicações associadas à prematuridade, destaca-se o canal arterial (CA) patente, que, se não tratado adequadamente, pode resultar em maior morbimortalidade, sobretudo entre os recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (COOKE *et al.*, 2003; MOORE *et al.*, 2008; HUHTA, 1990; NOORI *et al.*, 2009).

O Hospital das Clínicas da UFMG, além de centro de referência nas áreas de medicina fetal, gestação de alto risco, também é considerado o centro de excelência para o tratamento de prematuros extremos e de recém-nascidos com cardiopatias congênitas e adquiridas. Em conseqüência, a Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas UFMG e a Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal/Departamento de Pediatria/ FM/ UFMG têm apresentado demanda crescente à assistência especializada de neonatos prematuros, cerca de 500 por ano.

Frente à magnitude do problema e a falta de investigações envolvendo amostras expressivas de RNPT, justifica-se um aprofundamento no conhecimento científico associado ao trabalho prático das equipes multidisciplinares, estruturadas para um direcionamento das ações, que visam o aprimoramento da assistência

perinatal e neonatal, proporcionando perspectivas de melhor qualidade de vida a esses pacientes.

Esses importantes fatores motivaram a realização da presente dissertação, cujos dados complementam o estudo longitudinal, iniciado com a abordagem dos fatores de risco maternos e perinatais na prevalência do CA patente nos RNPT. Esta primeira fase da investigação foi tema da minha monografia no Curso de Especialização em Cardiologia Pediátrica / Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina / UFMG.

2 CORPUS TEÓRICO

2.1 Metodologia da revisão

Na revisão da literatura, a busca de dados abrangeu todo o período da pesquisa, de janeiro de 2008 a janeiro de 2011 e foram acessados artigos disponibilizados nas bases MEDLINE, LILACS e COCHRANE (www.nlm.nih.gov). A última revisão, incluindo publicações dos últimos cinco anos, encontrou 144 artigos: 91 considerando os unitermos *ductus arteriosus, patent + preterm* ; 53 para *ductus arteriosus, patent + preterm + treatment*. Nesta busca, foram ainda incluídas referências da revisão bibliográfica realizada de 2006 a 2008 sobre persistência do canal arterial, registrando-se 102 publicações e referências clássicas de anos anteriores.

2.2 Canal arterial patente

2.2.1 Definições

O canal arterial patente refere-se à manutenção, no período pós-natal, de um conduto vascular musculoelástico, que comunica a circulação sistêmica à pulmonar (CHACCUR *et al.*, 2005).

O CA é vital ao desenvolvimento fetal, pois é através do fluxo transductal que a maior parte do débito ventricular direito alcança a circulação sistêmica, após se desviar do leito vascular pulmonar (CHACCUR *et al.*, 2005; MOORE *et al.*, 2008).

O fechamento funcional do CA após o nascimento é um evento fisiológico, que ocorre em 80% dos recém-nascidos a termo nas primeiras 48 horas e, praticamente, 100% até o quarto dia de vida. Já o fechamento anatômico ocorre entre o primeiro e terceiro mês de vida (COOKE *et al.*, 2003; HUHTA, 1990; MOORE *et al.*, 2008).

A persistência do canal arterial em recém-nascidos a termo é um defeito anatômico causado por uma distribuição aberrante do material elástico no tecido ductal e lâmina subendotelial com alteração estrutural no seu desenvolvimento. Pode estar associada às seguintes situações clínicas: achado isolado em crianças saudáveis; lesão ocasional encontrada com outros defeitos intracardíacos; conduto vascular necessário para manutenção da vida em neonatos com cardiopatias congênitas cianogênicas de hipofluxo pulmonar ou cardiopatias congênitas obstrutivas do coração esquerdo (NEAL, 1990; GUTTENBERGER-DE-GROOT *et al.*, 1980; CLYMAN *et al.*, 1998).

Nos RNPT, entretanto, trata-se de um retardo da sua oclusão conseqüente à imaturidade morfofuncional do conduto vascular, que não completou seu desenvolvimento devido ao nascimento antecipado. Sua prevalência é variável e associa-se a diversos eventos relacionados ao nascimento prematuro (CLYMAN, 1990; CLYMAN *et al.*, 1998; NEAL, 1990)

2.2.2 Considerações embriológicas, anatômicas e funcionais das circulações fetal e neonatal

O canal arterial origina-se do sexto arco embrionário esquerdo, situando-se entre a base do tronco pulmonar e a aorta descendente. Na sexta semana gestacional, já é responsável pela passagem de 55 a 60% do débito ventricular combinado. Durante toda a vida intrauterina, o CA é responsável pelo desvio do fluxo sanguíneo da circulação pulmonar de alta resistência para a aorta descendente e, conseqüentemente, para a placenta (CLYMAN, 1990; CHACCUR *et al.*, 2005; HEYMANN, 1975).

Assim como nas grandes artérias, o CA é sede de maturação histológica progressiva e é composto pelas camadas íntima, lâmina elástica interna, média muscular e adventícia. No entanto, a camada média possui lâminas de fibras musculares lisas, helicoidais e dispostas em direções opostas em torno do canal arterial, ao contrário da disposição circular das fibras encontradas na aorta e no

tronco da artéria pulmonar (GUTTENBERGER-DE-GROOT *et al.*, 1980; HEYMANN, 1975).

No estágio III, perto da idade gestacional a termo, a média é ainda mais extensa e rica em substância mucóide, com participação ativa no fechamento pós-natal do canal arterial. Ao longo do terceiro trimestre, ocorre fragmentação da lâmina elástica interna, formação de saliências na íntima e agregação de placas mucóides locais. A camada íntima apresenta espessamento irregular progressivo com proeminente protusão intraluminal. O fechamento ocorre em consequência da proliferação fibrosa da íntima (GUTTENBERGER-DE-GROOT *et al.*, 1980).

O fechamento pós-natal do canal arterial acontece em duas fases sucessivas. Nas primeiras 60 horas, há um fechamento funcional devido à contração das fibras musculares lisas, o que se deve à modificação do equilíbrio entre mecanismos vasoconstritores e vasodilatadores. Entre 30 a 90 dias ocorre o fechamento anatômico e permanente do canal arterial (CLYMAN, 1987; MOORE *et al.*, 2008; CLYMAN *et al.*, 1980 A).

Após o nascimento, a oxigenação e ventilação adequadas reduzem significativamente a resistência vascular pulmonar, permitindo que o débito ventricular direito alcance a circulação pulmonar com facilidade. Paralelamente, a resistência vascular sistêmica aumenta após o clampeamento do cordão umbilical, devido à exclusão do leito vascular placentário de baixa resistência (CHACCUR *et al.*, 2005; CLYMAN *et al.*, 1980 B). A elevação da pressão parcial de oxigênio aumenta a produção de endotelina E1, potente vasoconstritor. A presença de outros peptídeos como a bradicinina e o tromboxanoA2, além da queda nos níveis de prostaglandinas circulantes também são importantes para a constrição ductal (CLYMAN, 1987; COCEANI *et al.*, 1992; CLYMAN, 1991).

Por outro lado, a produção local no tecido ductal de mediadores vasodilatadores como as prostaglandinas, particularmente a prostaglandina E2 (PGE2), prostaciclina, óxido nítrico e os demais derivados de nitrogênio, possuem papel importante na inibição de tônus intrínseco do canal arterial (WALSH *et al.*, 1987; MOORE *et al.*, 2008; CLYMAN *et al.*, 1978).

A diminuição do fluxo transductal associado à hipóxia local, a inibição da produção da prostaglandina e do óxido nítrico são essenciais para a segunda fase, o fechamento anatômico do canal arterial. Nesse processo, ocorre destruição do endotélio, proliferação da íntima e formação de tecido conjuntivo. Por volta de um a três meses de idade pós-natal, observa-se obliteração completa e permanente do lúmen do CA (GUTTENBERGER-DE-GROOT *et al.*, 1980; CLYMAN *et al.*, 1998).

Nos RNPT, as camadas da parede ductal são menos desenvolvidas e seu tônus intrínseco é muito menor, logo a pressão parcial de oxigênio requerida para seu fechamento é mais elevada. Favorecem o relaxamento do canal arterial, a maior produção de PGE2 local, principalmente nos casos de estresse respiratório, associada à sensibilidade exarcebada do tecido do canal arterial à PGE2 e ao óxido nítrico com uma amplitude de resposta ductal consideravelmente superior (NEAL, 1990; CLYMAN *et al.*, 1980 A).

2.2.3 Prevalência

A presença de CA na população geral como cardiopatia congênita isolada é de 1: 2000-5000 de todos os nascidos vivos, sendo observada uma frequência duas vezes maior no gênero feminino (FYLER, 1992; MULLINS, 1990; MOORE *et al.*, 2008).

A permeabilidade do canal arterial em RNPT é considerada evento fisiológico multifatorial e complexo, resultante da atuação sinérgica de diferentes fatores sobre um sistema cardiovascular. Vários fatores pré, per e pós-natais influenciam na sua frequência. De fato, a prevalência do CA patente varia de forma inversa com a idade gestacional e o peso de nascimento. Estima-se que 10 a 42% dos neonatos prematuros e com baixo peso ao nascer (menor que 2500g) possuem canal arterial hemodinamicamente significativo (MOORE *et al.*, 2008; HUHTA, 1990; NEAL, 1990).

Registra-se grande variabilidade em relação ao peso dos neonatos. De acordo com Hoffman *et al.* (1986), a prevalência é de 30% e 80% em crianças com peso de nascimento menor que 1750g e 1000g, respectivamente. No entanto, para Archer (1993), varia de 20 para 40% neste grupo de prematuros. No estudo de Mouzinho *et al.* (1991) foram registrados percentuais de 16% e 46% para neonatos com peso menor que 1500g e 1000g, respectivamente. Evans (1993) também relatou uma incidência de 80% em prematuros abaixo de 1000g. Nos RNPT que apresentavam canal arterial patente no terceiro dia de vida, Dudell *et al.* (1984) evidenciaram alterações hemodinamicamente significativas em cerca de 55%, 40% e 10% naqueles com peso de nascimento menor que 1000g, entre 1000g e 1500g e acima de 1500g, respectivamente.

Quanto à idade gestacional, a prevalência relatada é de cerca de 35 a 75% entre 25 e 29 semanas, de 10 a 22% entre 30 e 32 semanas e menor de 1% naqueles com mais de 32 semanas (MOORE *et al.*, 2008; MOUZINHO *et al.*, 1991; EVANS, 1993).

A maturação pulmonar fetal é um dos mais importantes fatores protetores antenatais. A corticoterapia antenatal, crescimento intra-uterino restrito e ruptura prolongada de membranas são eventos relacionados com melhor maturidade pulmonar (CAPURUCO, 2008; WAFFARN *et al.*, 1983; ERONEN *et al.*, 1993; NEILSON, 2007; ERIKSON *et al.*, 2009; ROOBERTS *et al.*, 2006).

No período pós-natal, além da prematuridade e do baixo peso ao nascer, o estresse respiratório, como a doença das membranas hialinas, o uso de surfactante exógeno, a hipocalemia, o uso de furosemida e o aporte hídrico excessivo nos primeiros dias de vida favorecem a maior prevalência do CA (THIBEAULT *et al.*, 1977; BELL *et al.*, 1983; OH *et al.*, 2005). Assim como a sepse neonatal também é considerada fator de risco, pois a liberação dos mediadores vasoativos das prostaglandinas impede o fechamento do ducto ou induzem a sua reabertura (SPEER, 2009; GONZALES *et al.*, 1996).

2.2.4 Fisiopatologia

A fisiopatologia da persistência do canal arterial é complexa. Ao nascimento, o aumento da resistência vascular sistêmica e a queda da resistência pulmonar provocam uma inversão do *shunt* intraductal, que passa a ser da esquerda para a direita. As complicações dependem, sobretudo, do diâmetro do canal arterial, da resistência vascular pulmonar e da função miocárdica. Esses fatores determinam a magnitude do fluxo esquerdo – direito transductal, levando a alterações hemodinâmicas (CHACCUR *et al.*, 2005; MOORE *et al.*, 2008; NEAL, 1990).

O aumento do fluxo pulmonar determina uma sobrecarga volumétrica, transmitida às câmaras esquerdas. Inicialmente, há um período de adaptação e compensação miocárdica. No entanto, o miocárdio dos neonatos tem menor reserva contrátil e a principal forma de adequar o débito cardíaco ao volume excessivo é aumentando a frequência cardíaca (CLYMAN, 1991; MOORE *et al.*, 2008). As sobrecargas volumétrica e pressórica, acompanhadas de maior consumo de oxigênio miocárdico, de taquicardia com diminuição do tempo diastólico e de menor pressão diastólica aórtica, levam a uma redução do fluxo coronariano e hipoperfusão miocárdica com conseqüentes disfunção sisto-diastólica e dilatação do átrio esquerdo (HUHTA, 1990; NEAL, 1990). A liberação do fator natriurético atrial é exarcebada diante da descompensação cardiovascular e, atualmente, tem sido proposta como marcador bioquímico do canal arterial hemodinamicamente significativo (CLYMAN, 1990; MOORE *et al.*, 2008).

O aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e da pressão atrial esquerda, associado à exposição do leito vascular pulmonar a pressões sistêmicas, leva à congestão pulmonar e à piora da função, já deteriorada. Esses fatores provocam sobrecarga intersticial, difusão de proteínas ao seio alveolar com risco de edema e diminuição da complacência pulmonar. A presença de edema intersticial e alveolar, por sua vez, inibe a ação do surfactante, agravando o estresse respiratório (COTTON, 1984; COVERT *et al.*, 1994; RELLER *et al.*, 1991). Como resultado, observa-se a necessidade de maior tempo de ventilação e elevação dos parâmetros com maior risco de displasia broncopulmonar,

hemorragia pulmonar, infecções e seqüelas de extubação (KAAPA *et al.*, 1993; GARLAND *et al.*, 1994; BROWN, 1979; BANCALARI, 1996; COALSON *et al.*, 1999; BANCALARI *et al.*, 2003).

Do ponto de vista sistêmico, o “roubo de fluxo sanguíneo”, desviado da aorta em direção à circulação pulmonar, reduz consideravelmente ou mesmo negativa a perfusão diastólica de vários órgãos. Desta forma, as circulações cerebral, mesentérica, renal e miocárdica podem ficar comprometidas, causando sérios danos aos diversos órgãos e seqüelas, por vezes irreversíveis (CHACCUR *et al.*, 2005; MOORE *et al.*, 2008, COOMBS *et al.*, 1990).

2.2.5 Complicações relacionadas ao canal arterial patente em recém-nascidos prematuros

Como já registrado, as conseqüências hemodinâmicas dependem da magnitude do *shunt* esquerdo - direito através do CA. Em geral, o débito cardíaco sistêmico pode ser mantido em RNPT com CA até atingir uma relação de 2:1 entre os fluxos pulmonar e sistêmico (MOORE *et al.*, 2008; HAMMERMAN, 1995).

Nos RNPT, o ventrículo esquerdo tem menor complacência, quando comparado aos RNT, havendo uma deterioração rápida de sua performance miocárdica diante de pequenas sobrecargas volumétricas. O débito cardíaco reduz drasticamente, resultando em dilatação precoce das câmaras esquerdas (MC NAMARA *et al.*, 2007; CLYMAN, 1990).

A partir de então, observa-se redução significativa da pressão diastólica sistêmica devido ao “roubo” de fluxo através do canal arterial. Em grandes fluxos transductais, pode detectar-se fluxo diastólico reverso na aorta descendente, afetando gravemente a perfusão de vários órgãos, já nos primeiros dias de vida. As complicações mais descritas são: insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, congestão pulmonar com necessidade de ventilação mecânica agressiva e displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, hemorragia cerebral,

enterocolite necrosante, disfunção renal e isquemia miocárdica (CHACCUR *et al.*, 2005; NEAL, 1990).

As conseqüências dessas perturbações foram amplamente investigadas, particularmente o aumento na incidência de hemorragias peri-intraventriculares (HPIV). A maioria dos autores comprovou uma maior incidência de hemorragia intracraniana na presença de grandes shunts, outros relatam menor freqüência de alterações cerebrais com uso de indometacina profilática. (PERLMAN *et al.*, 1993; MENT *et al.*, 2000; MENT *et al.*, 2004; SCHMIDT *et al.*, 2001; KNIGHT, 2001; FOWLIE *et al.*, 2010).

Shortland *et al.* (1990) demonstraram uma redução e até inversão da velocidade do fluxo diastólico nas artérias carótidas e diversas artérias cerebrais. Evans *et al.* (1996) estudaram a associação entre a importância do *shunt* transductal nas primeiras 36 horas de vida e o desenvolvimento de hemorragia intraventricular em 170 prematuros. Os resultados demonstraram que o CA com grande fluxo e baixo débito cardíaco associou-se significativamente a maior incidência de HPIV grau III – IV.

A alteração do fluxo sanguíneo é também registrada nas artérias renais, cujas baixas velocidades diastólicas se devem ao roubo diastólico ductal. Assim, a perfusão renal comprometida induz à queda na taxa de filtração glomerular com risco maior de insuficiência renal. Após o fechamento do canal arterial, as velocidades do fluxo nas artérias renais normalizam-se, com conseqüente melhora da diurese (BÖMELBURG *et al.*, 1989; VANPEE *et al.*, 1993).

Nos RNPT com CA, o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e do fluido intersticial, associado à diminuição da complacência e o aumento da resistência de vias aéreas, prolongam a necessidade de ventilação mecânica e de suplementação de oxigênio. Esse fato explica a maior incidência de displasia broncopulmonar, observada nesses pacientes (BROWN, 1979; EVANS *et al.*, 1995; BANCALARI, 1996; COALSON *et al.*, 1999; BANCALARI *et al.*, 2003).

Quando o *shunt* transductal é importante, o risco de hemorragia pulmonar está aumentado, principalmente se os sintomas são precoces e o tratamento com indometacina é tardio (COVERT *et al.*, 1994; RELLER *et al.*, 1991; GARLAND *et al.*, 1994; BALSAN *et al.*, 1991, KLUCKOW *et al.*, 2000).

Shimada *et al.* (1994), Clyman (1987) e Garland *et al.* (1994) associaram o uso de surfactante exógeno para o tratamento das membranas hialinas ao aumento da incidência de CA patente nos prematuros. Já Reller *et al.* (1991) e Kappa *et al.* (1993) acreditam que o uso do surfactante não altera a freqüência da persistência ductal, mas, ao proporcionar uma queda abrupta na resistência pulmonar, ele eleva a magnitude do *shunt* esquerdo - direito transductal e aumenta o risco de hemorragia pulmonar.

2.3 Diagnóstico do canal arterial patente

2.3.1 Diagnóstico clínico e radiológico

A apresentação clínica depende do calibre ductal, da magnitude do fluxo esquerdo – direito e da idade gestacional. A caracterização clínica é difícil nos recém-nascidos prematuros, principalmente nos primeiros três dias de vida, quando a resistência pulmonar encontra-se ainda elevada, particularmente naqueles com angústia respiratória e necessidade de ventilação mecânica. Os sinais aparecem por volta do terceiro dia de vida ou logo após administração de surfactante (COTTON, 1984; SHIMADA *et al.*, 1994). Se o acometimento pulmonar é leve ou inexistente, geralmente os indícios clínicos aparecem no segundo dia de vida (COTTON, 1987; DUDELL *et al.*, 1984; BURNARD, 1959; ARCHER *et al.*, 1984).

O canal arterial amplo produz sobrecarga das câmaras cardíacas esquerdas nos primeiros dias de vida com manifestação precoce de insuficiência cardíaca, contribuindo para a instalação ou permanência da síndrome do estresse respiratório (THIBEAULT *et al.*, 1977; COTTON, 1987; EVANS *et al.*, 1995; BANCALARI, 1996; AFIUNE *et al.*, 2005).

A taquicardia e a atividade precordial hiperdinâmica são sinais importantes, assim como o aumento da amplitude dos pulsos periféricos. *Ictus cordis* propulsivo, secundário ao aumento do volume ventricular esquerdo, está presente em cerca de 20% dos casos. O achado clínico de pulsos amplos corresponde à pressão de pulso aumentada, diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica maior que 30 mmHg, sendo identificado em cerca de 25 a 40% dos casos (MOORE *et al.*, 2008; EVANS, 1993; KIRKLIN, 1990; DAVIS *et al.*, 1995).

O sopro cardíaco é sistólico, ejetivo, grau II / VI em 65 a 75% dos casos. Sopros grau III / VI são pouco comuns (10 a 15% dos casos). O epicentro encontra-se no segundo e terceiro espaços intercostais esquerdos, irradiando para ambas as axilas e dorso. Raramente, encontra-se sopro típico em maquinaria, contínuo, com acentuação sistólica e decrescendo em fase diastólica. Em 20% dos casos não ocorre sopro cardíaco (DAVIS *et al.*, 1995; EVANS, 1993; KIRKLIN, 1990; BURNARD, 1959).

Na presença de hemorragia pulmonar, um grande canal arterial deve ser prontamente investigado (MOORE *et al.*, 2008; COVERT *et al.*, 1994; FINLAY *et al.*, 2000). Em recém-nascidos com quadro de alteração respiratória prolongada e maior demanda de oxigênio ou reaparecimento de estresse respiratório, deve-se sempre considerar a presença de canal arterial. O mesmo se aplica aos casos de apnéia recorrente e inexplicável e de enterocolite necrosante (ARCHER, 1993; KIRKLIN, 1990).

Yeh *et al.* (1981) descreveram um índice cardiovascular relacionando alterações clínicas e radiológicas com a presença de CA hemodinamicamente significativo em RNPT. O quadro 1 mostra as cinco variáveis analisadas, pontuadas de zero a dois. Um índice superior ou igual a três está associado à persistência do canal arterial em 90% dos casos.

Quadro 1 – Índice cardiovascular para diagnóstico clínico dos recém-nascidos prematuros com canal arterial proposto por Yeh (1981)

Índice	0	1	2
Frequência cardíaca	< 160	160 – 180	> 180
Sopro cardíaco	Nenhum	Sistólico	Contínuo
Pulsos periféricos	Normais	Braquial amplo	Pedial amplo
<i>Ictus cordis</i>	Ausente	Palpável	Visível
ICT ao RX tórax	< 0,60	0,60 – 0,65	> 0,65

Yeh TF, Raval D, Luken J et AL. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus. A scoring system with echocardiogram, acid-base and blood gas correlations. 1981 *Crit. Care Med.*; 9: 655-657

As alterações encontradas na radiografia torácica auxiliam no diagnóstico da persistência do canal arterial com repercussão. Já nos primeiros dias, observa-se edema, sobrecarga vascular pulmonar e broncograma aéreo com piora progressiva (DAVIS *et al.*, 1995; MOORE *et al.*, 2008). A cardiomegalia, sinal mais tardio, relaciona-se a fluxos transductais maiores, e deve-se, geralmente, ao aumento do átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE), (DAVIS *et al.*, 1995; EVANS, 1993).

2.3.2 Diagnóstico Dopplerecociardiográfico

O Dopplerecociardiograma, exame não invasivo e de fácil realização, é essencial para a confirmação diagnóstica da persistência do canal arterial, bem como para avaliação da sua repercussão hemodinâmica e funcional.

As definições atuais do canal arterial hemodinamicamente significativo são complexas e têm sido amplamente discutidas. Os marcadores mais estudados são: diâmetro do canal arterial, quantificação do fluxo transductal por meio do Doppler espectral em cores, quantificação da pré-carga com cálculo da razão

entre diâmetro de átrio esquerdo e aorta (Ao), caracterização do fluxo em artéria pulmonar, débito ventricular esquerdo e fenômeno do “roubo” de fluxo diastólico em artérias sistêmicas (MELLANDER *et al.*, 1987; HIRSMAKI *et al.*, 1990; EVANS *et al.*, 1995; Kluckow *et al.*, 1995; MCNAMARA *et al.*, 2005).

- Diâmetro ductal

A visualização direta do canal arterial entre a aorta e a artéria pulmonar é recomendada nas incidências paraesternal eixo curto e supraesternal.

Para Kluckow *et al.* (1995), um diâmetro do canal arterial superior a 1,5mm nas 30 primeiras horas de vida é o melhor indicador diagnóstico de CA sintomático com uma sensibilidade de 81% e uma especificidade de 85%. No entanto, esta medida isolada é limitada. Pode sofrer interferências diretas de acordo com respiração, estado de hidratação e pressões sistêmicas e pulmonares no momento do diagnóstico, além de ser influenciada pela maturação intrínseca ductal de acordo com a idade gestacional e o peso do RNPT (EVANS *et al.*, 1995; MCNAMARA *et al.*, 2005; AFIUNE *et al.*, 2005).

Recentemente, Tschuppert *et al.* (2008) propuseram um índice interessante: elevação do diâmetro ductal ao quadrado (mm^2) dividido pelo peso de nascimento em quilogramas (Kg), estabelecendo correlações diretas entre maiores índices, repercussões sistêmicas e falha do tratamento medicamentoso.

- Medidas hemodinâmicas do fluxo transductal pelo Doppler pulsado e com mapeamento em cores

A direção e o volume do fluxo transductal dependem das resistências vasculares pulmonar e sistêmica. Estudos anteriores já determinaram padrões de fluxo ao Doppler espectral de acordo com a magnitude do *shunt*. Grandes fluxos são acompanhados de pico sistólico de alta velocidade (> 2,0m/s – 2,5m/s) com velocidade diastólica final pequena ou zerada, ou seja, um alto índice de

pulsatilidade, cuja razão velocidade sistólica máxima / velocidade diastólica é maior que 4:1. À medida que há constrição ductal, a velocidade diastólica aumenta, com conseqüente redução do índice de pulsatilidade (HIRSMAKI *et al.*, 1990; MELLANDER *et al.*, 1987; SU *et al.*, 1999).

A quantificação volumétrica do fluxo através do canal arterial, apesar de ser mais acurada, pode não ser confiável devido à tortuosidade do ducto, variabilidade do diâmetro ao longo de seu curso, influência da resistência vascular transductal e habilidade do miocárdio ventricular prematuro adaptar-se à sobrecarga volumétrica. Por esses motivos, o cálculo da razão entre o débito direito (Qp) e o débito esquerdo (Qs) podem subestimar o volume transductal.

Drayton *et al.* (1987) compararam *shunt* transductal de 30 crianças com menos de 32 semanas de idade gestacional ao de 10 recém-nascidos a termo, durante as primeiras 48 horas. Um *shunt* superior à 70ml/kg/min no segundo dia de vida é um fator indicativo de persistência do canal com 75 % de sensibilidade e 100% de especificidade.

- Quantificação da pré-carga

A primeira caracterização do aumento do fluxo pulmonar com conseqüente sobrecarga transmitida às câmaras esquerdas foi descrita por Silverman *et al.* (1974) que avaliaram a relação entre os diâmetros do AE e Ao através do modo M na incidência paraesternal, eixo longo. Johnson *et al.* (1983) também estudaram tais parâmetros, concluindo que relações AE:Ao maiores que 1,4:1 relacionavam-se com sobrecarga volumétrica. Iyer *et al.* (1994), utilizando um índice AE/Ao superior a 1,5 para prematuros com mais de um dia de vida, obtiveram uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 95% para o diagnóstico de CA com significância hemodinâmica.

A relação entre diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) e Ao também foi avaliada. Johnson *et al.* (1983) compararam 1500 neonatos sem CA e 415 com CA e sugeriram a razão entre DDFVE: Ao maior que 2,1: 1 como corte de significância hemodinâmica. Este marcador também não deve ser usado

isoladamente devido à sua baixa sensibilidade e especificidade, incluindo também as variações operador dependente e os fatores relacionados ao paciente como hidratação, performance ventricular e existência de *shunt* transatrial (JOHNSON *et al.*, 1983; AFIUNE *et al.*, 2005).

- Caracterização do fluxo em artéria pulmonar

O fluxo em artéria pulmonar usualmente é laminar, sistólico com velocidade máxima em torno de 1,5m/s. O canal arterial é responsável pela presença de um fluxo diastólico no tronco pulmonar e em seus ramos com conseqüente fluxo sistólico local turbulento. A magnitude do fluxo diastólico, detectado pelo Doppler com mapeamento em cores no tronco e ramo esquerdo da artéria pulmonar, relaciona-se diretamente com sua repercussão hemodinâmica (HIRSMAKI *et al.*, 1990; HIRASHI *et al.*, 1987).

- Débito ventricular esquerdo

O débito ventricular esquerdo é determinado pela medida do integral do tempo de velocidade (IVT) encontrada com o Doppler pulsado na via de saída ventricular esquerda (VSVE) e o diâmetro da aorta medido no eixo longo paraesternal.

O aumento do fluxo esquerdo - direito transductal é seguido pelo aumento no volume de ejeção ventricular esquerdo. No estudo de Walther *et al.* (1989), uma IVT superior a 12 cm/seg encontrada na VSVE teve a mesma especificidade da razão AE:Ao maior que 1,4:1 em RNPT com menos de 32 semanas de idade gestacional. Neonatos com CA sintomático também tiveram maior volume de ejeção e de débito ventricular esquerdo, quando comparados a neonatos sem PCA com valores $> 2.34\text{ml/kg}$ versus $< 2.25\text{ml/kg}$ e $> 314\text{ml/kg/min}$ versus $< 310\text{ml/kg/min}$, respectivamente.

Esses efeitos são menos expressivos em RNPT extremos devido à disfunção sistólica ventricular, secundária ao miocárdio muito imaturo (HIRSMAKI *et al.*, 1990; HIRASHI *et al.*, 1987; MELLANDER *et al.*, 1987; MC NAMARA *et al.*, 2005).

- Fenômeno do “roubo” de fluxo diastólico em artérias sistêmicas

O canal arterial é um conduto vascular que conecta a circulação sistêmica de alta resistência à circulação pulmonar de baixa resistência. Durante a sístole, parte do débito ventricular esquerdo é dirigida diretamente à artéria pulmonar através do ducto e já durante a diástole, ocorre um “roubo” de fluxo da aorta para leito vascular pulmonar (HIRASHI *et al.*, 1987; KUPFERSHMID *et al.* 1988).

As conseqüências clínicas e hemodinâmicas devem-se, portanto, a um fluxo diastólico reduzido associado à inabilidade do miocárdio imaturo a lidar com a sobrecarga volumétrica. Como resultado, encontramos a hipoperfusão regional com fluxos diastólicos ausentes e reversos nas artérias carótidas e artéria cerebral média, aorta abdominal, artérias renais e mesentéricas, com normalização após o fechamento ductal (KUPFERSCHMID *et al.*, 1988; ROZE *et al.*, 1994; KLUCKOW *et al.*, 1995, COOMBS *et al.*, 1990).

Em 2007, McNamara *et al.* propuseram um quadro baseado em alterações clínicas e ecocardiográficas para quantificar a repercussão hemodinâmica dos RNPT com canal arterial patente. Os critérios usados foram: índice de oxigenação (IO), oxigenioterapia com CPAP nasal ou ventilação mecânica (VM) e a média pressórica em vias aéreas (MAP), pressão arterial sistêmica (PAS), tolerância à dieta e enterocolite necrosante (ECN), alterações radiológicas e achados Dopplerecardiográficos como diâmetro do CA, razão AE:Ao e caracterização do fluxo transvalvar mitral (Quadro 2).

Quadro 2 – Caracterização clínica e Dopplerecardiográfica dos recém-nascidos prematuros com canal arterial proposta por McNamara (2007)

Critérios clínicos e radiológicos	Critérios Dopplerecardiográficos
Assintomático	Ausência de CA ao Doppler colorido ou pulsado
Leve <ul style="list-style-type: none"> • IO < 6 • Pausas respiratórias / apnéias <6 ao dia • CPAP nasal ou VM (MAP < 8) • Intolerância parcial à dieta • Hiperfluxo pulmonar ao raios-X de tórax 	Canal arterial pequeno <ul style="list-style-type: none"> • Diâmetro CA < 1,5mm • Fluxo CA restrito ao Doppler pulsado • Razão AE / Ao < 1,5 • Fluxo transvalvar mitral e relaxamento diastólico VE normais. • Fluxo diastólico normal em artérias mesentérica, renal e cerebral média.
Moderado <ul style="list-style-type: none"> • IO entre 7 e 14 • Apnéias freqüentes (a cada hora) • VM (MAP entre 9 e 12) • Intolerância total à dieta, distensão abdominal • Oligúria, aumento de escórias urinárias • Redução da PAS (média ou diastólica) • Hiperfluxo pulmonar, cardiomegalia ao raios-X de tórax • Acidose metabólica leve (pH 7,1 – 7,25 e/ou excesso de bases de -7,0 a - 12,0) 	Canal arterial moderado <ul style="list-style-type: none"> • Diâmetro CA entre 1,5mm e 3,0mm • Fluxo CA amplo ao Doppler pulsado • Razão AE / Ao entre < 1,5 e 2,1 • Fluxo transvalvar mitral alterado, disfunção diastólica VE de grau I. • Fluxo diastólico reduzido ou zerado em artérias mesentérica, renal e cerebral média.
Grave <ul style="list-style-type: none"> • IO > 14 • VM (MAP >12) ; VM de alta freqüência • Hemorragia pulmonar • ECN • Oligoanúria • Necessidade de agentes inotrópicos • Acidose metabólica moderada e grave (pH < 7,1 e/ou excesso de bases < - 12) 	Canal arterial amplo <ul style="list-style-type: none"> • Diâmetro CA > 3,0mm • Fluxo CA amplo ao Doppler pulsado • Razão AE / Ao entre > 2,1 • Fluxo transvalvar mitral alterado, disfunção diastólica VE de grau ≥ II. • Fluxo diastólico reverso em artérias mesentérica, renal e cerebral média

McNamara PJ, Sehgal AS . A rationale approach to the hemodynamically significant ductus arteriosus. Archives of Disease in Childhood -Fetal & Neonatal Edition 2007;92:F424-F427.

2.4. Terapêutica do canal arterial patente

2.4.1 Medidas gerais

As primeiras medidas terapêuticas após diagnóstico de CA em recém-nascidos prematuros são a restrição hídrica, oxigenação adequada, manutenção da euvolemia e correção da anemia. Há evidências na literatura relacionando o aporte hídrico excessivo com a maior frequência de CA sintomático em RNPT (COOKE *et al.*, 2003; FOWLIE *et al.*, 2010; OHLSSON *et al.*, 2010).

Segundo Thibeault *et al.* (1977) e Betkurer *et al.* (1981), o uso de furosemida, diurético de alça, deve ser evitado, pois aumenta a síntese de prostaglandina E2 renal e reduz as chances de fechamento espontâneo do CA.

2.4.2 Tratamento farmacológico específico

Diante do canal arterial com repercussão clínica e hemodinâmica, recomenda-se a terapêutica específica com o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas, como a indometacina ou ibuprofeno. Os anti-inflamatórios são inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX2 e COX1), que convertem o ácido araquidônico em uma série de endoperóxidos, precursores das prostaglandinas e assim têm papel ativo no fechamento do canal arterial (MALVIYA *et al.*, 2008; COOKE *et al.*, 2003; OHLSSON *et al.*, 2010; CLYMAN *et al.*, 2007).

- Indometacina

Medicamento anti-inflamatório não esteroidal (AINE), administrado por via intravenosa ou oral em três doses de acordo com o peso e dias de vida pós-natal. Devido à semi-vida prolongada durante as primeiras 72 horas de vida, recomenda-se dose reduzida se 0,1mg/kg na primeira dose e 0,2mg/kg nas outras

duas. Em contrapartida, nos RNPT com mais de sete dias a recomendação é de três doses de 0,2mg/kg (HERRERA *et al.*, 2007; COOKE *et al.*, 2003).

Os efeitos colaterais da indometacina são muitos: redução da agregação plaquetária, hemorragia digestiva, efeito vasoconstritor sobre vários órgãos levando a risco de insuficiência renal, enterocolite necrosante, hipertensão pulmonar e diminuição da perfusão. Todos eles estão relacionados à diminuição da síntese de prostaglandinas e justificam suas contra-indicações, tais como: sangramento ativo, plaquetopenia $<60\ 000/\text{mm}^3$, enteropatia grave, enterocolite necrosante e insuficiência renal. A icterícia grave não é mais considerada contra-indicação absoluta, porque a indometacina não parece dissociar a bilirrubina da albumina (HERRERA *et al.*, 2007; COOKE *et al.*, 2003).

Como a indometacina provoca uma redução do fluxo sanguíneo cerebral, seu uso pode aumentar o risco de lesão cerebral isquêmica. Esse efeito sobre o fluxo sanguíneo cerebral é observado durante as injeções rápidas. Edwards *et al.* (1990) recomendam um tempo de injeção superior a 20 minutos ou infusão contínua.

A indometacina pode ser responsável pela disfunção renal devido à diminuição da perfusão renal e da filtração glomerular. Estes casos, geralmente, são transitórios e leves (BÖMELBURG *et al.*, 1989). Alguns autores sugerem a combinação de furosemida durante o tratamento com indometacina para evitar risco de insuficiência renal, no entanto, essa abordagem sistemática não parece ser aconselhável por causa dos sérios efeitos secundários de diuréticos em prematuros (BETKURER *et al.*, 1981; KANG *et al.*, 1996).

O fluxo sanguíneo mesentérico encontra-se reduzido nos CA de tamanho moderado a grande e o uso da indometacina pode exacerbar essa alteração. Por isso, muitas vezes, torna-se difícil atribuir apenas ao tratamento algumas complicações como sangramento gastrointestinal, perfuração intestinal e enterocolite necrosante (SHORTER *et al.*, 1999; O'DONOVAN *et al.*, 2003).

Dudell *et al.* (1984), em um estudo colaborativo nos Estados Unidos, registraram índices de fechamento do CA de 80% após administração de indometacina nas crianças com peso ao nascer inferior a 1750 gramas, se administrada até 14 dias de vida. O uso da indometacina foi menos eficaz nos neonatos mais prematuros. Os autores demonstraram melhores resultados com o avançar da idade gestacional, registrando-se índices de fechamento de 47% e 75% para RNPT com IG de 27-29 semanas e após 30 semanas, respectivamente.

A idade pós-natal no momento do tratamento é outro fator importante na eficácia do tratamento. A administração da indometacina ainda na primeira semana de vida relaciona-se a um maior índice de fechamento do CA com necessidade de doses menores. Essa relativa falha no tratamento tardio é observada apesar de serem mantidas no plasma, concentrações terapêuticas eficazes (CLYMAN *et al.*, 2007; HERRERA *et al.*, 2007; MALVIYA *et al.*, 2008).

Dois tipos de falhas do tratamento são observados: a total ausência de resposta à indometacina e a reabertura após o fechamento ou constrição inicial. Este segundo tipo é particularmente comum entre os prematuros extremos. O curso mais prolongado da indometacina, superior a três doses, tem sido proposto como tentativa de reduzir a chance de reabertura do CA. Herrera *et al.* (2007) demonstraram que o curso de curta duração (três doses no intervalo de 36 horas), realizado no início da primeira semana de vida não foi menos eficaz do que o tratamento prolongado por cinco dias.

A apresentação clínica com sinais de descompensação cardiopulmonar, no momento do início do tratamento, também é fator significativo na eficácia da indometacina. O tratamento iniciado diante dos primeiros sinais clínicos de CA é associado a uma redução significativa na incidência de repercussões sistêmicas e pulmonares e na indicação de ligadura cirúrgica. Essa abordagem precoce, entre terceiro e quarto dias de vida, parece especialmente benéfica em prematuros extremos, com peso ao nascer abaixo de 1000g (HERRERA *et al.*, 2007; MALVIYA *et al.*, 2008; FOWLIE *et al.*, 2010).

Diversos estudos têm sido destinados a analisar as conseqüências do fechamento profilático do canal arterial desde o primeiro dia de vida. Estima-se que ocorre fechamento espontâneo do canal arterial em torno de 60% dos RNPT com muito baixo peso ao nascer. Na última revisão do Cochrane em 2010 realizada por Fowlie *et al.*, o uso profilático da indometacina associou-se a redução de algumas complicações como: frequência de CA sintomático, necessidade de fechamento cirúrgico e hemorragia periintraventricular grave. No entanto, na mesma revisão, não houve evidências de melhora do prognóstico em longo prazo, incluindo o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor dos RNPT. Logo, abordar sistematicamente todos esses neonatos, com a administração de indometacina como droga profilática, não é preconizada devido aos seus efeitos sistêmicos (FOWLIE *et al.*, 2010, SCHIMIDT *et al.*, 2001; MENT *et al.*, 2000; MENT *et al.*, 2004).

- Ibuprofeno

O ibuprofeno é um AINE derivado do ácido carboxílico grupo ácido aril-propilônico. Alguns estudos demonstraram que seu uso não altera o fluxo sanguíneo cerebral, intestinal e renal (VAN OVERMEIRE *et al.*, 2000; COCEANI *et al.*, 1992; VARVARIGOU *et al.*, 1996; MOSCA *et al.*, 1997). Além disso, parece ampliar a auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral e possuem propriedades neuroprotetoras do estresse oxidativo (PATEL *et al.*, 2000; KAPLAN *et al.*, 1994; HARDY *et al.*, 1996).

Na revisão do Cochrane de 2010, Ohlsson *et al.* concluíram que o ibuprofeno é tão eficaz quanto a indometacina e que não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade, risco de displasia broncopulmonar e hemorragia cerebral entre as duas terapias (OHLSSON *et al.*, 2010, VAN OVERMEIRE *et al.*, 1996; VAN OVERMEIRE *et al.*, 1998; PATEL *et al.*, 2000). Entretanto, houve registro de menores índices de oligúria transitória e enterocolite necrosante nos pacientes tratados com ibuprofeno. Novos estudos estão sendo propostos para avaliação mais adequada das repercussões em longo prazo. Atualmente, as duas

medicações referidas são consideradas eficazes para o fechamento do CA patente em recém-nascidos prematuros (OLHSSON *et al.*, 2010).

2.4.3 Tratamento cirúrgico

As abordagens cirúrgicas mais utilizadas são: laqueadura e secção ou colocação de clips por via extrapleural com acesso por minitoracotomia lateral esquerda.

Tem sido descrita maior eficácia cirúrgica no fechamento do CA do que o uso da indometacina, mas a abordagem invasiva está associada ao maior risco de pneumotórax como complicação no pós-operatório imediato e, como complicações tardias, o maior risco de displasia broncopulmonar, alterações cerebrais e retinopatia da prematuridade (COTTON *et al.*, 1978; SATUR *et al.*, 1991; KOEHNE *et al.*, 2001; KABRA *et al.*, 2007; RAVAL *et al.*, 2007; CHORNE *et al.*, 2007A). Outras repercussões clínicas como enterocolite necrosante, sangramentos pulmonares ou sistêmicos, disfunção renal e sepse foram semelhantes entre as duas terapêuticas de acordo com a revisão do Cochrane realizada por Malviya *et al.* (2008).

Devido às complicações relacionadas ao procedimento invasivo, a realização de cirurgia para fechamento do CA em RNPT tem sido preconizada para os neonatos que apresentaram falha ou contra-indicação ao tratamento medicamentoso (MALVIYA *et al.*, 2008).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Investigar a prevalência, o perfil de apresentação clínica do canal arterial patente em recém-nascidos prematuros e a eficácia das terapêuticas clínica e cirúrgica.

3.2 Objetivos secundários

- Analisar os fatores de risco perinatais, relacionados à presença do canal arterial patente em recém-nascidos prematuros.
- Avaliar métodos diagnósticos, repercussões clínicas e hemodinâmicas do canal arterial patente em prematuros, bem como seu prognóstico à alta hospitalar.

4 MÉTODOS

4.1 População

Estudo realizado na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da UFMG, que registra média anual de 2500 recém-nascidos, sendo que os prematuros representam cerca de 20 a 25% dessa população.

Os neonatos com canal arterial patente são assistidos pelas equipes de neonatologistas e cardiologistas pediátricos. A Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal é referência para o Ministério da Saúde e Rede Municipal de Saúde, bem como o Centro de Medicina Fetal e as Unidades de Gestação de Alto Risco e de Assistência a Recém-nascidos Prematuros.

Foram eleitos para participar do estudo todos os recém-nascidos pré-termo, com registro consecutivo no período de janeiro de 2002 a janeiro de 2008. A abordagem diagnóstica e terapêutica foi baseada no protocolo implantado na Unidade Neonatal no ano de 2002 (ANEXO I), com registro de dados em prontuário. Esse protocolo assistencial foi elaborado pelas equipes da Divisão de Cardiologia Pediátrica, de Cirurgia Cardiovascular e Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas UFMG.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

No presente estudo, será abordada apenas a patência do canal arterial como achado isolado e fisiológico encontrado nos recém-nascidos prematuros.

Foram incluídos todos os recém-nascidos prematuros, com idade gestacional menor que 37 semanas, assistidos na Maternidade e Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas – UFMG, exceto:

- Recém-nascidos que não realizaram Dopplerecardiograma para confirmação do diagnóstico ou para controle de tratamento.
- Recém-nascidos com cardiopatias congênitas estruturais, incluindo àquelas associadas à persistência do canal arterial ou cardiopatias do tipo canal dependente.

4.3 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal retrospectivo, tipo coorte, com coleta de dados registrados em prontuários e tapes / laudos Dopplerecardiográficos.

Além do exame clínico, foram realizados exames complementares (raios-X de tórax e Dopplerecardiograma) entre o terceiro e sétimo dia de vida e também durante o acompanhamento com indicação individual definida por critérios clínicos da evolução, segundo protocolo assistencial (ANEXO I).

Os Dopplerecardiogramas foram realizados por um dos cinco membros da Divisão da Cardiologia Pediátrica e Fetal e segundo protocolo do Setor de Ecocardiografia SEDT – CCCV do Hospital das Clínicas – UFMG.

4.3.1 Coleta de dados

A coleta dos dados baseou-se na identificação de todos os recém-nascidos vivos prematuros assistidos na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas - UFMG e em seu seguimento, pelo menos até o décimo quarto dia de vida. Nos pacientes com diagnóstico de canal arterial, a coleta de dados foi estendida, dependendo da evolução e da necessidade de acompanhamento na unidade de internação.

Os dados sobre a história gestacional e os dados clínicos dos pacientes foram coletados pela pesquisadora, por meio de busca ativa em prontuários médicos, segundo protocolo de pesquisa desenvolvido para este estudo (APÊNDICE I).

Foram utilizadas como fontes na coleta de dados:

- Livro de registro de nascimentos na sala de parto, assegurando que todos os recém-nascidos com idade gestacional menor que 37 semanas fossem incluídos na pesquisa e atentando também para os registros de óbitos ocorridos na sala de parto;
- Prontuário médico dos recém-nascidos na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas – UFMG;
- Prontuário das mães, na busca de algum dado materno não existente no prontuário do recém-nascido.
- Tapes / laudos dos exames Dopplerecardiográficos realizados nos recém-nascidos incluídos neste estudo.

4.3.2 Grupos de estudo

- GRUPO I: Neonatos prematuros assistidos na Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, de janeiro de 2002 a janeiro de 2008.
- GRUPO IA: Neonatos prematuros selecionados do grupo I, com canal arterial.
- GRUPO IB: Neonatos prematuros selecionados do grupo I, sem canal arterial.

4.4 Variáveis analisadas:

- Variáveis de caracterização da amostra: idade materna, história gestacional, tipo de parto e idade do diagnóstico.
- Variáveis perinatais: idade gestacional, gênero, peso de nascimento, Boletim de Apgar, uso de corticóide antenatal, uso de surfactante pós-natal.
- Variáveis clínicas e laboratoriais: variáveis definidas pelas repercussões clínicas; alterações radiológicas e dos diagnósticos morfológico, funcional e hemodinâmico ao Dopplerecardiograma por meio de revisão dos tapes, gravados por ocasião da realização dos exames.

- Variáveis relacionadas ao tratamento: conservador (observacional), indometacina e cirúrgico, suas eficácias e efeitos colaterais.

4.5 Definições

4.5.1 Variáveis de caracterização da amostra

-Recém-nascido pré-termo

Adotou-se a definição do recém-nascido pré-termo, aquele cujo nascimento ocorreu com IG inferior a 37 semanas completas de gestação ou inferior a 259 dias (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1967).

-Recém-nascido prematuro de extremo baixo peso

Foram considerados neonatos prematuros extremos, aqueles com peso de nascimento inferior a 1000g.

-Idade materna

A idade materna considerada foi aquela registrada na data do parto.

-História gestacional

A história gestacional materna incluiu dados de gestações pregressas e atual (G); dados dos partos já realizados e o atual (P) e abortos já registrados (A).

-Tipo de parto

Os tipos de parto foram definidos, de acordo com dados obtidos nos prontuários, em parto vaginal (espontâneo ou induzido) e parto cesáreo (parto operatório eletivo ou não), sem categorização para o uso de fórcepe.

-Idade do diagnóstico

A idade do diagnóstico foi definida em dias, de acordo com os dados da avaliação clínica e confirmação pelo estudo Dopplerecardiográfico.

4.5.2 Variáveis perinatais

-Idade gestacional

A idade gestacional calculada foi determinada pela data da última menstruação e informações pelo ultra-som precoce, anterior a 20 semanas de gestação, quando existentes. Nos casos onde tais informações não foram registradas, utilizou-se a ultrasonografia tardia, juntamente com o exame clínico-neurológico do recém-nascido (BALLARD *et al.*, 1991). A avaliação clínico-neurológica foi feita pela equipe de médicos neonatologistas da Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas – UFMG.

-Gênero

O gênero do recém-nascido foi definido no primeiro exame clínico realizado pela equipe de médicos neonatologistas da Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas – UFMG.

-Peso de nascimento

O procedimento foi realizados na sala de admissão do berçário ou na UTI neonatal por pessoal treinado (enfermeiro ou médico), logo após o parto, com a criança despida e após verificação da tara da balança. Utilizou-se balança eletrônica pediátrica com capacidade para 15Kg, com sensibilidade de 5g e pesos registrados em gramas. Os recém-nascidos foram agrupados por faixa de peso ao nascer em três categorias: menos de 1000g, entre 1000 e 1499g e acima ou igual a 1500g.

-Boletim de Apgar

As informações sobre Boletim de Apgar (APGAR, 1953), determinado no 1º e 5º minutos de vida, foram obtidas dos registros feitos pelos médicos neonatologistas na sala de parto. A nota igual ou superior a sete foi considerada como ponto de corte para boas condições clínicas. A presença de um escore inferior a sete foi considerado, segundo o Manual de Reanimação da Academia Americana de Pediatria e Associação Americana de Cardiologia, má adaptação ao meio extra-uterino com necessidade de reavaliação a cada cinco minutos até cerca de 20 minutos.

-Uso de corticóide no período antenatal

As informações foram obtidas por meio de consultas ao prontuário médico, sendo considerado como uso de corticóide qualquer tratamento efetuado, completo ou não.

-Uso do surfactante pós-natal

O surfactante exógeno foi utilizado na dose de 80 a 120mg/kg em todos os recém-nascidos que apresentaram sinais de estresse respiratório ou com dificuldade respiratória importante, justificando ventilação mecânica. Algumas crianças receberam duas doses de acordo com a indicação clínica.

4.5.3 Variáveis clínicas e laboratoriais

-Gravidade das complicações

Para análise das complicações clínicas e hemodinâmicas do canal arterial patente, foram consideradas as seguintes variáveis: displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, hemorragia intracraniana de grau maior ou igual a II e / ou leucomalácia, além da enterocolite necrosante e disfunção renal.

-Alterações radiológicas

Os parâmetros utilizados para avaliação da radiografia torácica foram a trama vascular pulmonar e a área cardíaca, considerando-se como cardiomegalia, a presença de índice cardiorádico maior que 0,6.

-Diagnóstico morfológico, funcional e hemodinâmico ao Dopplerecardiograma.

O estudo Dopplerecardiográfico, incluiu três métodos – modo M, bidimensional e Doppler (pulsado, contínuo e com mapeamento de fluxo em cores). Para realização dos exames foi utilizado o equipamento ecocardiográfico Hewlett-Packard (HP), versão 1.500, com ondas 2.5, 3.5 e 5.5 MHZ, segundo protocolo de Setor de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas – UFMG. As medidas

ecocardiográficas ao modo M e ao mapeamento de fluxo em cores foram obtidas seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, publicadas em 1980 e adaptadas para recém-nascidos prematuros por Silverman (1993).

O exame foi realizado entre o 3º e o 5º dias de vida em todos os recém-nascidos prematuros com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas e / ou peso de nascimento igual ou inferior a 1000g. Nos demais, com idade gestacional superior a 28 semanas e / ou peso de nascimento superior a 1000g, o exame foi realizado diante da suspeita clínica da presença de canal arterial patente.

O diagnóstico ecocardiográfico morfológico foi realizado com a visualização do canal arterial entre a aorta e a artéria pulmonar nas incidências paraesternal eixo curto e supraesternal. O diâmetro do canal arterial foi determinado utilizando-se o valor correspondente ao local de menor diâmetro interno observado com o mapeamento de fluxo em cores, mais próximo à extremidade pulmonar do canal arterial. As repercussões hemodinâmica e funcional do *shunt* transductal foram estimadas de acordo com os seguintes critérios: diâmetros da aorta, do átrio esquerdo e a relação átrio esquerdo / aorta (AE/Ao) e o índice proposto por Tschuppert *et al.* (2008): elevação do diâmetro ductal ao quadrado (mm^2) dividido pelo peso de nascimento em quilogramas (Kg).

Canal arterial pequeno foi considerado aquele com diâmetro $\leq 1,4\text{mm}$, índice de Tschuppert $\leq 1,5 \text{ mm}^2/\text{Kg}$ e relação AE/Ao $\leq 1,4$; canal arterial amplo com diâmetro $\geq 2,0 \text{ mm}$, índice de Tschuppert $\geq 5,0 \text{ mm}^2/\text{Kg}$ e relação AE/Ao $\geq 1,9$ e CA moderado aquele com valores intermediários (MC NAMARA *et al.*, 2007; IYER *et al.*, 1994; KLUCKOW *et al.*, 1995; EVANS *et al.*, 1995; SILVERMAN, 1993; JOHNSON *et al.*, 1983).

Todos os exames dos recém-nascidos com CA patente foram gravados e 88% dos tapes foram revistos pelos pesquisadores para realização das medidas dos diâmetros do átrio esquerdo, aorta e canal arterial, utilizadas nos cálculos realizados para esta pesquisa.

4.5.4 Variáveis relacionadas ao tratamento

-Tratamento conservador

Trata-se das medidas gerais para estabilização do paciente (restrição hídrica, manutenção do equilíbrio ácido-básico e da euvolemia e otimização da temperatura) nas crianças que não receberam terapêutica farmacológica específica ou cirurgia para fechamento do canal arterial.

-Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico foi indicado nos RNPT com CA e que apresentaram repercussão clínica e ou hemodinâmica e sem contra-indicação ao uso da mesma. O tratamento incluiu a administração da indometacina em três doses por via enteral com intervalos de 12 em 12 horas. O esquema terapêutico foi realizado de acordo com o peso de nascimento e a idade de início do tratamento como demonstrado no Quadro 3.

Quadro 3 – Esquema terapêutico da posologia da indometacina para fechamento do canal arterial em recém-nascidos prematuros segundo protocolo da Unidade de Neonatologia HC / UFMG.

Peso de nascimento e dias de vida	1º dose	2º dose	3º dose
PN < 1500g e < 7dias	0,1mg/kg	0,2mg/kg	0,2mg/kg
PN < 1500g e > 7dias	0,2mg/kg	0,2mg/kg	0,2mg/kg
PN > 1500g	0,2mg/kg	0,2mg/kg	0,2mg/kg

Em caso de falha, foi feito um segundo ciclo de indometacina. As variáveis analisadas foram: dia de início do tratamento, repercussões do uso da indometacina e sua eficácia.

-Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico foi realizado em caso de falha de indometacina, após um ou dois ciclos, ou quando havia contra-indicação ao uso da mesma. As seguintes variáveis foram analisadas: eficácia da terapêutica e suas repercussões.

4.6 Análise estatística

4.6.1 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado no *software* EpilInfo 6.04, com uso do Programa StatCalc item *sample size & Power* utilizando os seguintes parâmetros: o tamanho do universo considerado para seleção da amostra foi de 3000 RNPT com idade gestacional menor que 37 semanas; frequência esperada do evento de acordo com estudos já realizados de 10% com margem de erro aceitável para estimativa de precisão de 5%.

4.6.2 Análise descritiva e univariada

As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no Excel®. Os resultados descritivos foram obtidos, utilizando-se frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas, medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas.

A patência do canal arterial foi considerada nos pacientes com diagnóstico confirmado pelo Dopplerecardiograma e analisada de acordo com as demais variáveis. Para a comparação entre CA patente e as variáveis categóricas, foram utilizadas tabelas de contingência, sendo aplicado a elas o teste Qui-quadrado para comparação de proporções. O teste Qui-quadrado de Pearson foi usado quando havia mais de duas categorias em pelo menos uma variável. Caso existissem duas categorias, foi utilizado o teste do Qui-quadrado com correção de Yates. Na presença de pelo menos uma frequência esperada inferior a cinco, empregou-se o teste exato de Fisher. A categoria considerada como referência está indicada nas tabelas de resultados com o valor 1,0 na coluna para os valores de risco relativo (RR).

O teste de Mann–Whitney (comparação de dois grupos) foi adotado para a comparação de médias das variáveis quantitativas. Para as comparações dessas categorias, considerou-se com significância estatística o p-valor $\leq 0,05$.

4.6.3 Análise multivariada

A análise multivariada foi realizada para a variável persistência do canal arterial, variáveis clínicas e terapêuticas, sendo incluídas as covariáveis que apresentaram valor-p inferior a 0,25. No modelo final de regressão logística, foram mantidas apenas as covariáveis que apresentaram diferença com significância estatística (valor-p $\leq 0,05$). Para as covariáveis com três ou mais categorias, foram mantidas no modelo final aquelas que apresentaram diferença com significância estatística em pelo menos uma delas.

4.7 Aspectos institucionais e éticos

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da UFMG em 25 de abril de 2008 (ANEXO II); pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em 23 de junho de 2008 com parecer número ETIC 214/08 (ANEXO III) e está em conformidade com as recomendações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde para pesquisa em seres humanos.

5 RESULTADOS

5.1 Prevalência do canal arterial

Durante o período de janeiro de 2002 a janeiro de 2008, na Maternidade do Hospital das Clínicas – UFMG foram registrados 3043 recém-nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas e que preencheram os critérios de inclusão.

Neste grupo selecionado, foi diagnosticado canal arterial em 231 recém-nascidos (7,6%), cuja idade ao diagnóstico variou de 2 a 14 dias.

Ao excluir os RNPT com mais de 2500g, foi encontrada maior frequência de neonatos com PCA (222/2157; 10,3%), cuja porcentagem se aproxima mais da relatada na literatura (MOORE *et al.*, 2008; HUHTA, 1990; NEAL, 1990).

5.2 População geral: caracterização da amostra (n=3043)

5.2.1 Análise das características maternas e dos recém-nascidos (n=3043)

A idade materna variou de 13 anos a 47 anos (média: $26,3 \pm 6,5$). A maioria das parturientes (68,1%) situava-se entre 20 e 33 anos de idade (Tabela 1). O percentual de gestações em mães com idade superior a 40 anos foi baixo (3,1%) e 499/3043 (16,4%) foram mães adolescentes (< 20anos). Quanto ao número de gestações e partos, incluindo os partos na época da seleção, as médias foram de $2,3 \pm 1,7$ e $2,2 \pm 1,5$, respectivamente, e a média de abortos prévios foi de $0,3 \pm 0,6$ (Tabela 1).

A via de parto predominante foi cesariana (53,5%) com equivalência quanto ao gênero com número de neonatos do gênero masculino de 1544/3043 (51,5%).

A idade gestacional variou de 24 semanas a 36 semanas e 6 dias (média 33,9 \pm 2,6), com peso mínimo de nascimento de 400g e máximo 4370g, média de 2112g \pm 652g (Tabela 2). A maioria da população apresentou idade gestacional maior que 34 semanas (64,3%) e peso ao nascer superior a 1500g (81,6%); 181/3043 (6,0%) neonatos apresentaram peso de nascimento inferior a 1000g e 324/3043 (10,6%) tinham idade gestacional menor ou igual a 30 semanas.

Cerca de um quarto dos neonatos (23,3%) obteve nota de Apgar inferior a 7 no primeiro minuto e 1,8% ainda necessitavam de reavaliação aos cinco minutos. As médias das notas de Apgar foram de 7,1 \pm 2,0 no primeiro minuto e de 8,8 \pm 0,8 no quinto minuto (Tabela 2).

5.2.2 Associação das características do binômio mãe-filho e a presença do canal arterial nos recém-nascidos prematuros (n=3043)

Apesar da equivalência dos gêneros na população geral de RNPT (F:1499 / M: 1544), o gênero feminino foi predominante dentre aqueles com PCA (135 / 231; 58,4%), sendo caracterizado como um fator de risco com significância estatística [p=0,006; RR=1,47 (IC 95% 1,21 - 1,93)].

Com relação às variáveis contínuas, a idade materna e a história gestacional (número de gestações, partos e abortos) não apresentaram significado estatístico na associação com a presença de canal arterial (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise comparativa das características maternas e a presença de canal arterial em recém-nascidos prematuros (n=3043)

Características	n	Média	Mediana	DP	Mínima	Máxima	Valor - p
Idade materna	3043	26,3	25	6,5	13	47	0,897
PCA ausente	2812	26,2	25	6,7	15	43	
PCA presente	231	26,3	25	6,4	13	47	
Número gestações	3043	2,3	2	1,7	1	15	0,341
PCA ausente	2812	2,3	2	1,9	1	11	
PCA presente	231	2,2	2	1,7	1	15	
Número partos	3043	2,2	2	1,5	1	12	0,523
PCA ausente	2812	2,2	2	1,5	1	7	
PCA presente	231	2,1	2	1,5	1	12	
Número abortos	3043	0,3	0	0,6	0	8	0,938
PCA ausente	2812	0,3	0	1,1	0	8	
PCA presente	231	0,3	0	0,7	0	7	

N=número de pacientes, DP = desvio padrão, PCA = persistência do canal arterial

Como observado na Tabela 2, as médias da idade gestacional, do peso de nascimento e das notas de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida nos recém-nascidos com CA foram menores (29,9 semanas \pm 2,2 semanas, 1281g \pm 548g, 5,7 \pm 2,2 e 8,1 \pm 1,2) em relação àqueles sem CA, cujas médias foram de 34,2 semanas \pm 3,1 semanas, 2180g \pm 612g, 7,2 \pm 1,9 e 8,9 \pm 0,8, respectivamente.

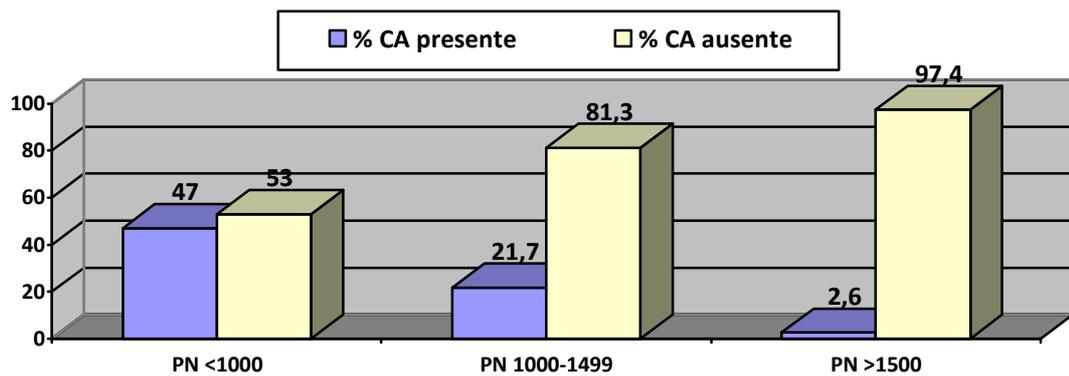
Tabela 2 - Análise comparativa das características dos recém-nascidos prematuros e a presença de canal arterial (n=3043)

Características	n	Média	Mediana	DP	Mínima	Máxima	Valor - p
Idade gestacional (sem)	3043	33,9	34	2,6	24	36,8	<0,001
PCA ausente	2812	34,2	35	3,1	24	36,6	
PCA presente	231	29,9	29	2,2	24	36,8	
Peso nascimento (gramas)	3043	2112	2220	652	400	4370	<0,001
PCA ausente	2812	2180	2250	613	500	4370	
PCA presente	231	1281	1110	548	400	3335	
Apgar 1º minuto	3043	7,1	8	2,0	0	10	<0,001
PCA ausente	2812	7,2	8	1,9	0	10	
PCA presente	231	5,7	6	2,2	0	10	
Apgar 5º minuto	3043	8,8	9	0,8	3	10	<0,001
PCA ausente	2812	8,9	9	0,8	5	10	
PCA presente	231	8,1	8	1,2	3	10	

N=número de pacientes, Sem=semanas, DP=desvio padrão, PCA=persistência do canal arterial

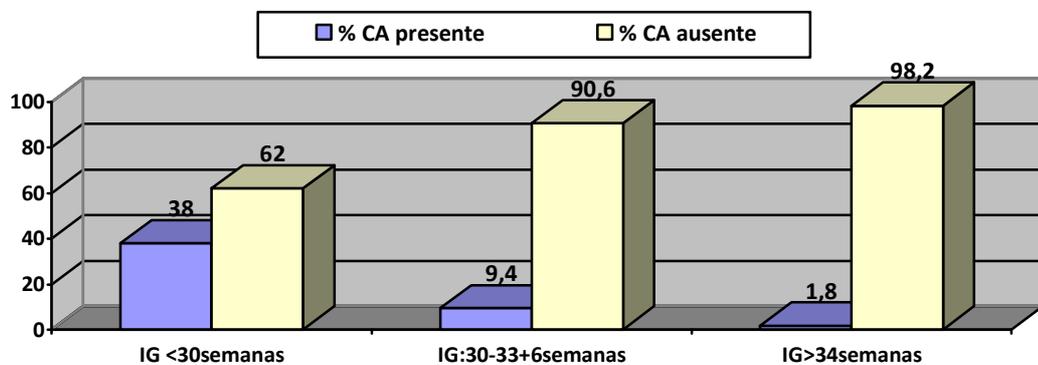
Ao serem estratificadas essas variáveis, observou-se maior frequência de canal arterial nos recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1000g (47,0%); naqueles com peso entre 1000g e 1499g, percentuais de 21,7%, e de 2,6% nos neonatos com 1500g ou mais, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Em relação à idade gestacional, as frequências de PCA encontradas nos RNPT com mais de 34 semanas, entre 30 semanas e 33 semanas e 6 dias e com menos de 30 semanas foram, respectivamente, de 1,8%, 9,4% e 38,0%, com significância estatística ($p < 0,001$) (Figuras 1 e 2).

Figura 1 - Distribuição percentual de neonatos prematuros com canal arterial, de acordo com o peso de nascimento (n=3043)



PN= peso de nascimento, CA = canal arterial

Figura 2 - Distribuição percentual de neonatos prematuros com canal arterial, de acordo com a idade gestacional (n=3043)



IG= idade gestacional, CA = canal arterial

5.2.3 Variáveis relacionadas às práticas médicas

A via de parto não apresentou significado estatístico à análise do teste Qui-quadrado com correção Yates (valor de $p=0,337$), no entanto, a presença de canal arterial foi relacionada às notas de Apgar menores que 7 (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise comparativa das variáveis relacionadas às práticas médicas com a presença do canal arterial em 3043 recém-nascidos prematuros

Aspectos relacionados às práticas médicas	Canal arterial patente				Total		Valor-p	RR	IC 95%
	Sim		Não		n	%			
	n	%	n	%					
Parto vaginal	100	43,3	1315	46,4	1415	53,5	0,337	1,00	0,9 - 1,5
Parto cesáreo	131	56,7	1497	53,6	1628	46,5			
Apgar 1ºmin ≥ 7	100	43,3	2235	60,3	2335	76,7	<0,001	1,00	4,1 – 6,3
Apgar 1ºmin <7	131	56,7	577	39,7	708	23,3			
Apgar 5ºmin ≥ 7	211	91,8	2778	98,8	2989	98,2	<0,001	1,00	6,3 – 9,9
Apgar 5ºmin <7	20	8,2	34	1,2	54	1,8			

*Teste Qui-quadrado com correção de Yates.

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança

5.3 Recém-nascidos prematuros com canal arterial patente (n=231)

5.3.1 Idade do diagnóstico

A idade do diagnóstico do canal arterial patente variou entre 2 e 14 dias, com média de $5,4 \pm 0,5$ dias. Observou-se relação direta entre idade de diagnóstico após sete dias, com prognóstico desfavorável e pior resposta à indometacina com valor- $p < 0,001$ (Tabela 9).

5.3.2 Variáveis relacionadas às práticas médicas

O uso de corticóide antenatal mostrou-se benéfico na prevenção da patência do CA em prematuros, apresentando significância estatística ($p=0,016$). Ao contrário, o uso de surfactante pós-natal, administrado em 78,8% dos RNPT com CA e o aporte hídrico excessivo na primeira semana de vida, observado em 57,1%, foram considerados fatores de risco ($p=0,002$).

5.3.3 Análise descritiva das alterações clínicas e radiológicas

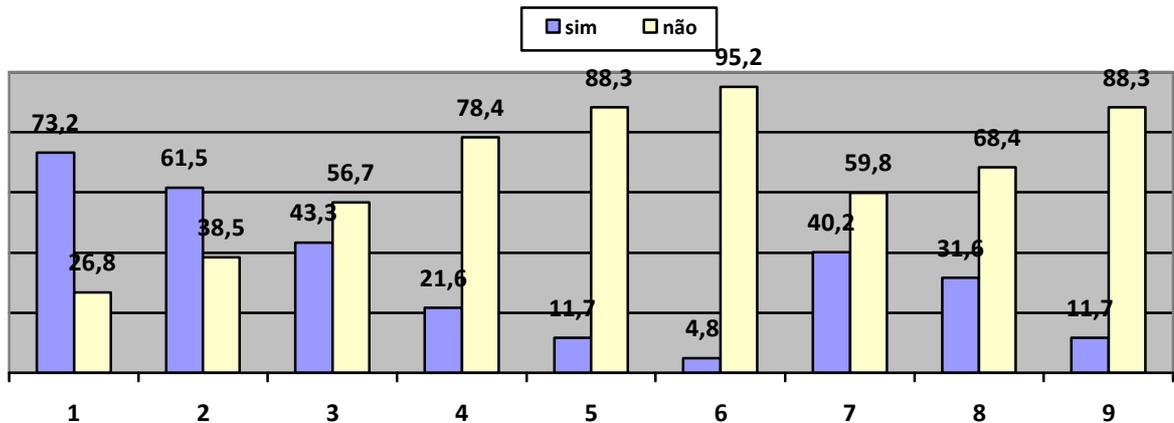
No momento do diagnóstico, realizou-se o índice clínico proposto por Yeh *et al.* (1981) que variou de 2 a 9 com média de $4,7 \pm 1,3$. Em apenas três (1,3%) neonatos o índice foi menor que 3.

A maioria dos 231 recém-nascidos com persistência do canal arterial apresentou repercussão clínica e / ou alteração radiológica, ocorrendo registro de 27 óbitos (11,7%).

Quanto às alterações radiológicas, o hiperfluxo pulmonar foi mais freqüente que a cardiomegalia – índice cardiorácico maior que 0,6 – com registro de 73,2% e 61,5%, respectivamente (Figura 3).

Dentre as complicações clínicas analisadas, a disfunção renal com aumento de escórias urinárias esteve presente em 100/231 (43,3%). A enterocolite necrosante foi registrada em cerca de um quinto dos pacientes. A hemorragia pulmonar esteve presente em 27/231 (11,6%) dos neonatos, dos quais 26 haviam recebido surfactante exógeno previamente. As complicações tardias, como displasia broncopulmonar e hemorragia peri-intraventricular maior que II, foram registradas em cerca de um terço dos pacientes (Figura 3).

Figura 3 – Aspectos de apresentação e de evolução clínica nos neonatos com canal arterial (n=231)



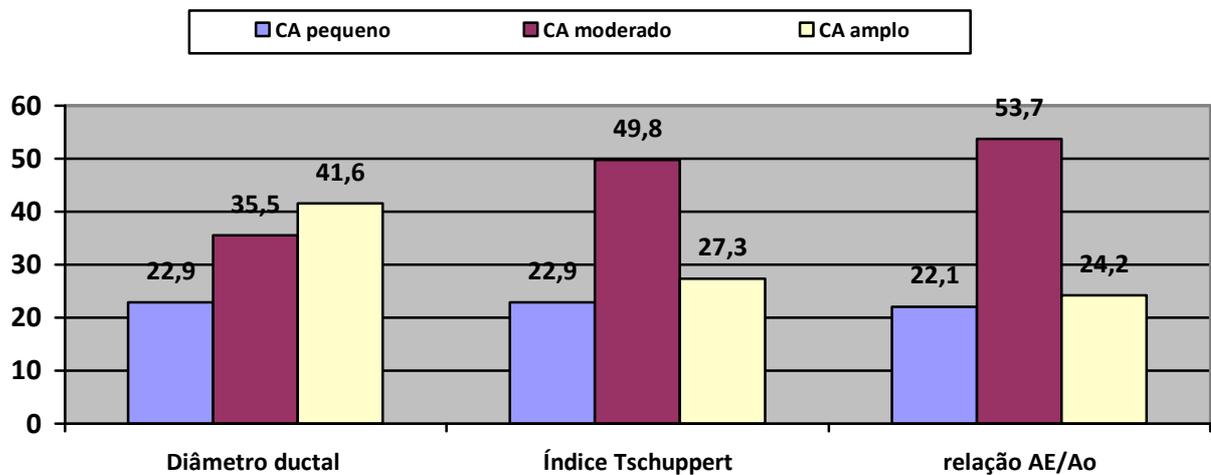
1=hiperfluxo pulmonar, 2=cardiomegalia, 3=disfunção renal, 4=enterocolite necrosante, 5=hemorragia pulmonar, 6=pneumotórax, 7=displasia broncopulmonar, 8=hemorragia periintraventricular, 9=óbitos.

5.3.4 Análise descritiva dos achados ao Dopplerecardiograma

As médias do diâmetro do canal arterial e do índice de Tschuppert foram de $1,9\text{mm} \pm 0,7$ e $4,0\text{mm}^2/\text{Kg} \pm 1,1$, respectivamente. A relação do diâmetro AE/Ao mínima foi 1,0, máxima 2,1 e média de $1,5 \pm 0,2$.

Na avaliação da dimensão do CA, dos 231 neonatos, 53 (22,9%) tinham CA pequeno, isto é, com menos de 1,4 mm e índice de Tschuppert $\leq 1,5 \text{ mm}^2/\text{Kg}$ e em 51 (22,1%) foi encontrada relação AE/Ao $\leq 1,4$. A maioria da população estudada apresentou canal arterial moderado, ou seja, com diâmetro ductal entre 1,5 e 1,9mm, índice de Tschuppert entre 1,6 e $4,9 \text{ mm}^2/\text{Kg}$ e relação AE/Ao 1,5 – 1,8 respectivamente de 35,5%, 49,8% e 53,7%; cerca de 25,0% da população preenchiam critérios de canal arterial grande ao estudo Dopplerecardiográfico (Figura 4).

Figura 4 - Distribuição percentual dos achados Dopplerecardiográficos nos recém-nascidos prematuros com canal arterial (n=231)



CA= canal arterial, AE= átrio esquerdo, Ao= aorta

5.3.5 Análise descritiva do tipo de terapêutica instituída

O manejo do canal arterial patente em recém-nascidos prematuros engloba princípios gerais de estabilização do paciente para manutenção do equilíbrio ácido-básico, hidroeletrólítico e da euvolemia, suporte nutricional e níveis de hemoglobina / hematócrito adequados, além do tratamento específico com inibidores da ciclooxigenase (indometacina e ibuprofeno) e fechamento cirúrgico.

Dentre os 231 pacientes, 39 (16,9%) não foram submetidos a tratamento medicamentoso e receberam alta hospitalar com canal arterial fechado espontaneamente ou com CA mínimo, sem repercussão (Figura 5).

Mais da metade dos neonatos com diagnóstico de canal arterial com repercussão hemodinâmica (120/231; 51,9%) recebeu pelo menos um ciclo de indometacina.

A indometacina foi eficaz em 98/120 (81,7%); desses, cinco pacientes, todos prematuros extremos, faleceram devido a causas não relacionadas ao canal arterial, como choque séptico e distúrbios respiratórios. Houve falha do tratamento em 22/120 (18,3%) neonatos, dos quais 20 foram submetidos à cirurgia e dois faleceram (Figura 5).

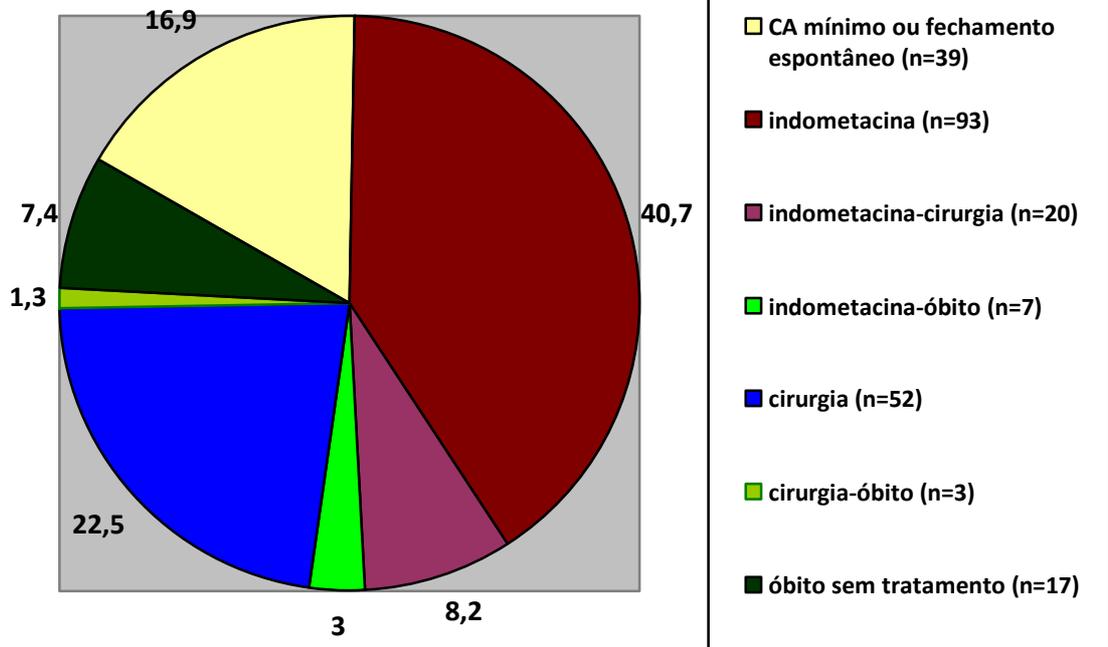
A ligadura cirúrgica, com colocação de clips metálicos por minitoracotomia lateral

esquerda, foi realizada como primeira intervenção em 55 (23,8%) RNPT e em 20 (8,7%) pacientes após falha da indometacina.

A eficácia cirúrgica para fechamento do canal arterial, comprovada ao exame Dopplerecocardiógráfico, foi de 100%, mas registraram-se três óbitos devido a instabilidade hemodinâmica grave no pós-operatório e maior índice de pneumotórax (5/72; 6,9%), dados que se encontram registrados na Figura 5.

Do total de 231 RNPT, ocorreram 27 (11,7%) óbitos, dos quais 22 (81,5%) eram prematuros extremos. Como já descrito, sete neonatos faleceram após uso de indometacina e três após cirurgia. Dezesete pacientes (7,4%) apresentaram contra-indicações para o uso da indometacina ou para abordagem cirúrgica e faleceram antes de quaisquer intervenções (Figura 5)

Figura 5 – Distribuição percentual dos tratamentos realizados nos recém-nascidos prematuros com canal arterial (n=231)



CA= canal arterial

5.4 Análises comparativas das complicações clínicas com as características dos recém-nascidos e com os achados Dopplerecocardiográficos.

Na análise univariada, as notas de Apgar inferiores a 7 no primeiro e quinto minutos de vida relacionaram-se ao maior risco de desenvolver hemorragia peri-intraventricular com valor de $p=0,004$ [RR 2,72 (IC 95% 2,1 - 3,6)] e $p=0,001$ [RR 4,24 (IC 95% 3,5 - 5,1)], respectivamente. Não houve significado estatístico para as demais variáveis clínicas (Tabela 4).

As complicações clínicas analisadas: disfunção renal, enterocolite necrosante, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar e hemorragia peri-intraventricular associaram-se à idade gestacional (IG) menor que 30 semanas e peso de nascimento (PN) inferior a 1000g (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise univariada comparativa das características dos recém-nascidos com canal arterial e as complicações clínicas

Complicações clínicas	Características dos recém-nascidos prematuros							
	Apgar 1 ^o min<7		Apgar 5 ^o min< 7		IG<30 semanas		PN < 1000g	
	Valor-p	RR IC 95%	Valor-p	RR IC 95%	Valor-p	RR IC 95%	Valor-p	RR IC 95%
Disfunção renal (n=231)	0,099 *	0,68 0,4; 1,2	0,057 *	0,41 0,2; 1,1	<0,001 *	3,14 2,8; 3,5	<0,001 *	2,97 2,9; 3,0
Enterocolite necrosante (n=231)	0,391 *	0,76 0,4; 1,4	0,091 *	0,44 0,1; 1,2	<0,001 *	3,6 2,3; 5,7	<0,001 *	3,08 2,2; 4,3
Hemorragia pulmonar (n=231)	0,040 *	0,40 0,2; 1,1	0,252 **	0,46 0,1; 1,5	0,011 **	6,01 2,3;15,2	<0,001 *	4,97 2,5; 9,6
Displasia broncopulmonar (n=204)	0,489 *	1,02 0,5; 1,4	0,485 *	1,52 0,2; 2,1	<0,001 *	5,15 4,4; 6,0	<0,001 *	5,02 4,8; 5,2
Hemorragia peri-intraventricular(n=231)	0,004 *	2,72 2,1; 3,6	0,001 *	4,24 3,5; 5,1	<0,001 *	4,38 2,0;11,2	<0,001 *	2,56 2,2; 3,0

*Teste Qui-quadrado com correção de Yates. **Teste de Fisher

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento;

Os achados ao Dopplerecordercardiograma sugestivos de grande CA (diâmetro do canal arterial $\geq 2,0$ mm, índice de Tschuppert ≥ 5 mm²/kg e razão AE/Ao $\geq 1,9$) foram relacionados à maior frequência de disfunção renal, enterocolite necrosante, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar e hemorragia peri-intraventricular. O diagnóstico tardio de CA, após sete dias de vida, foi fator de risco apenas para evolução de enterocolite necrosante, com valor de $p < 0,001$ [RR 2,59 (IC 95% 1,3 - 5,1)], como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Análise univariada comparativa dos achados Dopplerecordercardiográficos e as complicações clínicas

Complicações clínicas	Achados Dopplerecordercardiográficos							
	Tamanho CA ≥ 2 mm		Índice CA ≥ 5 mm ² /Kg		Razão AE/ Ao $\geq 1,9$		Diagnóstico ≥ 7 dias	
	Valor-p	RR IC 95%	Valor-p	RR IC 95%	Valor-p	RR IC 95%	Valor-p	RR IC 95%
Disfunção renal (n=231)	0,004*	2,14 1,3; 3,7	<0,001*	3,1 1,7; 5,7	<0,001*	4,29 2,2; 8,2	0,164*	0,7 0,4; 1,3
Enterocolite necrosante (n=231)	<0,001*	4,08 2,1; 8,0	<0,001*	4,73 2,4; 9,2	<0,001*	4,84 2,5; 9,5	<0,001*	2,59 1,3; 5,1
Hemorragia pulmonar (n=231)	<0,001*	7,73 2,8; 21,3	<0,001*	10,7 4,2; 27,0	<0,001*	8,74 3,6; 20,9	0,341*	1,63 0,7; 3,9
Displasia broncopulmonar (n=204)	<0,001*	8,30 4,4; 7,9	<0,001*	10,61 4,6; 24,6	<0,001*	9,48 3,9; 22,9	0,380*	1,33 0,7; 2,5
Hemorragia peri-intraventricular (n=231)	<0,001*	4,40 2,4; 7,9	<0,001*	5,78 3,1; 10,8	<0,001*	6,71 3,5; 12,9	0,330*	1,37 0,8; 2,6

*Teste Qui-quadrado com correção de Yates.

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

As seguintes covariáveis clínicas mantiveram-se no modelo final de regressão logística multivariada como fatores de risco com significância estatística: a IG < 30 semanas e a razão AE/Ao $\geq 1,9$ para disfunção renal; a IG < 30 semanas e o diagnóstico tardio para enterocolite necrosante; a razão AE/Ao $\geq 1,9$ para hemorragia pulmonar; a IG < 30 semanas, o PN < 1000g, o índice de Tschuppert ≥ 5 mm²/Kg e a razão AE/Ao $\geq 1,9$ para displasia broncopulmonar e nota de Apgar inferior a 7 no 5º minuto de vida, IG < 30semanas e a razão AE/Ao $\geq 1,9$ para hemorragia peri-intraventricular (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 – Análise multivariada comparativa das complicações clínicas e as características dos recém-nascidos com canal arterial

Complicações clínicas	Modelo		Características dos recém-nascidos prematuros							
	Constante		Apgar 1 ^o min < 7		Apgar 5 ^o min < 7		IG < 30 semanas		PN < 1000g	
	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p
Disfunção renal (n=231)	0,182 0,507	0,720	0,033 0,306	0,914	-0,531 0,566	0,348	-0,714 0,360	0,048	-0,428 0,374	0,252
Enterocolite necrosante (n=231)	0,237 0,580	0,683	0,315 0,395	0,425	-0,703 0,631	0,265	-1,143 0,520	0,028	-0,620 0,488	0,204
Hemorragia pulmonar (n=231)	1,424 0,778	0,067	-0,289 0,531	0,585	-0,236 0,711	0,740	-1,011 0,768	0,188	-,556 0,647	0,391
Displasia broncopulmonar (n=204)	0,668 2,009	0,732	0,102 0,885	0,908	-1,078 0,594	0,069	1,159 0,444	0,009	1,301 0,464	0,005
Hemorragia per-iintraven-tricular (n=231)	0,158 0,543	0,771	-0,571 0,352	0,105	-0,816 0,401	0,042	-0,963 0,435	0,027	0,069 0,429	0,872

Coef= coeficiente; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento;

Tabela 7 – Análise multivariada comparativa das complicações clínicas e os achados Dopplerecocardiógráficos nos recém-nascidos com canal arterial

Complicações clínicas	Modelo		Achados Dopplerecocardiógráficos							
	Constante		Tamanho CA ≥ 2mm		Índice CA ≥ 5mm ² /Kg		Razão AE/ Ao ≥ 1,9		Diagnóstico ≥ 7dias	
	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p
Disfunção renal (n=231)	0,182 0,507	0,720	0,286 0,381	0,454	-0,223 0,517	0,187	1,070 0,444	0,016	-0,194 0,362	0,593
Enterocolite necrosante (n=231)	0,237 0,580	0,683	0,705 0,488	0,149	0,007 0,592	0,990	0,764 0,487	0,126	1,517 0,445	0,001
Hemorragia pulmonar (n=231)	1,424 0,778	0,067	0,864 0,726	0,234	0,552 0,775	0,477	0,950 0,431	0,045	0,857 0,547	0,117
Displasia broncopulmonar (n=204)	0,668 2,009	0,732	0,061 0,316	0,847	-1,007 0,226	0,000	-0,652 0,305	0,032	-0,416 0,449	0,354
Hemorragia per-iintraven-tricular (n=231)	0,158 0,543	0,771	0,642 0,419	0,125	0,207 0,538	0,701	1,012 0,444	0,023	0,547 0,400	0,172

Coef= coeficiente; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

5.5 Análise univariada comparativa entre as terapêuticas instituídas e as características dos recém-nascidos

5.5.1 Análise univariada comparativa entre os recém-nascidos com canal arterial submetidos ao tratamento específico e aqueles acompanhados com tratamento conservador (n=214)

Para esta análise foram excluídos os RNPT que faleceram antes de serem submetidos ao qualquer tipo de tratamento (17/231).

Os recém-nascidos com canal arterial, que foram submetidos a tratamento específico (175/214) com indometacina e / ou ligadura cirúrgica, apresentaram menores idades gestacionais e menores pesos ao nascer com $p < 0,001$. Houve correlação direta entre a necessidade de tratamento específico e maiores diâmetros ductais, índices de Tschuppert e razão AE/Ao mais elevados com $p < 0,001$, porém não houve diferença estatisticamente significativa com as notas de Apgar e idade do diagnóstico (Tabela 8, Figura 6 e 7).

5.5.2 Análise univariada comparativa entre eficácia e falha terapêutica nos recém-nascidos com canal arterial tratados com indometacina (n=120)

A falha da indometacina não se relacionou com o peso ao nascer menor que 1000g ou notas de Apgar. No entanto, houve maior risco de falha terapêutica com diferença estatisticamente significativa nos RNPT com idade gestacional inferior a 30 semanas ($p=0,038$), com diagnóstico tardio do CA ($p=0,011$) e início do tratamento após sete dias de vida ($p < 0,001$). As seguintes variáveis Dopplerecocardiógráficas: tamanho do canal arterial ≥ 2 mm, índice de Tschuppert ≥ 5 mm²/kg e relação AE/Ao $\geq 1,9$ também foram relacionados à maior falha terapêutica ($p < 0,001$). (Tabela 8, Figuras 6 e 7)

5.5.3 Análise univariada comparativa dos recém-nascidos que receberam indometacina ou foram submetidos ao tratamento cirúrgico

Cem pacientes (43,3%) receberam indometacina e 55/231 (23,8%) foram submetidos ao fechamento do canal arterial por via cirúrgica, ambos como tratamento isolado. Para esta análise foram excluídos os 20 RNPT submetidos à ligadura cirúrgica após falha terapêutica da indometacina.

A cirurgia foi eficaz em 100% dos casos, havendo significância estatística em relação à indometacina, cuja eficácia foi de 81,3%; $p < 0,001$ [RR 8,17 (IC 95% 1,2 – 56,2)].

Todas as variáveis analisadas; as notas de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida inferiores a 7, a idade gestacional menor que 30 semanas, o peso de nascimento inferior a 1000g, o diagnóstico tardio e os achados ao Dopplerecocardiógrama de canal arterial amplo apresentaram significância estatística com maior risco de contra-indicação à indometacina e necessidade de fechamento cirúrgico do CA (Tabela 8, Figuras 6 e 7).

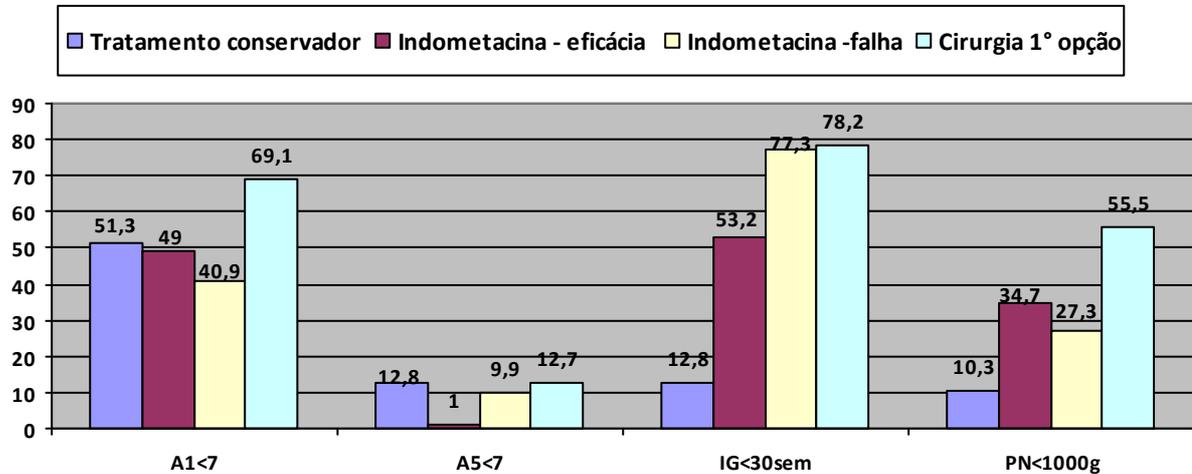
Tabela 8 – Análise univariada comparativa dos recém-nascidos com canal arterial e os tipos de tratamentos realizados

Características clínicas e Dopplerecocar-diográficas	Tipo de tratamento: Específico (n=175) X Conservador (n=39)		Indometacina: Falha (n=22) X Eficácia (n=98)		Cirurgia (n=55) X Indometacina (n=100)	
	Valor-p	RR IC 95%	Valor-p	RR IC 95%	Valor-p	RR IC 95%
Apgar 1ºmin <7	0,548 *	0,81 0,4; 1,6	0,398 *	0,66 0,3; 1,7	0,022 *	1,71 1,1; 2,7
Apgar 5ºmin <7	0,120 *	2,43 0,8; 7,6	0,080 **	0,10 0,1; 1,2	<0,001 **	2,68 1,9; 3,8
IG < 30 semanas	<0,001 *	15,9 13,9; 18,6	0,038 **	2,99 1,4; 6,5	0,018 *	2,48 1,8; 3,5
PN < 1000g	<0,001 **	5,72 2,3; 14,1	0,558 *	1,35 0,5; 3,8	0,017 *	4,29 2,2; 8,4
CA ≥ 2,0 mm	<0,001 **	7,37 2,5; 21,6	<0,001 *	7,33 2,5;21,3	<0,001 *	0,82 4,9; 23,5
CA ≥ 5,0 mm²/Kg	<0,001 **	12,99 3,5; 92,7	<0,001 *	12,47 4,1; 37,4	<0,001 *	8,8 3,9; 19,6
AE / Ao ≥ 1,9	<0,001 *	12,0 1,6; 90,1	<0,001 *	18,41 5,7; 59,8	0,011 *	12,13 4,5; 32,4
Diagnóstico ≥ 7dias	0,730 *	1,15 0,5; 2,6	0,011 *	4,10 1,4; 11,8	<0,001 *	6,11 2,7; 13,7
Indometacina ≥ 7dias	-	-	<0,001 *	6,01 2,2;16,1	-	-

*Teste Qui-quadrado com correção de Yates. ** Teste de Fisher

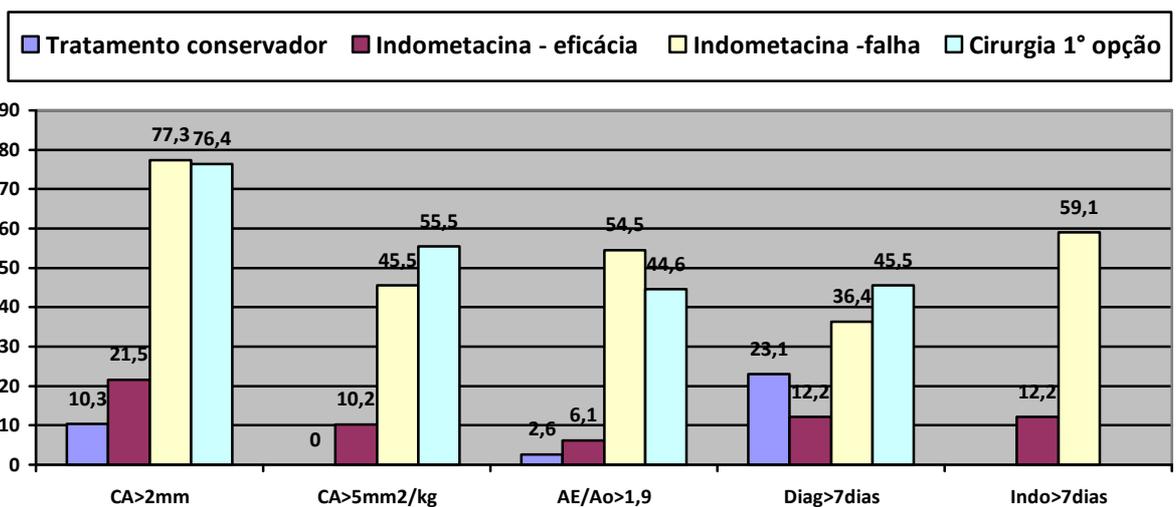
RR=risco relativo; IC=intervalo de confiança; RNPT=recém-nascido prematuro; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA=canal arterial; AE=átrio esquerdo; Ao=aorta.

Figura 6 – Distribuição percentual das características clínicas nos recém-nascidos prematuros com canal arterial em relação aos tratamentos realizados (n=231)



A1=apgar 1ºminuto; A5=apgar 5ºminuto; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento;

Figura 7 - Distribuição percentual dos achados Dopplerecardiográficos nos recém-nascidos prematuros com canal arterial em relação aos tratamentos realizados (n=231)



CA=canal arterial; Diag=diagnóstico; Indo=indometacina

5.5.4 Análise multivariada comparativa entre as terapêuticas instituídas e as características dos recém-nascidos

Para análise comparativa final dos recém-nascidos, entre os que receberam tratamento específico e aqueles com tratamento conservador, as seguintes covariáveis mostraram maior risco de CA sintomático: nota de Apgar menor que 7 no 5º minuto de vida, idade gestacional menor que 30 semanas, diâmetro do CA ≥ 2 mm e índice de Tschuppert ≥ 5 mm²/kg ao Dopplerecardiograma (Tabela 9).

Em relação à falha da indometacina, as covariáveis com significância estatística no modelo final da regressão logística foram índice de Tschuppert ≥ 5 mm²/kg, relação AE/Ao $\geq 1,9$ e início do tratamento após sete dias de vida (Tabela 9).

As seguintes covariáveis: nota de Apgar menor que 7 no 5º minuto de vida, idade gestacional menor que 30 semanas, índice de Tschuppert ≥ 5 mm²/kg, relação AE/Ao $\geq 1,9$ e dia do diagnóstico após sete dias de vida, foram mantidas no modelo final da regressão logística para os RNPT submetidos ao tratamento cirúrgico diretamente em relação àqueles que receberam indometacina (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise multivariada comparativa dos tipos de tratamento realizados com as características dos recém-nascidos e os achados Dopplerecocardiógráficos

Características dos RNPT e Dopplerecocardiógráficas	Tratamento Específico (n=175) X Conservador (n=39)		Indometacina Falha (n=22) X Eficácia (n=98)		Cirurgia (n=55) X Indometacina (n=100)	
	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p	Coef; Erro padrão	Valor-p
Constante	11,360 3,370	0,001	3,444 4,984	0,489	1,390 0,644	0,268
Apgar 1 <7	-0,248 0,429	0,564	0,345 0,789	0,662	0,057 0,125	0,718
Apgar 5 <7	-2,546 1,229	0,038	3,905 2,267	0,085	-0,573 0,280	0,035
IG < 30sem	1,851 0,562	0,001	1,769 1,054	0,088	-0,364 0,159	0,018
PN <1000g	0,567 0,651	0,384	-1,843 1,050	0,079	-0,126 0,143	0,409
CA ≥ 2,0mm	-0,814 0,338	0,016	-0,336 0,580	0,562	-0,015 0,108	0,876
CA ≥5,0mm ² /Kg	-8,767 3,264	<0,001	-1,447 0,494	0,003	0,292 0,078	<0,001
AE / Ao ≥ 1,9	-1,162 0,783	0,138	-0,922 0,437	0,035	0,285 0,101	0,005
Diagnóstico ≥7dias	-0,225 0,487	0,644	-1,313 1,115	0,239	0,875 0,150	<0,001
Indometacina ≥7dias	-	-	-2,055 0,901	0,022	-	-

Coef=coeficiente; RNPT=recém-nascido prematuro; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA=canal arterial; AE=átrio esquerdo; Ao=aorta.

5.6 Análise comparativa entre as terapêuticas instituídas e as complicações clínicas nos recém-nascidos prematuros com canal arterial

Em relação às complicações clínicas relacionadas ao tipo de tratamento instituído, indometacina ou cirurgia, houve maior risco relativo de displasia broncopulmonar, de hemorragia peri-intraventricular maior ou igual a II, de enterocolite necrosante, de hemorragia pulmonar e de pneumotórax, nos pacientes submetidos à ligadura cirúrgica. Não houve diferença estatística em relação à disfunção renal e ao óbito entre os dois tipos de tratamento (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise univariada comparativa das complicações clínicas entre os recém-nascidos com canal arterial submetidos ao tratamento com indometacina e aqueles submetidos ao tratamento cirúrgico (n= 155)

Complicações clínicas	Valor - p	RR IC 95%
Displasia broncopulmonar	<0,001	5,29 2,6; 10,8
Hemorragia peri-intraventricular	<0,001	10,91 5,0; 23,7
Disfunção renal	0,401	1,37 0,7; 2,7
Enterocolite necrosante	<0,001	10,04 4,3; 23,3
Hemorragia pulmonar	<0,001	11,04 3,0; 40,5
Pneumotórax	0,021	4,23 1,2; 15,12
Óbito sim	1,000	0,77 0,2; 3,1

RR= risco relativo; IC=intervalo de confiança

5.7 Mortalidade e morbidade à alta hospitalar

O maior índice de mortalidade foi relacionado à nota de Apgar menor que 7 no 5º minuto de vida, à prematuridade extrema, à idade gestacional menor que 30 semanas e achados Dopplerecocardiógráficos de grande canal arterial, na análise univariada (Tabela 11). As covariáveis que se mantiveram no modelo final da regressão logística foram: Apgar menor que 7 no 5º minuto de vida, prematuridade extrema, índice de Tschuppert $\geq 5 \text{ mm}^2/\text{kg}$ e relação AE/Ao $\geq 1,9$ (Tabela 12).

Tabela 11 - Análise univariada comparativa entre os recém-nascidos prematuros com canal arterial sobreviventes e os que faleceram (n= 231)

Características dos RNPT	Valor-p	RR IC (95%)
Apgar 1º minuto <7	0,053*	2,39 0,9; 4,9
Apgar 5º minuto <7	0,001*	5,59 3,4; 8,1
Idade gestacional < 30 semanas	0,008*	3,48 1,4; 7,2
Peso de nascimento < 1000g	<0,001*	6,13 2,8; 12,0
Canal arterial $\geq 2,0\text{mm}$	<0,001*	3,92 1,6; 9,4
Canal arterial $\geq 5,0\text{mm}^2/\text{Kg}$	<0,001*	10,70 4,2; 26,9
Razão átrio esquerdo/aorta $\geq 1,9$	<0,001*	10,72 4,4;26,4
Diagnóstico ≥ 7dias	0,210**	0,50 0,2; 1,5

*Teste Qui-quadrado com correção de Yates. ** Teste de Fisher

RR=risco relativo; IC=intervalo de confiança; RNPT=recém-nascido prematuro

Tabela 12 - Análise multivariada comparativa entre os recém-nascidos prematuros com canal arterial sobreviventes e os que faleceram (n= 231)

Modelo	Coefficiente Erro-padrão	Valor-p
Características dos RNPT		
Constante	-0,390 0,180	0,281
Apgar 1º minuto <7	0,009 0,042	0,788
Apgar 5º minuto <7	0,192 0,072	0,014
Idade gestacional < 30 semanas	0,039 0,050	0,463
Peso de nascimento < 1000g	0,080 0,032	0,021
Canal arterial ≥ 2,0mm	-0,011 0,033	0,578
Canal arterial ≥ 5,0mm²/Kg	0,092 0,041	0,020
Razão átrio esquerdo/aorta ≥ 1,9	0,081 0,032	0,011
Diagnóstico ≥7dias	-0,064 0,049	0,233

RNPT=recém-nascido prematuro

Dos 204 recém-nascidos prematuros que receberam alta hospitalar, cerca de um terço apresentou com complicações crônicas: 82 (40,2%) pacientes apresentaram displasia broncopulmonar e 58 (28,4%) evoluíram com hemorragia peri-intraventricular de grau maior ou igual a II. Essas repercussões relacionaram-se à idade gestacional menor que 30 semanas, razão AE/Ao ≥ 1,9 e ao tratamento cirúrgico (Tabelas 6, 7 e 10). Além disso, a hemorragia periintraventricular associou-se à nota de Apgar menor que 7 no quinto minuto de vida e a displasia broncopulmonar ao peso de nascimento inferior a 1000g e índice de Tschuppert ≥ 5 mm²/kg (Tabelas 7 e 8).

6 DISCUSSÃO

6.1 Limitações do estudo

A permeabilidade do canal arterial nos RNPT é um evento multifatorial, apresentando heterogeneidade na sua prevalência e na sua gravidade. Isso impõe desafios no desenho do estudo e dificulta a definição, na análise individualizada, da significância dos diversos fatores de risco envolvidos na patogênese do CA em prematuros, bem como de suas repercussões clínicas e hemodinâmicas e do tipo de tratamento instituído.

Os neonatos prematuros assistidos na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas – UFMG foram abordados prospectivamente desde a implantação do protocolo de assistência, diagnóstica e terapêutica, implantado em 2002, com registro dos dados em prontuários. No entanto, a coleta dos dados para esta pesquisa foi retrospectiva e referente a pacientes que já haviam recebido alta hospitalar.

Os índices e dados Dopplerecardiográficos utilizados nesta investigação para diagnóstico e determinação da gravidade da patência do CA tem valor incontestável pela abrangência e acurácia da avaliação. Entretanto, outros parâmetros Dopplerecardiográficos, discutidos no *Corpus* teórico desta dissertação, não faziam parte do protocolo do Setor de Ecocardiografia e não puderam ser avaliados. Destacam-se a quantificação volumétrica do fluxo transductal; velocidades do fluxo do CA e da artéria pulmonar ao Doppler espectral; débito ventricular esquerdo e avaliação do fenômeno de “roubo” de fluxo em artérias sistêmicas, aspectos amplamente discutidos na literatura (DRAYTON *et al.*,1987; KUPFERSCHMID *et al.*,1988; HIRSMAKI *et al.*,1990; MELLANDER *et al.*,1987; SU *et al.*,1999; AFIUNE *et al.*, 2005; MCNAMARA *et al.*, 2005; MCNAMARA *et al.*, 2007; WALTHER *et al.*, 1989).

6.2 Pontos positivos

Este estudo evidenciou dados epidemiológicos interessantes em nosso meio sobre a caracterização geral da população dos RNPT assistidos na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas - UFMG. O principal benefício desta pesquisa foi verificar a prevalência do canal arterial nos RNPT e avaliar o protocolo assistencial, envolvendo diagnóstico e terapêutica, oferecido a esta população para implementação de medidas na melhoria da qualidade do atendimento.

A amostra expressiva de pacientes incluídos nesta pesquisa, 3043, é relevante na investigação da prevalência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. Os principais estudos sobre esse assunto englobam entre 100 e 200 pacientes (ARCHER, 1993; DAVIS *et al.*, 1995; DUDELL *et al.*, 1984; EVANS *et al.*, 1996; GERSONY *et al.*, 1983). Pesquisas envolvendo grande número de neonatos não são freqüentes, destacando-se Ellison *et al.* (1983), que estudaram 1698 RNPT com freqüência de PCA de 20,2% (342/1689).

Quanto à avaliação diagnóstica Dopplerecardiográfica, o número de neonatos investigados – 231 – também foi significativo, quando comparado àqueles relatados na literatura: Mellander *et al.* (1987) analisaram 26 RNPT com CA patente; Shimada *et al.* (1994) 30 pacientes; Iyer *et al.* (1994) 56; Kupfershmid *et al.* (1988) 58; Van Overmeire *et al.* (2001) 63; Nemerofsky *et al.* (2008) 65; Su *et al.* (1999) 68. Alguns autores avaliaram maior número de pacientes como Johnson *et al.* (1983), que investigaram 415 neonatos; Koch *et al.* (2006) 122 e Kluckow *et al.* (1995) 116 RNPT com PCA.

No Brasil, a escassez de investigações nesta área é ainda maior. Poucos estudos de relevância são descritos, destacando-se aquele realizado por Afiune *et al.* (2005) que avaliou a evolução Dopplerecardiográfica de 61 RNPT com CA.

6.3 Prevalência do canal arterial em recém-nascidos prematuros e seus fatores de risco

A patência do canal arterial no recém-nascido prematuro tem sido objeto de inúmeros estudos há cerca de 40 anos. Existe certa variabilidade na literatura na frequência do CA em prematuros explicada pela desigualdade das populações estudadas, pelos diferentes tipos de cuidados fornecidos aos recém-nascidos prematuros nas instituições e, ainda, como conseqüências das várias abordagens diagnósticas clínicas ou Dopplerecardiográficas. Nessa análise destaca-se ainda a diversidade nas abordagens metodológicas.

No presente estudo, registrou-se uma prevalência de 0,8:1000, incluindo todos os neonatos com menos de 37 semanas de idade gestacional. Ao analisar apenas os RNPT com peso de nascimento menor que 2500g, observou-se uma prevalência mais elevada de 1,0:1000 (222/2157), e mais próxima à encontrada na literatura, cujo registro é de 1,0 a 0,4:1000 nos prematuros com baixo peso ao nascer (DUDELL *et al.*, 1984; ELLISON *et al.*, 1983; MOORE *et al.*, 2008).

A prematuridade e o muito baixo peso ao nascer foram os principais fatores de risco relacionados com a presença de CA. Vários autores encontraram resultados semelhantes ao desta pesquisa, cuja prevalência de CA patente, hemodinamicamente significativo, foi bem maior nos RNPT com peso de nascimento menor que 1000g, 47,0%, idade gestacional inferior a 30 semanas, 38,0% (ARCHER, 1993; COTTON *et al.*, 1978; MOUZINHO *et al.*, 1991; DUDELL *et al.*, 1984; AFIUNE *et al.*, 2005; RELLER *et al.*, 1991; DANI *et al.*, 2008; NEMEROFSKY *et al.*, 2008; VAN OVERMEIRE *et al.*, 2001). Já Hoffman *et al.* (1986) e Evans (1993) relataram maior frequência de CA nessa população com registros entre 80 e 90% nos RNPT com menos de 1000g. Apenas um ensaio clínico registrou fechamento espontâneo do CA em 100% dos 32 RNPT avaliados com peso ao nascer inferior a 1500g (HERRMAN *et al.*, 2009).

Outros fatores como a asfixia perinatal, considerada nos neonatos com notas de Apgar no primeiro e quinto minutos menores que 7, a administração de aporte hídrico excessivo e o uso de surfactante exógeno têm sido relacionados com a

maior prevalência de CA patente nos neonatos prematuros, dados que foram confirmados nesta pesquisa (CAPURUÇO, 2008; COTTON *et al.*, 1984; ERONEM *et al.*, 1993; OH *et al.*, 2005; BELL *et al.*, 1983; SHIMADA *et al.*, 1994; CLYMAN *et al.*, 1987; GARLAND *et al.*, 1994). Embora sejam dois ensaios clínicos com menor tamanho amostral, Reller *et al.* (1991) com 36 neonatos e Kappa *et al.* (1993) com 25 neonatos não demonstraram aumento na prevalência de CA após uso de surfactante.

A idade materna, história gestacional e via de parto não se relacionaram com uma maior frequência de RNPT com CA, em concordância com vários autores (Moore *et al.*, 2008; Evans, 1993; Archer, 1993). Enquanto o gênero feminino, foi considerado um fator de risco com significância estatística, assim como relatado por Moore *et al.* (2008).

A maturação pulmonar fetal – neonatal é universalmente aceita como fator protetor na prevalência de CA patente em prematuros. Há evidências da ação direta dos corticóides na parede ductal com redução da resposta vasodilatadora das prostaglandinas por aumentar o nível de cortisol basal do feto e diminuir a sensibilidade ductal à PGE2. A administração pré-natal de corticóide é prática recomendada a todas as gestantes com trabalho de parto prematuro, antes de 34 semanas de idade gestacional. Dentre outros benefícios, diminui o risco de CA patente nos RNPT, como registrado nesta e outras pesquisas (CAPURUÇO, 2008; WAFFARN *et al.*, 1983; ERONEN *et al.*, 1993; NEILSON, 2007; ERIKSON *et al.*, 2009; ROOBERTS *et al.*, 2006).

6.4 Diagnósticos clínico e Dopplerecocardiográfico do canal arterial em recém-nascidos prematuros

Nos RNPT, sobretudo naqueles com idade gestacional menor que 30 semanas e com peso de nascimento inferior a 1000g, a caracterização clínica da PCA é difícil, mesmo na presença de um *shunt* ductal significativo.

O clássico sopro contínuo é raro e, por vezes, o RNPT pode apresentar um sopro sistólico semelhante ao da estenose funcional de ramos pulmonares (BRUNARD, 1959; COTTON, 1987; DAVIS *et al.*, 1995; AFIUNE *et al.*, 2005). Outros dados clínicos como pulsos periféricos amplos, pressão de pulso divergente e o *ictus* cardíaco hiperdinâmico auxiliam no diagnóstico. No entanto, é importante frisar a baixa acurácia de apenas um dado clínico na detecção e avaliação do CA hemodinamicamente significativo. A presença de doença pulmonar coexistente, mais frequentemente a doença das membranas hialinas e pneumonia congênita, dificulta a avaliação isolada das alterações pulmonares à radiografia torácica (COTTON, 1987; DAVIS *et al.*, 1995; MOORE *et al.*, 2008).

A associação desses parâmetros clínicos e radiológicos proposta por Yeh *et al.* (1981) foi fundamental para melhorar a sensibilidade do diagnóstico de CA. Nesse estudo a grande maioria dos recém-nascidos investigados apresentaram escore maior ou igual a 3. Apesar de divulgado, pela primeira vez há 30 anos e apresentar muita utilidade, poucos centros de neonatologia utilizam esse escore como auxílio no diagnóstico clínico radiológico, tornando a avaliação do exame físico ainda mais deficiente para detecção de CA sintomático.

Existem poucas investigações na literatura nas quais tenha sido avaliado prospectivamente o comportamento do CA em RNPT, relacionando os dados clínicos com aqueles obtidos através do Dopplerecocardiograma (ROBERSON *et al.*, 1994; AFIUNE *et al.*, 2005). Atualmente, é um exame essencial para diagnóstico e detecção precoce de *shunt* transductal hemodinamicamente significativo, na população de maior risco de repercussões clínicas, ou seja, os RNPT com menos de 30 semanas de idade gestacional e peso de nascimento menor que 1000g (AFIUNE *et al.*, 2005; MCNAMARA *et al.*, 2007). Novos ensaios

clínicos são necessários, visando determinar precocemente achados Dopplerecardiográficos sugestivos de CA significativo.

Nesta pesquisa, o diagnóstico de CA moderado e grande avaliado pelo Dopplerecardiograma associou-se à maior morbimortalidade e falha terapêutica com a indometacina, assim como relatado por Clyman *et al.* (2007) e Noori *et al.* (2009).

A razão AE/Ao maior que 1,5 é, freqüentemente, utilizada para classificação de canal arterial significativo (KLUCKOW *et al.*, 1995; EVANS, 1993; ROZE *et al.*, 1994). Alguns estudos recentes consideram uma razão igual ou superior a 1,9 como critério para determinação de um CA de grande magnitude (MCNAMARA *et al.*, 2005; MCNAMARA *et al.*, 2007; SU *et al.*, 1999). Esse índice tem sido relacionado a uma maior freqüência de repercussões sistêmicas e pulmonares, além do registro de maior falha da terapêutica farmacológica e de maior mortalidade, assim como comprovado pelos dados deste estudo. Entretanto, Afiune *et al.* (2005) não observaram diferença estatística significativa entre a relação AE/Ao e detecção de CA amplo.

O diâmetro do CA maior ou igual a 2 mm e o índice de Tschuppert igual ou superior a 5 mm²/kg foram relacionados, nesta pesquisa, à maior freqüência das seguintes alterações clínicas: disfunção renal, enterocolite necrosante, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar e hemorragia periventricular. Em contraste, os RNPT que evoluíram com fechamento espontâneo do CA ou receberam alta hospitalar com CA não significativo apresentaram razão AE/Ao inferior a 1,4, diâmetro interno do CA < 1,5 mm e índice Tschuppert menor que 1,5 mm²/kg. Dados semelhantes foram relatados por McNamara *et al.* (2007), Evans *et al.* (1995); Tschuppert *et al.* (2008) e Iyer *et al.* (1994).

6.5 Complicações clínicas e evolução dos recém-nascidos prematuros com do canal arterial patente

A presença de CA hemodinamicamente significativo é associada a índices mais elevados de complicações e a maior morbimortalidade segundo as investigações de vários autores (COTTON *et al.*, 1978; THIBEAULT *et al.*, 1977; NOORI *et al.*, 2009; MOORE *et al.*, 2008; CLYMAN *et al.*, 2007). Assim como os dados relatados na presente pesquisa. No entanto, as causas das alterações clínicas estão freqüentemente sob discussão; sendo difícil definir se elas se devem necessariamente ao *shunt* transductal ou à própria prematuridade (VINCER *et al.*, 1987; BENITEZ, 2010; NEMEROFSKY *et al.*, 2008; LAUGHON *et al.*, 2004; BOSE *et al.*, 2007; VAN OVERMEIRE *et al.*, 2007; KNIGHT *et al.*, 2008). Apenas um ensaio clínico realizado há mais de 25 anos foi desenhado especificamente para avaliar o papel da PCA como causa das morbidades nos RNPT (COTTON *et al.*, 1978).

6.5.1 Disfunção renal

Quanto às conseqüências do “roubo do fluxo sistêmico” devido à presença da CA, a disfunção renal foi encontrada em quase metade dos pacientes (43,3%), que apresentaram melhora da diurese e redução das escórias urinárias após o fechamento do canal arterial; nenhum RNPT apresentou disfunção renal à alta hospitalar. Essas alterações renais transitórias são comumente relatadas, principalmente após as primeiras doses de indometacina, mas sem evidências de lesão renal permanente (BÖMELBURG *et al.*, 1989; SEYBERTH *et al.*, 1983; VANPEE *et al.*, 1993; OHLSSON *et al.*, 2010).

6.5.2 Enterocolite necrosante

A enterocolite necrosante na população estudada relacionou-se, principalmente, com CA hemodinamicamente significativo, com o diagnóstico tardio e com a prematuridade extrema, ou seja, RNPT com peso de nascimento menor que

1000g. Esses resultados estão em concordância com cinco ensaios clínicos (COTTON *et al.*, 1978; MAHONY *et al.*, 1983; KAAPA *et al.*, 1993; HAMMERMAN *et al.*, 1986; CASSADY *et al.* 1989) e uma revisão realizada por Clyman *et al.* (2007), que relataram evidências estatisticamente significativas entre tratamento precoce do CA nos RNPT com PN inferior a 1000g e menor incidência de enterocolite necrosante.

No presente estudo, o uso da indometacina não se associou à presença de enterocolite necrosante, em acordo com a investigação conduzida por O'Donovan *et al.* (2003). Em contraste, Shorter *et al.* (1999) e Grosfeld *et al.* (1996) relataram maior frequência de enterocolite necrosante nos pacientes que receberam indometacina. Não há evidências atuais sobre o uso de indometacina e maior risco de enterocolite necrosante, desde que não haja administração concomitante de dieta ou de corticóide durante o ciclo do tratamento (PEZZATI *et al.*, 1999; MALVIYA *et al.*, 2008; PELTONIEMI *et al.*, 2005, DOLLBERG *et al.*, 2005).

6.5.3 Hemorragia peri-intraventricular

A hemorragia peri-intraventricular maior ou igual a II relatada em um terço dos RNPT com CA patente no presente estudo associou-se, sobretudo, aos grandes *shunts* transductais e à asfixia perinatal, semelhante aos resultados descritos por Perlman *et al.* (1993), Schmidt *et al.* (2001) e Evans *et al.* (1996). Apesar do efeito vasoconstritor cerebral da indometacina, não houve aumento na frequência da hemorragia peri-intraventricular com seu uso e não houve relação com o tempo de início do tratamento, assim como relatado por Clyman *et al.* (2007). Segundo dados da literatura, o registro da redução das alterações cerebrais graves com o uso profilático da indometacina, não tem resultado em melhor desenvolvimento neuropsicomotor dos RNPT estudados aos 18 meses de vida. Atualmente não há suporte científico para a comprovação de que a indometacina profilática melhora o prognóstico neurocomportamental em longo prazo (MENT *et al.*, 1994; MENT *et al.*, 2004; FOWLIE *et al.*, 2010; SCHIMIDT *et al.*, 2001).

Em contraste, o tratamento cirúrgico associou-se a maior risco de lesões cerebrais graves, quando comparado ao uso de indometacina, em concordância com vários autores (KABRA *et al.*, 2007; RAVAL *et al.*, 2007; CHRONE *et al.*, 2007 B; DOYLE, 2001; THE VICTORIAN INFANT COLLABORATIVE STUDY GROUP 1996). Neste estudo, não foi possível avaliar posteriormente o desempenho neuropsicomotor, devido ao acompanhamento ambulatorial, após a alta, em serviços diversos da rede pública.

6.5.4 Repercussões pulmonares

Há evidências de que *shunts* transductais de grande magnitude e o tempo de exposição do leito pulmonar a esses maiores fluxos, pioram o mecanismo de alveolarização, aumentam a resistência das vias aéreas e reduzem a complacência pulmonar. Estes são os pontos chave para evolução da nova displasia broncopulmonar, como descrito por Coalson *et al.* (1999) e Bancalari *et al.* (2003). Logo, o CA hemodinamicamente significativo sem tratamento por mais de uma semana é associado à maior necessidade de suporte ventilatório, tempo de suplementação de oxigênio, risco de hemorragia pulmonar e de desenvolvimento de displasia broncopulmonar (BANCALARI *et al.*, 2003; BROWN, 1979; EVANS *et al.*, 1995; COTTON *et al.*, 1978; MAHONY *et al.*, 1982; KAAPA *et al.*, 1993; HAMMERMAN *et al.*, 1986; YANAGI *et al.*, 1981). Contrariamente, Vincer *et al.* (1987) e Cassady *et al.* (1989) não demonstraram a redução do uso de oxigênio e ventilação, havendo inclusive descrição de prolongamento da ventilação no grupo tratado farmacologicamente.

Ensaio randomizados sobre o uso de indometacina profilática associaram essa prática com a maior necessidade de suporte respiratório no período imediato pós-tratamento (YASEEN *et al.*, 1997; SCHIMIDT *et al.*, 2006; VAN OVERMEIRE *et al.*, 2001). Nesta pesquisa, a indometacina não foi administrada profilaticamente e nem foram avaliados o tempo de ventilação mecânica ou necessidade de maior suporte ventilatório.

Quanto à displasia broncopulmonar, presente em cerca de um terço dos pacientes que receberam alta hospitalar, essa complicação associou-se principalmente à presença de CA com *shunt* moderado a amplo, ao tratamento mais tardio com indometacina e ao tratamento cirúrgico. Chorne *et al.* (2007 A), Gersony *et al.* (1983), McCurnin *et al.* (2005) e Chang *et al.* (2007) também relatam um maior risco de desenvolver displasia broncopulmonar, quando é realizada a ligadura cirúrgica do CA em RNPT.

A hemorragia pulmonar foi menos freqüente (11,7%) e relacionou-se com o uso prévio de surfactante, em concordância com Reller *et al.* (1991) e Garland *et al.* (1994) e com a presença de grandes canais arteriais, assim com Covert *et al.* (1994), Finlay *et al.* (2000) e Kluckow *et al.* (2000). Já o pneumotórax associou-se com realização de tratamento cirúrgico, como descrito por Malviya *et al.* (2008) na última revisão do Cochrane.

6.5.5 Mortalidade

A determinação de fatores de risco para maior mortalidade também está sob freqüente discussão devido à interposição de diversas variáveis. É consenso na literatura que prematuros com peso de nascimento inferior a 1000g e com idade gestacional menor que 30 semanas e que apresentam asfixia perinatal evoluem com maior mortalidade e maior índice de canal arterial significativo (LEMONS *et al.*, 2001; MATHEUS *et al.*, 2007; ALMEIDA *et al.*, 2008; ITABASHI *et al.*, 2009; MARIOTONI *et al.*, 2000; COOKE *et al.*, 2003; MOORE *et al.*, 2008; HUHTA, 1990; NOORI *et al.*, 2009). É difícil o julgamento preciso se o canal arterial predispõe isoladamente à maior mortalidade ou se apenas contribui para pior desfecho nesta população (BENITEZ, 2010; CLYMAN *et al.*, 2007; VAN OVERMEIRE *et al.*, 2007). Nesta pesquisa, o maior índice de mortalidade foi relacionado à nota de Apgar menor que 7 no 5º minuto de vida, à prematuridade extrema e aos achados Dopplerecardiográficos de grande canal arterial.

6.6 Indicação e eficácia das terapêuticas instituídas

Recentemente, tem ocorrido um debate crescente sobre o fechamento espontâneo do CA nos prematuros, além da indicação e do tipo de tratamento que deve ser instituído (BENITEZ, 2010; CLYMAN *et al.*, 2007; VAN OVERMEIRE *et al.*, 2007; DANI *et al.*, 2008).

As evidências atuais demonstram que o tratamento profilático para fechamento do canal arterial não melhora o prognóstico e pode expor os RNPT aos efeitos colaterais indesejáveis das drogas (COOKE *et al.*, 2003; MENT *et al.*, 2004; FOWLIE *et al.*, 2010; YASEEN *et al.*, 1997; SCHIMIDT *et al.*, 2006; VAN OVERMEIRE *et al.*, 2001). No presente estudo, o tratamento foi realizado apenas nos RNPT com diagnóstico confirmado pelo Dopplerecordercardiograma.

Recomenda-se o diagnóstico precoce na população de risco (idade gestacional menor que 30 semanas; peso de nascimento inferior a 1000g) para avaliação adequada do tratamento diante dos achados clínicos e Dopplerecordercardiográficos (BENITEZ, 2010; CLYMAN *et al.*, 2007; MCNAMARA *et al.*, 2007; NOORI *et al.*, 2009).

Para os RNPT mais maduros, idade gestacional maior que 30 semanas e peso de nascimento superior a 1000g, alguns autores têm proposto conduta conservadora na primeira semana de vida, devido ao maior índice de fechamento espontâneo nessa população (HERRMAN *et al.*, 2009, NEMEROFSKY *et al.*, 2008; BENITEZ, 2010). Já Clyman *et al.* (2007) consideram que diante de um *shunt* transductal moderado ou importante o tratamento precoce com inibidores da ciclooxigenase deve ser instituído, visando melhor eficácia terapêutica e menor número de complicações relacionadas ao CA hemodinamicamente significativo. Nesta pesquisa, apesar do índice de fechamento espontâneo ou CA assintomático ter sido maior nesses pacientes, aqueles que apresentaram CA moderado a grande, através dos achados Dopplerecordercardiográficos e clínicos, foram submetidos ao tratamento farmacológico e / ou cirúrgico.

O CA hemodinamicamente significativo pode acarretar seqüelas neurológicas, pulmonares e sistêmicas nos RNPT (NOORI *et al.*, 2009; MOORE *et al.*, 2008; SHORTLAND *et al.*, 1990; EVANS *et al.*, 1996; BANCALARI, 1996; KLUCKOW *et al.*, 2000) e o uso tardio de medicações está associado à maior falha terapêutica (HERRERA *et al.*, 2007; MALVIYA *et al.*, 2008; FOWLIE *et al.*, 2010). No presente estudo, a indometacina foi eficaz em 81,7% dos pacientes, assim como demonstrado por Dudell *et al.* (1984) e Herrera *et al.* (2007). Sua eficácia não se relacionou com notas de Apgar, idade gestacional ou peso de nascimento. Os fatores determinantes para o fechamento do CA com o uso da indometacina foram o início precoce do tratamento, antes de sete dias, e achados Dopplerecardiográficos sugestivos de canal arterial pequeno a moderado. Clyman *et al.* (2007), Herrera *et al.* (2007), Malvyia *et al.* (2008), Fowlie *et al.* (2010) e Noori *et al.* (2009) também correlacionaram os bons resultados com essa abordagem precoce, relatando melhores prognósticos especialmente nos RNPT com peso ao nascer inferior a 1000g e idade gestacional menor que 30 semanas.

A intervenção cirúrgica tem sido cada vez mais questionada. O procedimento invasivo é relacionado às suas próprias complicações como pneumotórax, quilotórax, infecções e paralisia de cordas vocais. Mais de 50% dos prematuros com peso de nascimento menor que 1000g requeriram suporte inotrópico no pós-operatório devido à hipotensão grave no estudo realizado por Moin *et al.* (2003).

Nemerofisky *et al.* (2008) não recomendam a cirurgia, mesmo diante de grandes *shunts* transductais; enquanto Clyman *et al.* (2007) e Malviya *et al.* (2008) ainda preconizam a ligadura do CA nos RNPT com CA moderado ou grande que apresentaram falha ou contra-indicação ao uso da indometacina, especialmente na população de risco de desenvolver maior número de sequelas sistêmicas e pulmonares. Nesta pesquisa a cirurgia foi realizada nos RNPT com CA hemodinamicamente significativo que apresentaram falha ou contra-indicação à indometacina. O procedimento cirúrgico teve maior eficácia, no entanto, relacionou-se à maior freqüência de pneumotórax, displasia broncopulmonar e hemorragia peri-intraventricular, de acordo com Kabra *et al.* (2007), Doyle *et al.* (2001) e Chorne *et al.* (2007 A).

7 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

- A frequência do canal arterial patente nos RNPT foi de 7,6% (231/3043). Ao analisar apenas os recém-nascidos prematuros com PN < 2500g, observou-se maior frequência de neonatos com CA (222/2157; 10,3%).
- Menores idades gestacionais (IG < 30 semanas) e pesos de nascimento mais baixos (PN < 1000g) foram os principais fatores de risco associados à presença de canal arterial nos RNPT; o que não foi registrado com as variáveis da história gestacional, idade materna e via de parto.
- Outros fatores de risco para maior prevalência de CA foram: gênero feminino, asfixia perinatal, administração de aporte hídrico excessivo e de surfactante exógeno. Já o uso de corticóide foi um fator protetor.
- O diagnóstico de canal arterial após sete dias de vida relacionou-se com prognóstico desfavorável e com pior resposta à terapêutica com indometacina.
- As variáveis: IG < 30 semanas, PN < 1000g, relacionaram-se com as seguintes repercussões clínicas: disfunção renal, enterocolite necrosante, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar e hemorragia peri-intraventricular. A asfixia perinatal associou-se com hemorragia peri-intraventricular.
- Em relação aos achados Dopplerecardiográficos, a avaliação isolada do diâmetro do canal arterial não determinou maior frequência de repercussões clínicas. Entretanto, o índice de Tschuppert, que correlaciona o diâmetro do CA com o peso corporal do RNPT; bem como a razão AE / Ao, que traduz a repercussão hemodinâmica do CA, foram diretamente correlacionados a um maior percentual de complicações clínicas.
- Quanto mais imaturo o recém-nascido e mais significativas as repercussões funcional e hemodinâmica do canal arterial; maior foi a chance de indicação terapêutica, clínica e/ou cirúrgica, e também maior foi o risco de falha ou contra-indicação ao uso da indometacina. Além disso, os tratamentos instituídos na primeira semana foram mais eficazes.
- O procedimento cirúrgico foi mais eficaz do que a terapêutica medicamentosa, no entanto, relacionou-se à maior frequência de pneumotórax, displasia broncopulmonar e hemorragia periintraventricular.

- Maiores índices de morbimortalidade foram associados com a prematuridade extrema, asfixia perinatal e com as variáveis Dopplerecardiográficas, determinantes de repercussões funcional e hemodinâmica significativas.

Com base nos resultados desta pesquisa e dados científicos disponíveis, fazem-se as seguintes recomendações:

- Nos recém-nascidos prematuros extremos e / ou com idade gestacional inferior a 30 semanas, recomenda-se diagnóstico Dopplerecardiográfico precoce, entre três e cinco dias, com avaliações consecutivas, para a indicação terapêutica adequada.
- Nos recém-nascidos prematuros com peso de nascimento superior a 1000g e idade gestacional maior que 30 semanas, o diagnóstico precoce por meio do Dopplerecardiograma também é recomendado e a terapêutica deve ser instituída apenas na presença de *shunts* significativos identificados no acompanhamento evolutivo.
- A abordagem cirúrgica deve ser reservada para os RNPT com *shunts* transductais amplos, que apresentaram falha ou contra-indicação à terapia medicamentosa.
- Com análise dos dados disponíveis na literatura, o tratamento medicamentoso profilático não é recomendado, devido à falta de evidências de seus benefícios em longo prazo e risco de comorbidades relacionadas às drogas disponíveis.
- Novas pesquisas são importantes e necessárias para melhorar a acurácia diagnóstica através do Dopplerecardiograma nos prematuros que irão desenvolver canal arterial hemodinamicamente significativo, visando a terapêutica precoce, antes que as repercussões sistêmicas e pulmonares se estabeleçam e piorem o prognóstico dos recém-nascidos prematuros, sobretudo aqueles com peso de nascimento inferior a 1000g e idade gestacional menor que 30 semanas.

REFERÊNCIAS

Afiune JY, Singer JM, Leone CR. Evolução ecocardiográfica de recém-nascidos com persistência do canal arterial. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81: 454-60.

Almeida MFB, Guinsburg R, Martinez FE, Procianoy RS, Leone CR, Marba STM, Rugolo LMSS, Luz JH, Lopes JMA. Fatores perinatais associados ao óbito precoce em prematuros nascidos nos centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84: 300-7.

American Academt of Pediatrics, Committee on fetus and newborn. Nomenclature for duration of gestation, birth weigh and intrauterine growth. Washington: Pediatrics. 1967 Jun; 39 (6): 935-9.

Apgar, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. [s.l.]. *Anesth Analg*. 1953 Jul-Aug; 32 (4): 260-7.

Archer LN, Glass EJ, Godman MJ. The silent ductus arteriosus in idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1984 Sep; 73(5):652-6.

Archer N. Patent ductus arteriosus in the newborn. *Arch Dis Child*. 1993 Nov; 69 (5): 529-32.

Balsan MJ, Jones JG, Guthrie RD: Effects of a clinically detectable PDA on pulmonary mechanics measures in VLBW infants with RDS. *Pediatr Pulmon*. 1991; 11(2):161–5.

Ballard, JL; Khoury, JC; Wedig, K; Wang, L; Eilers-Walman, BL; Lipp, R. New Ballardho Score, expanded to included extremely premature infants. Nashville: *J Pediatr*. 1991; 119(3): 417-23.

Bancalari, E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. Nashville: *J Pediatr*. 1996; 128 (4): 470-8.

Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003; 8: 63-71.

Baylor University Medical Center. Annual Neonatology Report. Dallas, 1999.

Betkurer MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1981; 68: 99–102.

Bell EF. Oh W. Water requirement of premature newborn infants. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1983; 305: 21-6.

Benitz, WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010 Apr; 30 (4): 241-52.

Bömelburg T, Jorch G. Abnormal blood flow patterns in renal arteries of small preterm infants with patent ductus arteriosus detected by doppler ultrasonography. *Eur J Pediatr*. 1989; 148 (7): 660-4.

Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007; 92(6): 498–502.

Brown ER. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1979; 95: 865–6.

Burnard ED. The cardiac murmur in relation to symptoms in the newborn. *Br Med J*. 1959; 1: 134–8.

Capuruço CAB. Incidência e fatores associados à patência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. [Monografia]. Belo Horizonte: UFMG; 2008. 68p. Especialização em Cardiologia Pediátrica.

Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med*. 1989 Jun; 320 (23): 1511–6.

Chaccor P, Dancini JL. Persistência do Canal Arterial. In: Maria Virgínia Tavares Santana. *Cardiopatas Congênitas do Recém-Nascido*. Atheneu; 2005.p. 272-275.

Chang LY, McCurnin D, Yoder B, Clyman RI. PDA ligation and alveolar growth, *Pediatric Academic Societies' Annual Meeting*. 2007; 61.

Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. PDA ligation is independently associated with Chronic Lung Disease, *Pediatric Academic Societies' Annual Meeting*. 2007; 61 **A**.

Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007 Jun; 119 (6): 1165–74 **B**.

Clyman RI, Mauray F, Koerper MA, Wiemer F, Heymann MA, Rudolph AM. Formation of prostacyclin (PGI₂) by the ductus arteriosus of fetal lambs at different stages of gestation. *Prostaglandins*. 1978 Oct; 16 (4): 633-42.

Clyman RI, Mauray F, Rudolph AM, Heymann MA. Age-dependent sensitivity of the lamb ductus arteriosus to indomethacin and prostaglandins. *J Pediatr*. 1980 Jan; 96 (1): 94-8 **A**.

Clyman RI, Mauray F, Wong L, Heymann MA, Rudolph AM. The developmental response of the ductus arteriosus to oxygen. *Biol Neonate*. 1980; 34: 177-81 **B**.

Clyman RI: Ductus arteriosus: Current theories of prenatal and postnatal regulation. *Semin Perinatol*. 1987; 11(1):64–71.

Clyman RI. Developmental physiology of the ductus arteriosus. In: Long WA. *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders; 1990. p.64–75.

Clyman RI. Patent ductus arteriosus in the premature infant. In: Schaffer e Avery's. *Diseases of the Newborn*. Philadelphia, WB Saunders; 1991. p.563-70.

Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, Lord EM, Weiss H, Waleh N, Evans SM, Koch CJ. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res*. 1999 Jan; 45 (1): 19-29.

Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr*. 2007 Mar; 150 (3): 216 –9.

Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Oct; 160(4): 1333-46.

Coceani F, Kelsey L, Seidlitz E. Evidence for an effector role of endothelin in closure of the ductus arteriosus at birth. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992 Jul; 70 (7): 1061-64.

Coombs RC., Morgan MEI., Durbin GM. Gut blood flow velocity in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1067-1071.. 1990; 111: 579-87.

Cooke L, Steer PA, Woodgate PG. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; Issue 2.

Cotton RB, Stahlman MT, Berder HW, Graham TP, Catterton WZ, Kover I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr*. 1978 Oct; 93 (4): 647–51.

Cotton RB. Patency of the ductus arteriosus. In: Stern L. *Hyaline Membrane Disease*. New York, Grune & Stratton; 1984. p.175–209.

Cotton RB The Relationship of symptomatic PDA to respiratory distress in premature infants. *Clin Perinatol*. 1987 Sep; 14(3): 621–33.

Covert RF, Dusick AM, Schreiber MD, Khoshnood B. Pulmonary hemorrhage in very low birth weight infants is associated with earlier onset of patent ductus arteriosus and later treatment with indomethacin. *Pediatr Res*. 1994; 35: 220.

Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S. The fate of ductus arteriosus in infants at 23–27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr*. 2008 Sep; 97 (9): 1176–80.

Davis P, Turner GS, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995 Oct; 149 (10): 1136–41.

Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 184–8.

Doyle LW. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics*. 2001 Jul; 108(1):134–41.

Drayton MR, Skidmore R. Ductus arteriosus blood flow during the first 48 hours of live. *Arch Dis Child*. 1987 ; 62: 1030-34.

Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr*. 1984 Jun; 104 (6): 915-20.

Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet*. 1990 Jun; 335: 1491–5.

Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, Dooley KJ, Nadas AS. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1983 Mar; 71(3): 364-72.

Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H. Short and long term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7827 children born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88 (8): 933-8.

Eronen M, Kari A, Pesonen E. The effect of antenatal dexamethasone administration on fetal and neonatal ductus arteriosus: A randomized double blind study. *Am J Dis Child*. 1993 Feb; 147(2):187–92.

Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child*. 1993; 68: 58–61.

Evans N, Iyer P. Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1995; 72: 156–61.

Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1996; 75: 183-6.

Finlay ER, Subhedar NV. Pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2000 Nov; 159 (11): 870–1.

Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; Issue 7.

Fyler DC. Patent ductus arteriosus. In: Fyler DC. *Nada's Pediatric Cardiology*. Philadelphia, Manley and Delfus; 1992. p.525– 534.

Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics*. 1994 Nov; 94 (5): 719-23.

Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr*. 1983 Jun; 102(6):895–906.

Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996 Apr; 128 (4): 470–8.

Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg*. 1996 Sep; 224 (3): 350–5.

Guttenberger-de-Groot AC, Van Ertbruggen I, Moulart JM.: The ductus arteriosus in the preterm infant: Histologic and clinical observations. *J Pediatr*. 1980; 96(1): 88–93.

Hammerman C, Strates C, Valaitis S. The silent ductus: its precursors and its aftermath. *Pediatr Cardiol*. 1986; 7:121–7.

Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol*. 1995; 22: 457-79.

Hardy P, Peri KG, Lahaie I, Varma DR, Chemtob S. Increased nitric oxide synthesis and action preclude choroidal vasoconstriction to hyperoxia in newborn pigs. *Circulation Research*. 1996; 79: 504–11.

Herrera CM, Holberton JR, Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; Issue 2.

Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2009 Jan; 94(1): 48-50.

Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev*. 1975; 55: 62 – 78.

Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR, Goldberg R, Duara S, Stoll BJ, Oh W. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. National Research Network. London: *Arch Dis Chil Fetal Neonatal*. 2005; 990 (2): 128-33.

Hirashi S, Horiguchi Y, Misawa H, Oguchi K, Kadoi N, Fujino N. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of shunt flow hemodynamics of the ductus arteriosus. *Circulation*. 1987; 75: 1146-53.

Hirsmaki H., Kero P., Wanne O. Doppler ultrasound and clinical evaluation in detection and grading of patent ductus arteriosus in neonates. *Crit Care Med*. 1990 May; 18 (5): 490–3.

Hoffman JIE, Heymann MA, Clyman RI, Rudolph AM. Patent ductus arteriosus in premature infants. *Rev Latina de Card inf*. 1986; 4: 293-306.

Huhta JC. Patent ductus arteriosus in the preterm neonate. In Long WA. *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders; 1990. p.389–400.

Itabashi k, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, Fujimura M, Matsuo M. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics*. 2009 Feb; 123 (2): 445-50.

Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1994 Mar; 70(2):112-7.

Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH, Brenner JI, Lang P, Dooley KJ. Echocardiographic characteristics of premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1983 Dec; 72 (6): 864-71.

Kaapa P, Seppanen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993 Jul; 123 (1): 115-9.

Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr*. 2007 Mar; 150 (3): 229–34.

Kang NS, Yoo KH, Cheon H, Choi BM, Hong YS, Lee JW. Indomethacin treatment decreases renal blood flow velocity in human neonates. *Biol Neonate*. 1996; 76: 261–5.

Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol*. 1994 Dec; 8 (6): 700–4.

Kirklin JK. Neonatal patent ductus arteriosus. In Long WA. *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders; 1990. p. 754–759.

Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1995 Nov; 127 (5): 774-9.

Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000 Jul; 137 (1): 68–72.

Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*. 2001 Feb; 6 (1): 63–73.

Knight DB, Laughon MM. Evidence for active closure of patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr*. 2008 Mar; 152(3): 446-7.

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 Apr; 117 (4): 1113–21.

Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Buhner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complication of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med*. 2001; 29 (4): 327–34.

Kupferschmid C, Lang D, Pohlandt F. Sensitivity, specificity and predictive value of clinical findings, m-mode echocardiography and continuous wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1988; 147 (3): 279-82.

Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr*. 2004 Apr; 16(2):146–15.

Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones, SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the national Institute of Child health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001; 107: E1.

Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 1982 Mar; 306 (9): 506–10.

Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; Issue 1.

Mariotoni GGB, Filho AAB. Peso ao nascer e mortalidade hospitalar entre nascidos vivos, 1975-1996. *Ver Saúde Pública*. 2000; 34(1): 71-6.

Mathews TJ, MaC Dorman MF. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Nati Vital Stat Rep*. 2007; 55: 1-32.

McCurnin DC, Yoder BA, Coalson J, Grubb P, Kerecman J, Kupferschmid J. Effect of ductus ligation on cardiopulmonary function in premature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172 (12): 1569–74.

McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007 Nov; 92 (6): 424-7.

McNamara PJ, Whyte HE, Kelly E, Cheung M, Redington A, McCrindle B, Smallhorn J. Feasibility of 3D echocardiographic measurement of cardiac volumes in premature infants <2.5kg. *Pediatric Research*. 2005; 57: 572A.

Mellander M, Larsson LE, Ekstrom-Jodal B, Sabel KG. Prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants using Doppler and m-mode echocardiography. *Acta Paediatr Scand*. 1987 Jul; 76 (4): 553-9.

Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, Duncan CC, Scott DT, Taylor KJ, Katz KH. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics*. 1994 Apr; 93 (4): 543-50.

Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2000 Mar; 105 (3): 485-91.

Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, Westerveld M, Katz KH, Schneider KC. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J Pediatr*. 2004 Dec; 145 (6): 832-4.

Moin F., Kennedy K.A., Moya F.R. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol*. 2003 Aug; 20 (6): 313-20.

Moore P, Brook MM, Heyman MA. Patent ductus arteriosus. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents: including the fetus and young adults*. 7th Ed. Baltimore, Williams and Wilkins; 2008. p. 683-702.

Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1997 Oct; 131(4):549-54.

Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: 1987-1989. *Early Hum Dev*. 1991; 27: 65-77.

Mullins CE. Patent ductus arteriosus. In: Garson A., Bricker JY, McNamara DG. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Philadelphia, Lea & Febiger; 1990. p. 1055-1069, 1990.

Neal WA. Patent ductus arteriosus. In: Moller JH, Neal WA. *Fetal, Neonatal and Infant Cardiac Disease*. Norwalk, CT, Appleton & Lange; 1990. p. 391-402.

Neilson JP. Cochrane Update: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007 Jan; 109 (1): 189-90.

Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants >1000 grams. *Am J Perinatol*. 2008 Nov; 25 (10): 661–6.

Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 138–44.

Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005; 147: 786–90.

O'Donovan DJ, Baetiong A, Adams K, Chen A, Smith EO, Adams JM, Weisman LE. Necrotizing Enterocolitis and Gastrointestinal Complications After Indomethacin Therapy and Surgical Ligation in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus. *J Perinatol*. 2003; 23: 286–90.

Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; Issue 4.

Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2000; 47: 36–42.

Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr*. 2005 May; 146(5): 632–7.

Perlman JM, Rollins N, Burns D, Risser R. Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight neonate. *Pediatrics*. 1993 Feb; 91 (2): 474-80.

Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1999 Dec; 135 (6): 733–8.

Raval MV, Laughon MM, Bose CL, Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 69-75.

Reller MD, Buffkin DC, Colasurdo MA, Rice MJ, McDonald RW. Ductal patency in neonates with respiratory distress syndrome. A randomized surfactant trial. *Am J Dis Child*. 1991 Sep; 145 (9): 1017-20.

Roberson DA, Silverman NH. Color Doppler flow mapping of the ductus arteriosus in very low birthweight neonates: echocardiographic and clinical findings. *Pediatr Cardiol.* 1994; 15 (5): 219-24.

Rooberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006; Issue 2.

Roze JC, Gournay-Toulemonde V, Lefevre M, Morville P, Sidi D. Intérêt de l'échographie doppler en réanimation néonatale et pédiatrique. *Ann Pédiatr.* 1994; 4(3): 151-63.

Satur CR, Walker DR, Dickinson DF. Day case ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. A ten year review. *Arch Dis Child.* 1991 Apr; 66 (4): 477–80.

Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001 Jun; 344 (26): 1966–72.

Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr.* 2006 Jun; 148 (6): 730–4.

Seyberth HW, Rasher W, Hackenthal R, Wille L. Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very low birth weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1983; 103: 979–84.

Shorter NA, Liu JY, Mooney DP, Harmon BJ. Indomethacin associated bowel perforations: a study of possible risk factors. *J Pediatr Surg.* 1999; 34: 442–4.

Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fugiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr.* 1994 Aug; 125 (2): 270-7.

Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 1990; 32: 386-93.

Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. *Circulation.* 1974 Oct; 50 (4): 821-5.

Silverman NH. Patent ductus arteriosus. In: *Pediatric Echocardiography.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins ; 1993. p.167 – 177.

Speer, CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2009; 95 (4): 353-61.

Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1999 Nov; 81 (3): 197 – 200.

The Victorian Infant Collaborative Study Group. Surgery and the tiny baby: sensorineural outcome at 5 years of age. *J Paediatr Child Health*. 1996; 32(2):167–72.

Thibeault DW, Emmanouilides GC, Dodge ME, Lachman R. Early functional closure of the ductus arteriosus associated with decreased severity of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Dis Child*. 1977 Jul; 131 (7): 741-5.

Tschuppert S, Doell C, Arlettaz-Mieth R, Baenziger O, Rousson V, Balmer C, Prêtre R, Dodge-Khatami A. The effect of ductal diameter on surgical and medical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: Size matters. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Jan; 135 (1): 78-82.

Vanpee M, Ergander U, Herin P, Aperia A. Renal function in sick, very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr*. 1993 Oct; 82 (10): 714–8.

Van Overmeire B, Follens I, Hatrtmann S, Mahieu L, Van Reempts PJ. Intravenous ibuprofen (IBU) for the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in patients with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatr Res*. 1996; 39: 250.

Van Overmeire B, Langhendries JP, Van Haesebrouck P, Lecoutere D, Van de Broek H. Ibuprofen for early treatment of patent ductus arteriosus, a randomized multicentre trial. *Pediatr Res*. 1998; 43: 200.

Van Overmeire B, Smets K., Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 2000 Sep; 343 (10): 674–81.

Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2001 Feb; 138 (2): 205.

Van Overmeire B. Patent ductus arteriosus: how aggressive should we be? *Neonatology*. 2007; 91 (4): 318.

Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA*. 1996 Feb; 275 (7): 539–44.

Vincer M, Allen A, Evans J, Nwaesei C, Stinson D, Rees E. Early intravenous indomethacin prolongs respiratory support in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand*. 1987; 76 (6): 894–7.

Waffarn F, Siassi B, Cabal LA, Schmidt PL. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. *Am J Dis Child*. 1983 Apr; 137 (4): 336-8.

Walsh RS, Mentzer RM, Jr. Role of cyclic nucleotides in relaxation of fetal lamb ductus arteriosus. *Surgery*. 1987 Aug; 102 (2): 313-8.

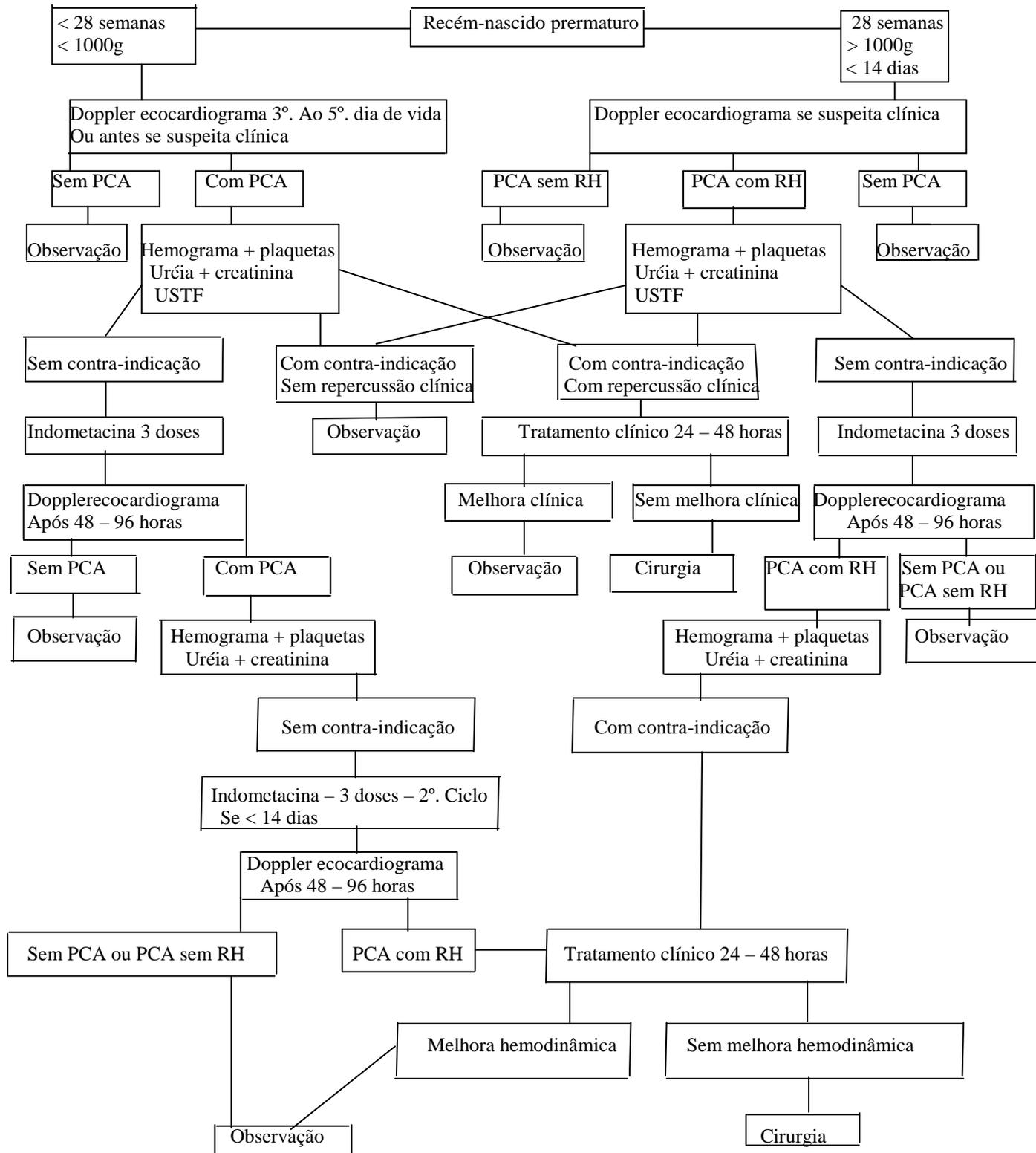
Walther FJ, Kim DH, Ebrahimi M, Siassi B. Pulsed Doppler measurement of left ventricular output as early predictor of symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants. *Biol Neonate*. 1989; 56 (3): 121-8.

Yanagi RM, Wilson A, Newfeld EA, Aziz KU, Hunt CE. Indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus: a double-blind control study. *Pediatrics*. 1981 May; 67 (5): 647-52.

Yaseen H, al Umran K, Ali H, Rustum M, Darwich M, al-Faraidy A. Effects of early indomethacin administration on oxygenation and surfactant requirement in low birth weight infants. *J Trop Pediatr*. 1997 Feb; 43 (1): 42-6.

Yeh TF, Raval D, Luken J, Thalji A, Lilien L, Pildes RS. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med*. 1981 Sep; 9 (9): 655-7.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO I**PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

PCA = persistência do canal arterial; RH = repercussão hemodinâmica; USTF= ultrassonografia transfontanelar

ANEXO II**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
CÂMARA DEPARTAMENTAL
RELATORIA DE PROJETOS****PARECER nº 28 / 2008**

Belo Horizonte, 15 de abril de 2008

1 – TÍTULO DO PROJETO

ANÁLISE DA INCIDÊNCIA DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS E EFICÁCIA DA TERAPÊUTICA CLÍNICA E CIRÚRGICA.

2 – NOME E CARGO DOS INTERESSADOS

Profa. Cleinice de carvalho Coelho Mota
Médica Carolina Andrade Bragança

3 – HISTÓRICO

O hospital das Clínicas da UFMG é considerado centro de excelência para o tratamento de prematuros extremos e de recém-nascidos portadores de cardiopatias congênitas e adquiridas.

As autoras apresentam um resumo da literatura sobre a função do canal arterial na vida fetal e sua persistência pós-natal. Definem canal arterial patente (CAP) e persistência do canal arterial (PCA) além de tecerem explicações sobre as repercussões dessas situações e incidências nas várias idades fetais ao nascimento. Discutem também na introdução desse projeto as possíveis formas de manejo: expectante, farmacológica (Indometacina) e cirúrgica.

4 - OBJETIVOS:**Geral:**

Investigar a incidência de canal arterial patente em recém-nascidos prematuros e os resultados da abordagem observacional e da terapêutica clínica e cirúrgica.

Específicos:

A – Investigar a incidência de canal arterial patente e suas complicações nos recém-nascidos prematuros de acordo com a idade gestacional e peso de nascimento.

B – Avaliar a eficácia e os efeitos colaterais do tratamento com indometacina nesta população.

C – Avaliar a eficácia do fechamento cirúrgico do canal arterial e suas complicações.

5 – MATERIAL E MÉTODOS:

Trata-se de um estudo longitudinal tipo coorte, retrospectivo, com coleta de dados em prontuários no período de janeiro de 2002 à dezembro de 2007

Os pacientes serão divididos em quatro grupos:

Grupo I: neonatos prematuros nascidos a partir de janeiro de 2002 com idade gestacional menor que 37 semanas

Grupo IA: neonatos selecionados do grupo I, que receberam tratamento com indometacina

Grupo IB: neonatos selecionados do grupo I, submetidos a tratamento cirúrgico.

Grupo IC: neonatos selecionados do grupo I, com diagnóstico de canal arterial patente, seguidos apenas com observação clínica e sem tratamento específico.

5 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Serão incluídos no estudo todos os neonatos prematuros nascidos no período definido para o estudo.

Serão excluídos aqueles que não foram avaliados com ecocardiograma para diagnóstico ou para controle de tratamento e os que apresentaram outras cardiopatias congênitas estruturais do tipo canal dependente.

6 – MÉRITO

Relevância, oportunidade e conveniência do estudo.

Devido à importância do canal arterial patente na morbidade no período neonatal, as controvérsias da literatura quanto ao uso da indometacina nesses casos e da terapêutica mais adequada para se evitar seqüelas, o estudo mostra-se relevante e oportuno.

Exeqüibilidade

O estudo é exeqüível. Será um estudo retrospectivo necessitando apenas de coleta de dados já existentes e sua análise estatística.

Aspectos éticos

Não há qualquer conflito ético. Os pacientes não serão identificados.

Custo e fontes financiadoras

Não estão previstos gastos com a pesquisa.

Termo de Consentimento livre e esclarecido

Devido às características do estudo retrospectivo as autoras não consideram indicado a aplicação do TLCE.

5 – CONCLUSÃO

Sugerimos que as autoras cumpram os seguintes itens:

A – façam revisão da digitação. Alguns enganos já estão marcados.

B – nominem os anexos como I e II. Eles estão simplesmente anexados sem identificação.

C - Colocar glossário das abreviaturas tanto da primeira como da segunda página do anexo I e do anexo II.

D - Na segunda página do mesmo anexo existem anotações em manuscrito, devendo o organograma ser corrigido quanto a digitação.

F - Onde for cabível explicitar que trata-se de um estudo retrospectivo pois, salvo equívoco do relator, isso não está claramente dito no texto avaliado.

Como as sugestões acima não comprometem a análise do projeto, somos favoráveis aprovação do mesmo pela Câmara Departamental!

Aprovado o parecer do relator
em 25/09/08.

M. Aparecida Martins
Maria Aparecida Martins
Subchefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

ANEXO III

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 214/08

**Interessado(a): Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Motta
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 23 de junho de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Análise da incidência da persistência do Canal Arterial Patente em recém nascidos prematuros e eficácia da terapêutica clínica e cirúrgica"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. T. Marques Amaral", is written over a horizontal line.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO IV**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpge@medicina.ufmg.br

**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Cleonice de Carvalho Coelho Mota, Eduardo Carlos Tavares e Nelson Itiro Miyague, aprovou a defesa de dissertação intitulada: **“PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM RECEM-NASCIDOS PREMATUROS: PERFIL DE APRESENTAÇÃO E EFICÁCIA DAS TERAPÊUTICAS CLÍNICA E CIRÚRGICA”** apresentada pela mestrandia **CAROLINA ANDRADE BRAGANÇA** para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 03 de junho de 2011.

Prof^a Cleonice de Carvalho Coelho Mota
Orientadora

Prof. Eduardo Carlos Tavares

Prof Nelson Itiro Miyague

ANEXO V

**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30 130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
epg@medicina.ufmg.br



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **CAROLINA ANDRADE BRAGANÇA** nº de registro 2009658730. Às quatorze horas, do dia **três de junho de dois mil e onze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "**PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM RECEM-NASCIDOS PREMATUROS: PERFIL DE APRESENTAÇÃO E EFICÁCIA DAS TERAPÊUTICAS CLÍNICA E CIRÚRGICA**", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof^a Cleonice de Carvalho Coelho Mota, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof ^a Cleonice de Carvalho Coelho Mota / Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Eduardo Carlos Tavares	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Nelson Itiro Miyague	Instituição: PUC-PR	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 03 de junho de 2011.

Prof^a Cleonice de Carvalho Coelho Mota / Orientador [Assinatura]

Prof. Eduardo Carlos Tavares [Assinatura]

Prof. Nelson Itiro Miyague [Assinatura]

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora [Assinatura]

Obs. Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

[Assinatura]
CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

APÊNDICE I**Protocolo de análise da incidência da Persistência do canal arterial em recém nascidos prematuros e eficácia do tratamento com indometacina e do fechamento cirúrgico.****1- Identificação**

Nome: _____ Registro: _____ DN: _____
 RN de: _____ Registro materno: _____
 IG: _____ PN: _____ Classificação: _____ Sexo: _____
 Idade materna: _____ G _____ P _____ A _____ filhos vivos: _____
 Causa da prematuridade : _____

2- Caracterização pré-natal

1() corticoterapia – numero de doses _____
 2() infecção congênita (TORCH): _____
 8() doença materna _____
 16() exposição materna a drogas, álcool e/ou medicamentos _____
 32() outros _____

3- Caracterização do parto:

1() vaginal
 2() cesário
 8() apgar 1 e 5 minutos: _____
 16() reanimação em sala de parto VPP, intubação, drogas: _____
 32() outros _____

4- Caracterização do Recém nascido:

1() surfactante – 1dose _____ 2dose _____
 2() ventilação mecânica (tempo de vida) _____
 8() doença de membrana hialina _____
 16() aporte hidrico excessivo _____
 32() síndrome _____
 64() outros _____

5- Diagnóstico

• Índice cardiovascular de 0 – 10 (sopro, pulsos amplos, taquicardia ,ictus, ICT > 0,6)
 0() < 3normal
 1() 3 –6
 2() > 6

• ECOcardiograma

0() normal
 1() PCA sem repercussão (dia __) (diam. __ mm)(AE VE __) (AE/AO __)
 2() PCA com repercussão (dia __) (diam. __ mm)(AE VE __) (AE/AO __)
 3() PCA + outras cardiopatias
 8() outro: _____

• Alteração ao Rx de tórax:

1() sim Qual: _____ 2() não 9() sem informação

6- repercussão clínica e hemodinâmica

0() sem repercussão
 1() insuficiência cardíaca
 2() ventilação mecânica agressiva; displasia broncopulmonar
 8() hemorragia pulmonar
 16() hemorragia intracraniana - leucomalácia
 32() enterocolite necrotizante
 64() disfunção renal
 128() isquemia miocárdica
 256() outros _____

APÊNDICE I7- Tratamento clínico:

- 0 () ausente
 1 () furosemida ,digoxina, aldactone, captopril
 2 () digoxina, aldactone, captopril
 8 () aminas endovenosas
 9 () sem informação

8- Tratamento com indometacina:

- 1 () idade da primeira dose: _____ numero de doses _____ 2 () idade do segundo ciclo: _____ numero de doses _____

9- Contra – indicação ao uso da indometacina:

- 1 () instabilidade hemodinâmica
 2 () sangramento ativo ou distúrbio de coagulação _____
 8 () plaquetopenia menor que 100.000 _____
 16 () hemorragia intracraniana III – IV ; HIC em evolução _____
 32 () enterocolite necrotizante – hemorragia digestiva _____
 64 () disfunção renal _____
 128 () outros _____
 256 () infecção não controlada _____

10- Complicações do uso da indometacina:

- 1 () disfunção cardíaca _____
 2 () sangramento ativo _____
 8 () hemorragia pulmonar _____
 16 () hemorragia intracraniana - leucomalácia _____
 32 () enterocolite necrotizante – perfuração intestinal _____
 64 () disfunção renal _____
 128 () outros _____

11-Resultado do tratamento clínico:

- 0 () ausente
 1 () complicação
 2 () falha do primeiro esquema
 8 () ECOcardiograma de controle _____
 16 () recuperação total e alta do serviço
 32 () Óbito _/ _/ _ Causa _____

12-Tratamento cirúrgico:

- 0 () indicação _____
 1 () complicação _____
 2 () resultado _____
 8 () ECOcardiograma de controle _____
 16 () recuperação total e alta do serviço _____
 32 () Óbito _/ _/ _ Causa _____

APÊNDICE II**Tabela** - Caracterização dos 3043 recém-nascidos prematuros no período de janeiro/2002 a janeiro/2008.

Características	n	Média	D.P.	E.P.	IC	Mínimo	Máximo	Valor – p
IDADE	3043	26,27	6,469	0,121	26,03 – 26,50	13	47	0,897
Sem PCA	2812	26,26	6,669	0,126	26,01- 26,51	13	47	
Com PCA	231	26,32	6,412	0,422	25,49 – 27,15	15	43	
Gestações	3043	2,30	1,702	0,028	2,24 – 2,36	1	15	0,341
Sem PCA	2812	2,31	1,471	0,029	1,73 – 2,89	1	15	
Com PCA	231	2,19	1,712	0,102	1,98 – 2,39	1	11	
Partos	3043	2,17	1,498	0,032	2,11 – 2,23	0	12	0,523
Sem PCA	2812	2,18	1,267	0,030	2,12 – 2,24	1	12	
Com PCA	231	2,11	1,478	0,078	1,95- 2,27	0	7	
Abortos	3043	0,27	0,596	0,011	0,25 – 0,29	0	8	0,938
Sem PCA	2812	0,27	0,567	0,010	0,25 – 0,29	0	8	
Com PCA	231	0,26	0,751	0,042	0,18 – 0,34	0	7	
Apgar 1ºmin	3043	7,11	1,975	0,036	7,04 – 7,18	0	10	0,000
Sem PCA	2812	7,23	1,913	0,036	7,15 – 7,30	0	10	
Com PCA	231	5,71	2,178	0,143	5,43 – 6,00	0	9	
Apgar 5ºmin	3043	8,80	0,815	0,015	8,77 – 8,83	1	10	0,000
Sem PCA	2812	8,86	0,749	0,014	8,83 – 8,88	2	10	
Com PCA	231	8,11	1,187	0,078	7,95 – 8,26	1	10	
Idade gestacional	3043	33,90	2,58	0,469	33,81 – 33,99	24	36,8	0,000
Sem PCA	2812	34,23	2,25	0,424	34,14 – 34,13	24	36,5	
Com PCA	231	29,92	3,07	0,202	29,52 – 30,32	24	36,8	
Peso de nascimento	3043	2112	651,88	11,83	2089 – 2135	400	4370	0,000
Sem PCA	2812	2180	612,56	11,55	2158 – 2203	400	4370	
Com PCA	231	1281	548,40	36,08	1210 – 1352	500	3335	

DP = desvio padrão , EP= erro padrão, IC=intervalo de confiança, PCA = persistência do canal arterial

APÊNDICE II**Tabela** - Caracterização dos 3043 recém-nascidos prematuros no período de janeiro/2002 a janeiro/2008.

Características	Sem PCA		Com PCA		Total		Valor-p	OR	IC
	n=2812	% Linha / coluna	n=231	% Linha / coluna	n=3043	%			
Gênero							0,006	1,472	1,21 – 1,93
Feminino	1364	91,0 / 48,5	135	9,0 / 58,4	1499	49,2			
Masculino	1498	93,8 / 51,5	96	6,2 / 41,6	1544	50,2			
Parto							0,337	1,149	0,88 – 1,51
Cesáreo	1497	92,0 / 53,3	131	8,0 / 56,7	1628	53,6			
Vaginal	1312	92,9 / 46,7	100	7,1 / 43,3	1412	46,4			
Apgar 1ºmin							0,000	5,08	4,12 – 6,26
< 7	577	81,5 / 20,5	131	18,5 / 56,7	708	23,3			
>=7	2235	95,7 / 79,5	100	4,3 / 43,3	2335	76,7			
Apgar 5ºmin							0,000	7,54	6,33 – 9,98
< 7	34	64,2 / 1,2	19	35,8 / 8,2	53	1,8			
>=7	2778	92,9 / 98,8	212	7,1 / 91,8	2990	98,2			
Idade gestacional							0,000		
<= 30	201	62,0 / 7,1	123	38,0 / 53,2	324	10,6			
30 -34	691	90,6 / 24,6	72	9,4 / 31,2	763	25,1			
>=34	1920	98,2 / 68,3	36	1,8 / 15,6	1956	64,3			
Peso de nascimento							0,000		
<= 1000	96	53,0 / 3,4	85	47,0 / 36,8	181	6,0			
1000 – 1500	296	78,3 / 10,5	82	21,7 / 35,5	378	12,4			
>=1500	2420	97,4 / 86,1	64	2,6 / 27,7	2484	81,6			

APÊNDICE II**Tabela - Distribuição das características maternas de acordo com as medidas de tendência central e suas variações (n=3043)**

Características	Média	Mediana	DP	Mínima	Máxima
Idade materna	26,3	25,0	6,5	13,0	47,0
Número de gestações	2,3	2	1,7	1	15
Número de partos	2,2	2	1,5	1	12
Número de abortos	0,3	0	0,6	0	7

DP = desvio padrão

Tabela - Caracterização dos 3043 recém-nascidos prematuros no período de janeiro/2002 a janeiro/2008.

Características dos recém-nascidos		Total	
		N	%
Peso (gramas)	< 1000	181	6,0
	1000 1500	378	12,4
	≥1500	2484	81,6
Idade gestacional (semanas)	< 30	324	10,6
	30 34	763	25,1
	≥ 34	1956	64,3
Apgar 1º minuto	< 7	708	23,3
	≥ 7	2335	76,7
Apgar 5º minuto	< 7	54	1,8
	≥ 7	2989	98,2

APÊNDICE II**Tabela** - Caracterização dos 231 recém-nascidos prematuros com canal arterial no período de janeiro/2002 a janeiro/2008.

Características dos recém-nascidos		Total	
		N	%
Peso (gramas)	< 1000	85	36,8
	1000 1500	82	35,5
	≥1500	64	27,7
Idade gestacional (semanas)	< 30	123	53,2
	30 34	72	31,2
	≥ 34	36	15,6
Apgar 1º minuto	< 7	131	56,7
	≥ 7	100	43,3
Apgar 5º minuto	< 7	19	8,2
	≥ 7	212	91,8

APÊNDICE II

Tabela - Análise comparativa entre dos recém-nascidos com canal arterial que receberam corticoterapia antenatal, surfactante pós-natal e aporte hídrico excessivo (n= 231)

Variáveis relacionadas às práticas médicas		Total		Valor-p	RR (IC 95%)
		n=231	%		
Corticoterapia	sim	123	53,3	0,016	1,0
Corticoterapia	não	108	46,7		0,51 (0,3; 0,8)
Surfactante	sim	182	78,8	<0,001	1,0
Surfactante	não	49	21,2		4,27 (3,2; 5,6)
AH excessivo	sim	132	57,1	0,002	1,0
AH excessivo	não	99	42,9		1,79 (1,4; 2,3)

RR=risco relativo, IC=intervalo de confiança

APÊNDICE II

Tabela - Análise comparativa entre os recém-nascidos com canal arterial submetidos ao tratamento específico e aqueles acompanhados com tratamento observacional. (n= 214)

Variáveis clínicas e Dopplerecocar-diográficas	Tratamento específico				Total		Valor-p	RR (IC 95%)
	Sim n=175		Não n=39		n=214	%		
Apgar 1º minuto ≥7	76	43,4	19	48,7	95	43,3	0,548	1,0
Apgar 1º minuto <7	99	56,6	20	51,3	119	56,7		0,81 (0,4; 1,6)
Apgar 5º minuto ≥7	165	94,3	34	87,2	199	93,0	0,120	1,0
Apgar 5º minuto <7	10	5,7	5	12,8	15	7,0		2,43 (0,8; 7,6)
IG ≥ 30 semanas	64	36,6	34	87,2	98	45,8	<0,001	1,0
IG < 30 semanas	111	63,4	5	12,8	116	54,2		12,25 (5,5; 25,2)
PN ≥ 1000g	106	60,6	35	89,7	141	65,9	<0,001	1,0
PN < 1000g	69	39,4	4	10,3	73	34,1		5,72 (2,3; 14,1)
CA <2,0mm	95	54,4	35	89,7	130	60,7	<0,001	1,0
CA ≥2,0mm	80	45,7	4	10,3	84	39,3		7,37 (2,5; 21,6)
CA <5,0mm ² /Kg	125	71,4	39	100,0	164	76,6	<0,001	1,0
CA ≥5,0mm ² /Kg	50	28,6	0	0	50	23,4		12,99 (3,5; 92,7)
Razão AE/Ao < 1,9	133	76,0	38	97,4	171	79,9	<0,001	1,0
Razão AE/Ao ≥ 1,9	42	24,0	1	2,6	43	20,1		12,0 (1,6; 90,1)
Diagnóstico <7dias	130	74,3	30	76,9	160	74,8	0,730	1,0
Diagnóstico ≥7dias	45	25,7	9	23,1	54	25,2		1,15 (0,5; 2,6)

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

APÊNDICE II**Tabela** - Análise comparativa entre eficácia e falha terapêutica nos recém-nascidos com canal arterial tratados com indometacina. (n= 120)

Variáveis clínicas e Dopplerecocar-diográficas	Eficácia Indometacina				Total		Valor-p	RR (IC 95%)
	Sim		Não		n=120	%		
	n=98	%	n=22	%				
Apgar 1º minuto ≥7	50	51,0	9	59,1	59	49,2	0,398	1,0
Apgar 1º minuto <7	48	49,0	13	40,9	61	50,8		0,66 (0,3; 1,7)
Apgar 5º minuto ≥7	97	99,0	20	90,1	117	97,4	0,080	1,0
Apgar 5º minuto <7	1	1,0	2	9,9	3	2,6		0,10 (0,1; 1,2)
IG ≥ 30 semanas	46	46,8	5	22,7	51	42,5	0,038	1,0
IG < 30 semanas	52	53,2	17	77,3	69	57,5		2,99 (1,4; 6,5)
PN ≥ 1000g	65	65,3	16	72,7	81	67,5	0,558	1,0
PN < 1000g	33	34,7	6	27,3	39	32,5		1,35 (0,5; 3,8)
CA <2,0mm	77	78,5	5	22,7	82	68,3	<0,001	1,0
CA ≥2,0mm	21	21,5	17	77,3	38	31,7		7,33 (2,5;21,3)
CA <5,0mm ² /Kg	88	89,8	12	54,5	100	83,3	<0,001	1,0
CA ≥5,0mm ² /Kg	10	10,2	10	45,5	20	16,7		12,47(4,1; 37,4)
Razão AE / Ao < 1,9	92	93,9	10	45,5	102	85,0	<0,001	1,0
Razão AE / Ao ≥ 1,9	6	6,1	12	54,5	18	15,0		18,41(5,7; 59,8)
Diagnóstico <7dias	86	87,8	86	63,6	100	83,3	0,011	1,0
Diagnóstico ≥7dias	12	12,2	12	36,4	20	16,3		4,10 (1,4; 11,8)
Indometacina <7dias	86	87,8	86	40,9	88	73,3	<0,001	1,0
Indometacina ≥7dias	12	12,2	12	59,1	32	26,7		6,01 (2,2;16,1)

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

APÊNDICE II

Tabela - Análise comparativa entre os recém-nascidos com canal arterial submetidos ao tratamento com indometacina e aqueles submetidos ao tratamento cirúrgico (n= 155)

Variáveis clínicas e Dopplerecocardiógráficas	Tratamento				Total		Valor-p	RR (IC 95%)
	Indometacina n=100		Cirurgia n=55		n=155	%		
Apgar 1º minuto ≥7	50	50,0	17	30,9	67	43,2	0,022	1,0
Apgar 1º minuto <7	50	50,0	38	69,1	88	56,8		1,71 (1,1; 2,7)
Apgar 5º minuto ≥7	99	99,0	48	87,3	147	94,8	<0,001	1,0
Apgar 5º minuto <7	1	1,0	7	12,7	8	5,2		2,68 (1,9; 3,8)
IG ≥ 30 semanas	41	41,0	12	21,8	53	34,2	0,018	1,0
IG < 30 semanas	59	59,0	43	78,2	102	65,8		2,48 (1,8; 3,5)
PN ≥ 1000g	66	66,0	25	45,5	91	58,7	0,017	1,0
PN < 1000g	34	34,0	30	55,5	64	41,3		4,29 (2,2; 8,4)
CA <2,0mm	77	77,0	13	23,6	90	58,1	<0,001	1,0
CA ≥2,0mm	33	33,0	42	76,4	65	41,9		0,82 (4,9; 23,5)
CA <5,0mm ² /Kg	88	88,0	25	45,5	113	72,9	<0,001	1,0
CA ≥5,0mm ² /Kg	12	12,0	30	55,5	42	27,1		8,8 (3,9; 19,6)
Razão AE/Ao < 1,9	94	94,0	31	56,4	125	80,6	0,011	1,0
Razão AE/Ao ≥ 1,9	6	6,0	24	44,6	30	19,4		12,13 (4,5; 32,4)
Diagnóstico <7dias	88	88,0	30	55,5	118	76,1	<0,001	1,0
Diagnóstico ≥7dias	12	12,0	25	45,5	37	24,9		6,11 (2,7; 13,7)

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

APÊNDICE II**Tabela** - Análise comparativa entre os recém-nascidos com canal arterial que apresentaram disfunção renal (n= 231)

Variáveis clínicas e Dopplerecocar-diográficas	Disfunção renal				Total		Valor-p	RR IC 95%
	Sim n=100		Não n=131		n=231	%		
Apgar 1º minuto ≥7	38	38,0	62	47,3	100	43,3	0,099	1,00
Apgar 1º minuto <7	62	62,0	69	52,7	131	56,7		0,68 (0,4; 1,2)
Apgar 5º minuto ≥7	88	88,0	124	94,7	212	91,8	0,057	1,00
Apgar 5º minuto <7	12	12,0	7	5,3	19	8,2		0,41 (0,2; 1,1)
IG ≥ 30 semanas	31	31,0	77	58,8	108	46,8	<0,001	1,00
IG < 30 semanas	69	69,0	54	41,2	123	53,2		3,14 (2,8; 3,5)
PN ≥ 1000g	49	49,0	97	26,0	146	63,2	<0,001	1,00
PN < 1000g	51	51,0	34	74,0	85	36,8		2,97 (2,9; 3,0)
CA <2,0mm	48	48,0	87	66,4	135	58,4	0,004	1,00
CA ≥2,0mm	52	52,0	44	33,6	96	41,6		2,14 (1,3; 3,7)
CA <5,0mm ² /Kg	60	60,0	108	82,4	168	72,7	<0,001	1,00
CA ≥5,0mm ² /Kg	40	40,0	23	17,6	63	27,3		3,1 (1,7; 5,7)
Razão AE/Ao < 1,9	61	61,0	114	87,0	175	75,8	<0,001	1,00
Razão AE/Ao ≥ 1,9	39	39,0	17	13,0	56	24,2		4,29 (2,2; 8,2)
Diagnóstico <7dias	79	79,0	95	70,2	174	75,3	0,164	1,00
Diagnóstico ≥7dias	21	21,0	36	29,8	57	24,7		0,7 (0,4; 1,3)

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

APÊNDICE II**Tabela - Análise comparativa entre os recém-nascidos com canal arterial que apresentaram enterocolite necrosante (n= 231)**

Variáveis clínicas e Dopplerecocar-diográficas	Enterocolite necrosante				Total		Valor-p	RR IC 95%
	Sim		Não		n=231	%		
	n=50	%	n=181	%				
Apgar 1º minuto ≥7	19	38,0	81	44,8	100	43,3	0,391	1,00
Apgar 1º minuto <7	31	62,0	100	55,2	131	56,7		0,76 (0,4; 1,4)
Apgar 5º minuto ≥7	43	86,0	169	93,4	212	91,8	0,091	1,00
Apgar 5º minuto <7	7	14,0	12	6,6	19	8,2		0,44 (0,1; 1,2)
IG ≥ 30 semanas	12	24,0	96	53,0	108	46,8	0,001	1,00
IG < 30 semanas	38	76,0	85	47,0	123	53,2		3,6 (2,3; 5,7)
PN ≥ 1000g	21	42,0	125	69,1	146	63,2	<0,001	1,00
PN < 1000g	29	58,0	56	30,9	85	36,8		3,08 (2,2; 4,3)
CA <2,0mm	16	32,0	119	65,7	135	58,4	<0,001	1,00
CA ≥2,0mm	34	68,0	62	34,3	96	41,6		4,08 (2,1; 8,0)
CA <5,0mm ² /Kg	23	46,0	145	80,1	168	72,7	<0,001	1,00
CA ≥5,0mm ² /Kg	27	54,0	36	19,9	63	27,3		4,73 (2,4; 9,2)
Razão AE/Ao < 1,9	25	50,0	150	82,9	175	75,8	<0,001	1,00
Razão AE/Ao ≥ 1,9	25	50,0	31	17,1	56	24,2		4,84 (2,5; 9,5)
Diagnóstico <7dias	30	60,0	144	79,6	174	75,3	<0,001	1,00
Diagnóstico ≥7dias	20	40,0	37	20,4	57	24,7		2,59 (1,3; 5,1)

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

APÊNDICE II**Tabela** - Análise comparativa entre os recém-nascidos com canal arterial que apresentaram hemorragia pulmonar (n= 231)

Variáveis clínicas e Dopplerecocar-diográficas	Hemorragia pulmonar				Total		Valor-p	RR IC 95%
	Sim n=27		Não n=204		n=231			
		%		%		%		
Apgar 1º minuto ≥7	7	25,9	93	45,6	100	43,3	0,040	1,0
Apgar 1º minuto <7	20	74,1	111	54,4	131	56,7		0,40 (0,2; 1,1)
Apgar 5º minuto ≥7	23	85,2	189	92,6	212	91,8	0,252	1,0
Apgar 5º minuto <7	4	14,8	15	7,4	19	8,2		0,46 (0,1; 1,5)
IG ≥ 30 semanas	4	14,8	104	51,0	108	46,8	0,011	1,0
IG < 30 semanas	23	85,2	100	49,0	123	53,2		6,01 (2,3; 15,2)
PN ≥ 1000g	8	29,6	138	67,6	146	63,2	<0,001	1,0
PN < 1000g	19	70,4	66	32,4	85	36,8		4,97 (2,5; 9,6)
CA <2,0mm	5	18,6	130	63,7	135	58,4	<0,001	1,0
CA ≥2,0mm	22	81,4	74	36,3	96	41,6		7,73 (2,8; 21,3)
CA <5,0mm ² /Kg	7	25,9	161	78,9	168	72,7	<0,001	1,0
CA ≥5,0mm ² /Kg	20	74,1	43	21,1	63	27,3		10,7 (4,2; 27,0)
Razão AE/Ao < 1,9	9	33,3	166	81,4	175	75,8	<0,001	1,0
Razão AE/Ao ≥ 1,9	18	66,7	38	18,6	56	24,2		8,74 (3,6; 20,9)
Diagnóstico <7dias	18	66,7	156	76,5	174	75,3	0,341	1,0
Diagnóstico ≥7dias	9	33,3	48	23,5	57	24,7		1,63 (0,7; 3,9)

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

APÊNDICE II**Tabela** - Análise comparativa entre os recém-nascidos com canal arterial que apresentaram hemorragia periintraventricular (n= 231)

Variáveis clínicas e Dopplerecocardiógráficas	Hemorragia periintraventricular				Total		Valor-p	RR IC 95%
	Sim		Não		n=231	%		
	n=73	%	n=158	%				
Apgar 1º minuto ≥7	20	27,3	80	50,6	100	43,3	0,004	1,0
Apgar 1º minuto <7	53	72,6	78	49,4	131	56,7		2,72 (2,1; 3,61)
Apgar 5º minuto ≥7	61	83,6	151	95,6	212	91,8	0,001	1,0
Apgar 5º minuto <7	12	16,4	7	4,4	19	8,2		4,24 (3,5; 5,1)
IG ≥ 30 semanas	20	27,3	88	55,7	108	46,8	0,003	1,0
IG < 30 semanas	53	72,6	70	44,3	123	53,2		4,38 (2,0; 11,2)
PN ≥ 1000g	35	48,0	111	70,2	146	63,2	<0,001	1,0
PN < 1000g	38	52,0	47	29,8	85	36,8		2,56 (2,2; 3,0)
CA <2,0mm	25	34,2	110	69,6	135	58,4	<0,001	1,0
CA ≥2,0mm	48	65,8	48	30,4	96	41,6		4,40 (2,4; 7,9)
CA <5,0mm ² /Kg	35	48,0	133	84,2	168	72,7	<0,001	1,0
CA ≥5,0mm ² /Kg	38	52,0	25	15,8	63	27,3		5,78 (3,1; 10,8)
Razão AE/Ao < 1,9	37	50,7	138	87,3	175	75,8	<0,001	1,0
Razão AE/Ao ≥ 1,9	36	49,3	20	12,7	56	24,2		6,71 (3,5; 12,9)
Diagnóstico <7dias	52	71,2	122	77,2	174	75,3	0,330	1,0
Diagnóstico ≥7dias	21	28,8	36	22,8	57	24,7		1,37 (0,8; 2,6)

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

APÊNDICE II**Tabela** - Análise comparativa entre os recém-nascidos com canal arterial que apresentaram displasia broncopulmonar (n= 204)

Variáveis clínicas e Dopplerecocardiógráficas	Displasia broncopulmonar				Total		Valor-p	RR IC 95%
	Sim n=82		Não n=122		n=204			
		%		%		%		
Apgar 1º minuto ≥7	35	42,7	58	47,5	93	45,6	0,489	1,0
Apgar 1º minuto <7	47	57,3	64	52,5	111	54,4		1,02 (0,5; 1,4)
Apgar 5º minuto ≥7	76	92,7	116	95,1	192	94,1	0,485	1,0
Apgar 5º minuto <7	6	7,3	6	4,9	12	5,9		1,52 (0,2; 2,1)
IG ≥ 30 semanas	22	26,8	80	65,6	102	50,0	<0,001	1,0
IG < 30 semanas	60	73,2	42	34,4	102	50,0		5,15 (4,4; 6,0)
PN ≥ 1000g	39	47,6	100	82,0	139	68,1	<0,001	1,0
PN < 1000g	43	52,4	22	18,0	65	31,9		5,02 (4,8; 5,2)
CA <2,0mm	28	34,1	99	81,1	127	62,3	<0,001	1,0
CA ≥2,0mm	54	65,9	23	18,9	77	37,7		8,30 (4,4; 7,9)
CA <5,0mm ² /Kg	47	57,3	114	93,4	161	78,9	<0,001	1,0
CA ≥5,0mm ² /Kg	35	42,7	8	6,6	43	21,1		10,61 (4,6; 24,6)
Razão AE/Ao < 1,9	52	63,4	115	84,3	167	81,9	<0,001	1,0
Razão AE/Ao ≥ 1,9	30	36,6	7	5,7	37	18,1		9,48 (3,9; 22,9)
Diagnóstico <7dias	58	70,7	93	76,2	151	74,0	0,380	1,0
Diagnóstico ≥7dias	24	29,3	29	23,8	53	26,0		1,33 (0,7; 2,5)

RR= risco relativo ; IC=intervalo de confiança; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA= canal arterial; AE= átrio esquerdo; Ao=aorta

APÊNDICE II

Tabela - Análise univariada comparativa das complicações clínicas entre os recém-nascidos com canal arterial submetidos ao tratamento com indometacina e aqueles submetidos ao tratamento cirúrgico (n= 155)

Complicações clínicas	Indometacina		Cirurgia		Total		Valor - p	RR (IC 95%)
	n=100	%	n=55	%	n=231	%		
DBP não	72	72,0	18	32,7	90	58,0	<0,001	1,0
DBP sim	28	28,0	37	67,3	68	42,0		5,29 (2,6; 10,8)
HPIV não	83	83,0	17	30,9	100	64,5	<0,001	1,0
HPIV sim	17	17,0	38	69,1	55	35,5		10,91 (5,0; 23,7)
Disfunção renal não	57	57,0	27	54,0	84	54,2	0,401	1,0
Disfunção renal sim	43	43,0	28	46,0	71	45,8		1,37 (0,7; 2,7)
ECN não	90	90,0	26	47,3	116	76,8	<0,001	1,0
ECN sim	10	10,0	29	52,7	39	23,2		10,04 (4,3; 23,3)
Hem.pulmonar não	97	97,0	41	74,5	138	89,0	<0,001	1,0
Hem. pulmonar sim	3	3,0	14	25,5	17	11,0		11,04 (3,0; 40,5)
Pneumotórax não	98	98,0	48	87,3	146	94,2	0,021	1,0
Pneumotórax sim	2	2,0	7	12,7	9	5,8		4,23 (1,2; 15,12)
Óbito não	93	93,0	52	94,5	145	93,5	1,000	1,0
Óbito sim	7	7,0	3	5,5	10	6,5		0,77 (0,2; 3,1)

RR= risco relativo; IC=intervalo de confiança; DBP=displasia broncopulmonar; HPIV=hemorragia peri-intraventricular; ECN=enterocolite necrotizante; Hem. Pulmonar= hemorragia pulmonar.

APÊNDICE II**Tabela - Análise univariada comparativa entre os recém-nascidos prematuros com canal arterial sobreviventes e os que faleceram (n= 231)**

Características dos RNPT	Sobreviventes		Óbito		Total		Valor-p	RR IC (95%)
	n=204	%	n=27	%	n=231	%		
Apgar 1º minuto ≥7	93	45,6	7	25,9	100	43,3	0,053*	1,0
Apgar 1º minuto <7	112	54,4	20	74,1	131	56,7		2,39 (0,9; 4,9)
Apgar 5º minuto ≥7	192	94,1	7	25,9	212	91,8	0,001*	1,0
Apgar 5º minuto <7	12	5,9	20	74,1	19	8,2		5,59 (3,4; 8,1)
IG ≥ 30 semanas	102	50,0	6	22,2	108	46,8	0,008*	1,0
IG < 30 semanas	102	50,0	21	77,8	123	53,2		3,48 (1,4; 7,2)
PN ≥ 1000g	139	68,1	7	25,9	146	63,2	<0,001*	1,0
PN < 1000g	65	31,9	20	74,1	85	36,8		6,13 (2,8; 12,0)
CA < 2,0mm	127	62,3	8	29,6	135	58,4	<0,001*	1,0
CA ≥ 2,0mm	77	37,7	19	70,4	96	41,6		3,92 (1,6; 9,4)
CA < 5,0mm²/Kg	161	78,9	7	25,9	168	72,7	<0,001*	1,0
CA ≥ 5,0mm²/Kg	43	21,1	20	74,1	63	27,3		10,70 (4,2; 26,9)
Razão AE / Ao < 1,9	167	81,9	8	29,6	175	75,8	<0,001*	1,0
Razão AE / Ao ≥ 1,9	37	18,1	19	70,4	56	24,2		10,72 (4,4; 26,4)
Diagnóstico <7dias	151	74,0	23	85,2	174	75,3	0,210**	1,0
Diagnóstico ≥7dias	53	26,0	4	14,8	57	24,7		0,50 (0,2; 1,5)

*Teste Qui-quadrado com correção de Yates. ** Teste de Fisher

RR=risco relativo; IC=intervalo de confiança; RNPT=recém-nascido prematuro; IG=idade gestacional; PN=peso de nascimento; CA=canal arterial; AE=átrio esquerdo; Ao=aorta.