



**I SIMPÓSIO INTERNACIONAL
DE NEONATOLOGIA**
NICOLA ALBANO



Canal arterial: tratar ou nao tratar?

Guilherme M Sant'Anna MD, PhD, FRCPC
Professor Associado de Pediatria
McGill University



L'Hôpital de Montréal pour enfants
The Montreal Children's Hospital
Centre universitaire de santé McGill
McGill University Health Centre



Declaração

Apesar de décadas de experiência clínica, centenas de publicações sobre o tópico, e dezenas de estudos clínicos randomizados, o manejo da PCA em prematuros continua sendo objeto de **incerteza e controvérsia**

Historia

- Numa reunião científica - Royal Society of Medicine em 1958, Dr Burnard reportou pela primeira vez uma observação → prematuridade estava associada com um sopro relacionado a PCA, e que isso por sua vez estava associado a dispnéia do RN
- Tal conceito foi reafirmado por observações subsequentes, ou seja a PCA passou a ser considerada patológica e portanto necessitando de tratamento
- Hipótese de o shunt $E \rightarrow D$ através do CA causa de forma direta vários desfechos indesejáveis passou a existir de forma marcante em neonatologia, tanto na teoria quanto na prática embora sem nenhuma evidência que pudesse apoiar isso

Prematuro extremo

- EUA: 40.000 recém nascidos por ano com idade gestacional entre 22 e 28 semanas.

RN prematuro extremo e PCA

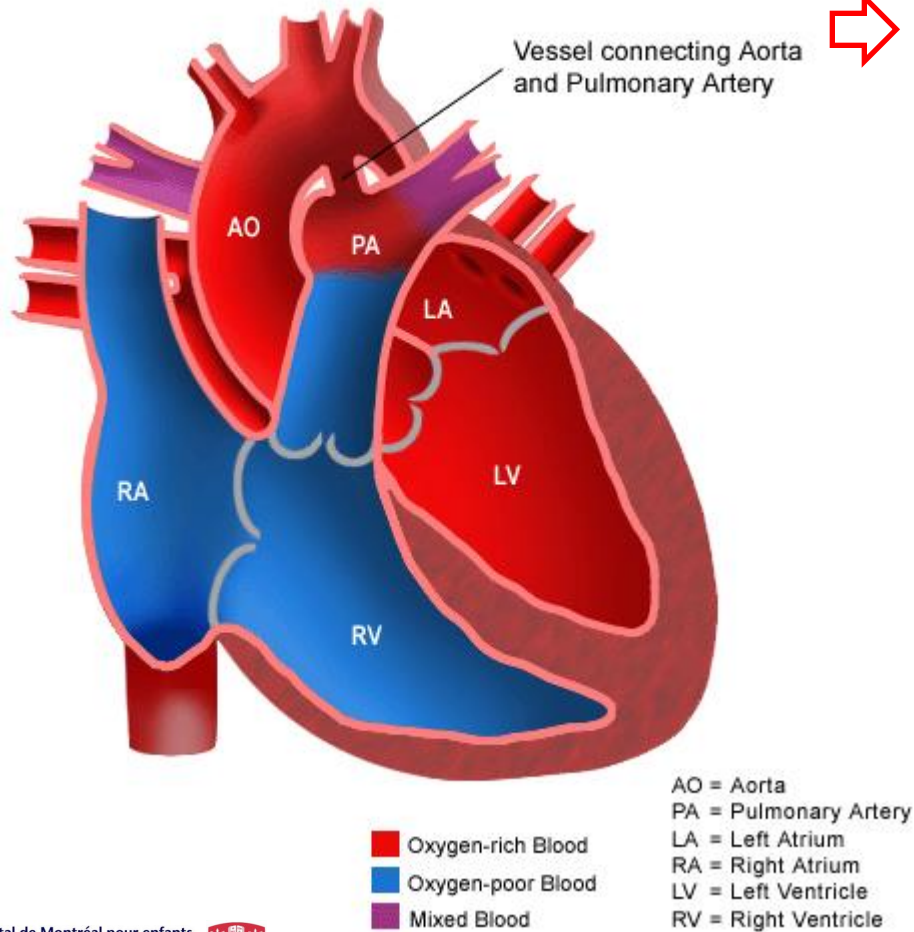
- Jan 2003 e Dez 2007 - 4.404 (46%) de 9.575 dos RNs pré termo extremo (22-28 semanas) nascidos nos 16 centros da rede **tiveram o diagnóstico de PCA**

Incidência - Morbidades

| | Total |
|----------------------|-------|
| Pneumotórax | 7% |
| Leucomalácia PV | 3% |
| Hemorragia pulm | 7% |
| NEC | 11% |
| ROP ≥ 3 | 16% |
| IVH 3-4 | 16% |
| IVH | 36% |
| Sepsis (nosocomial) | 36% |
| DBP | 42% |
| PCA | 46% |
| Falha no crescimento | 79% |

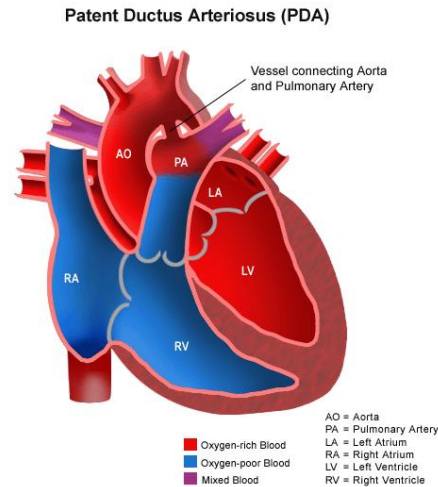
Canal arterial

Patent Ductus Arteriosus (PDA)



⇒ Constricção após o nascimento, separando as circulações sistêmica e pulmonar.

Características do CA em PT



1. Tônus intrínseco diminuído
2. Concentração de PGE_2 circulante maior
3. Sensitividade aumentada e prolongada: PGE_2 e óxido nítrico
4. Necessita de um grau de constrictão maior para atingir um nível de hipóxia comparável ao RN a termo

Fisopatologia CA

- Shunt E→D - retenção líquida no interstício pulmonar com um aumento da necessidade de suporte respiratório e lesão pulmonar subsequente. O resultado final disso → maior probabilidade de desenvolver DPB
- Relação inversa da perda de peso após o nascimento e desenvolvimento de DBP

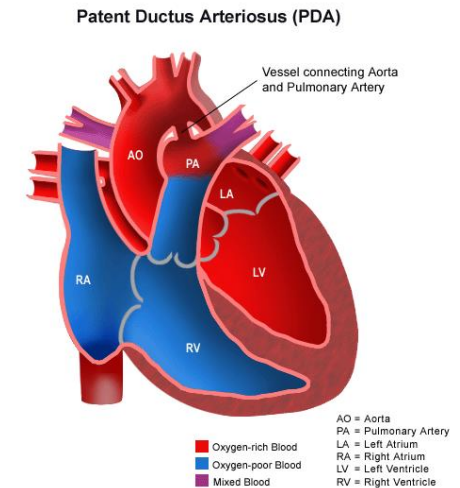
Persistência do Canal arterial

- Alterações fisiológicas:

- Aumento do retorno venoso ao VE (sobrecarga)
- Diminuição do fluxo para intestino e rins

- Relevância clínica:

- Associado com aumento da mortalidade e morbidades como: hemorragia pulmonar e intra-ventricular graves e displasia broncopulmonar.



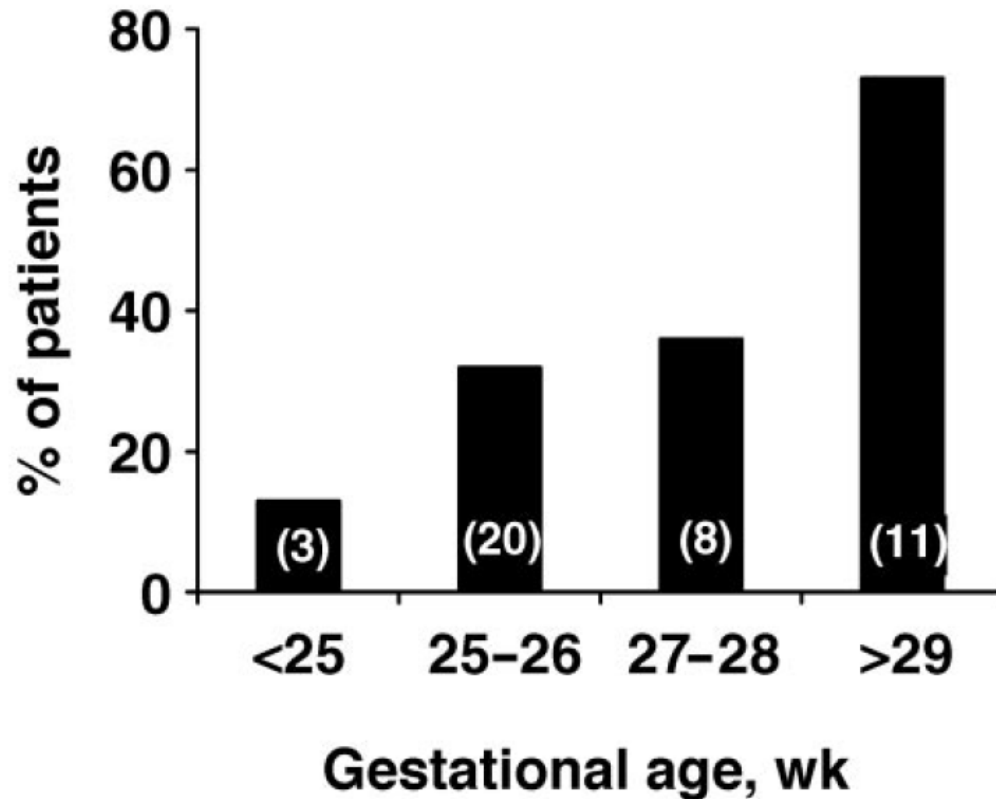
Fechamento funcional

- RN a termo: 50% ~24h; 90% ~48h e 100% ~72h
- RN pretermo ≥ 30 sem, sem SDR:
 - em média com 4 dias
- RN pretermo ≥ 30 sem, com SDR:
 - somente 11% permanece aberto ao redor do quarto dia de vida.
- RN pretermo < 30 sem, com SDR
 - incidência de PCA ~ 65%

Fechamento espontâneo do CA no pretermo extremo

- Estudo observacional realizado em Dallas
- População: 500-1000g N = 122
- Ecocardiograma completo nas primeiras 72h e depois a cada 2 dias.
- Resultados:
 - 42 (34%) dos RNs tiveram fechamento espontâneo e permanente do CA
 - IG = 27 ± 2 sem
 - Idade média do fechamento: 4.3 ± 2 dias.

Fechamento espontâneo do CA



Em PT com IG < 27 sem a taxa de fechamento espontâneo observada foi de aproximadamente 25%.

Não fechamento → IG media = 25.6 ± 2 sem

Fechamento espontâneo do CA

- Estudo retrospectivo em 103 RNs com IG entre 24-27 semanas
- CA fechou espontaneamente em 73% dos RNs

Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g

Jana Semberova, MD, PhD,^{a,b} Jan Sirc, MD, PhD,^{b,c} Jan Miletin, MD, FRCPI, FJFICM,^{a,b,c,d} Jachym Kucera, MD,^b Ivan Berka, MD,^b Sylva Sebkova, MD,^b Sinead O'Sullivan, BMBS,^a Orla Franklin, MB, DCH, MRCPCI, MRCPCH,^e Zbynek Stranak, MD, PhD^{b,c}

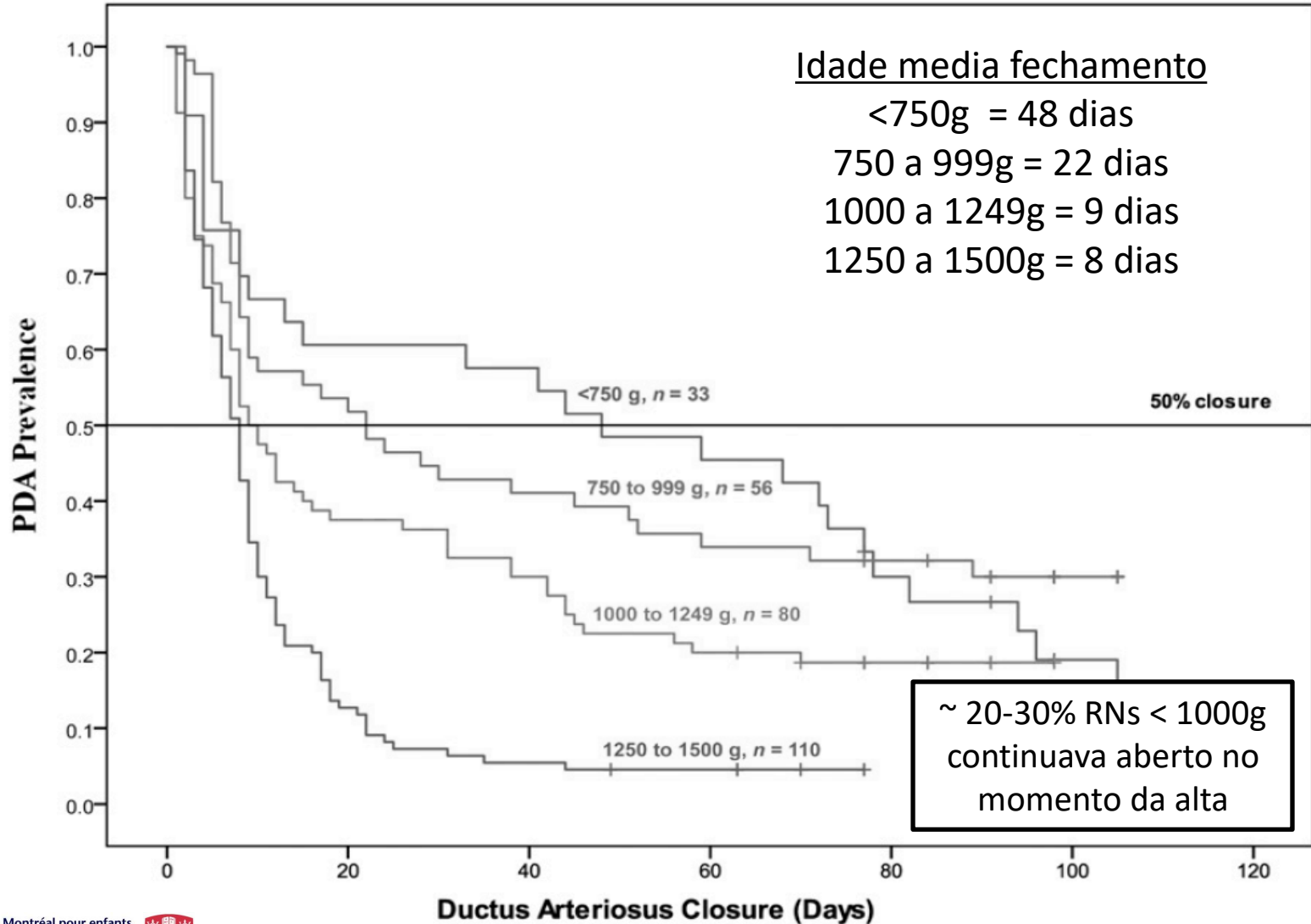
Pediatrics. August 2017

- Estudo cohorte de 280 RNMBP tratados sem nenhuma intervenção para fechamento do CA
→ fechamento espontâneo ocorreu em 237 (85%)

Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g

Jana Semberova, MD, PhD,^{a,b} Jan Sirc, MD, PhD,^{b,c} Jan Milletin, MD, FRCPI, FJHCMI,^{a,b,c,d} Jachym Kucera, MD,^b Ivan Berka, MD,^b Sylva Sebkova, MD,^b Sinead O'Sullivan, BMBS,^a Orla Franklin, MB, DCH, MRCPCL, MRCPCH,^a Zbynek Stranak, MD, PhD^{b,c}

Pediatrics. August 2017

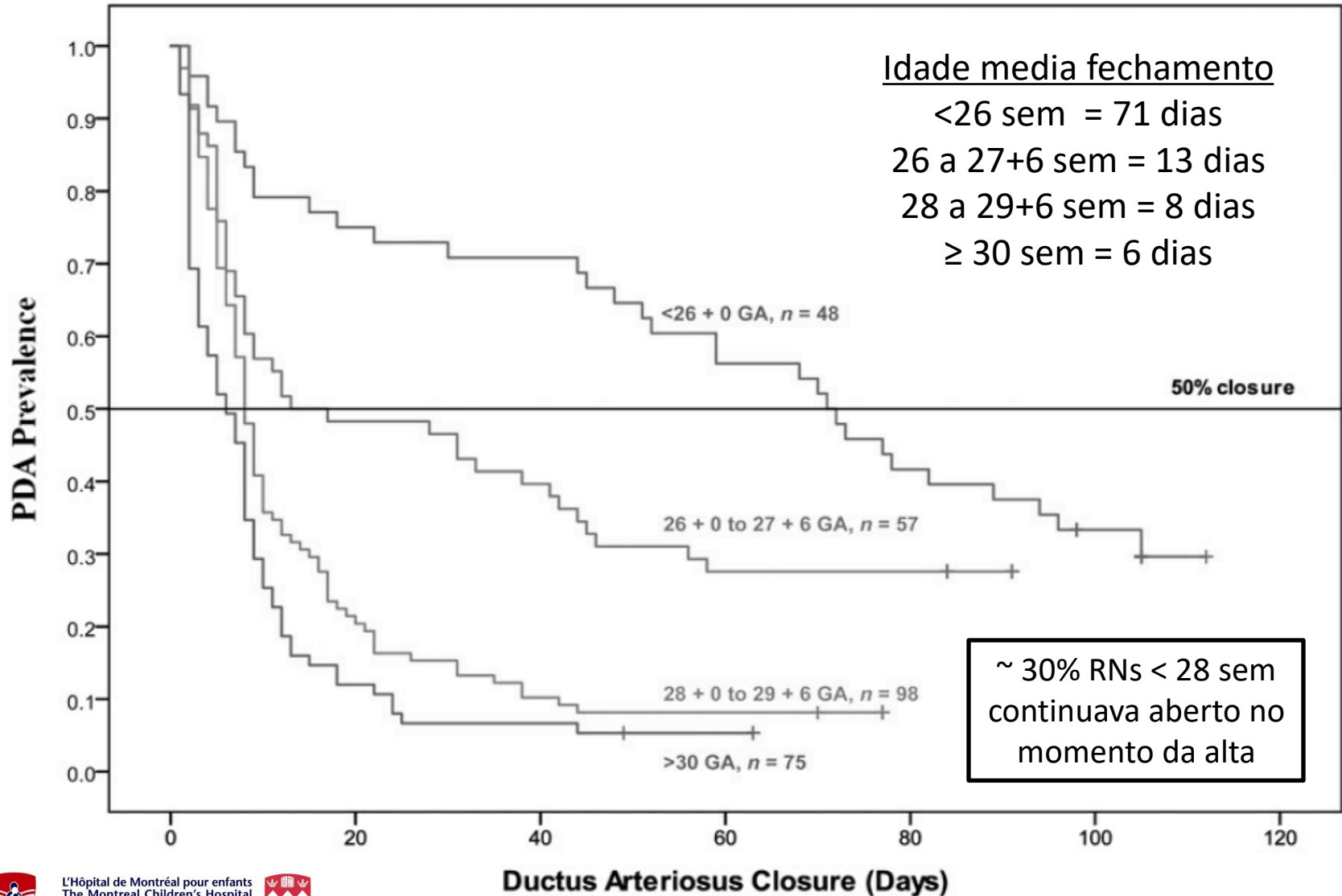




Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g

Jana Semberova, MD, PhD,^{a,b} Jan Sirc, MD, PhD,^{b,c} Jan Miletin, MD, FRCPI, FJFICM,^{a,b,c,d} Jachym Kucera, MD,^b Ivan Berka, MD,^b Sylva Sebkova, MD,^b Sinead O'Sullivan, BMBS,^e Orla Franklin, MB, DCH, MRCPJ, MRCPCH,^e Zbynek Stranek, MD, PhD^{b,c}

Pediatrics. August 2017



Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g

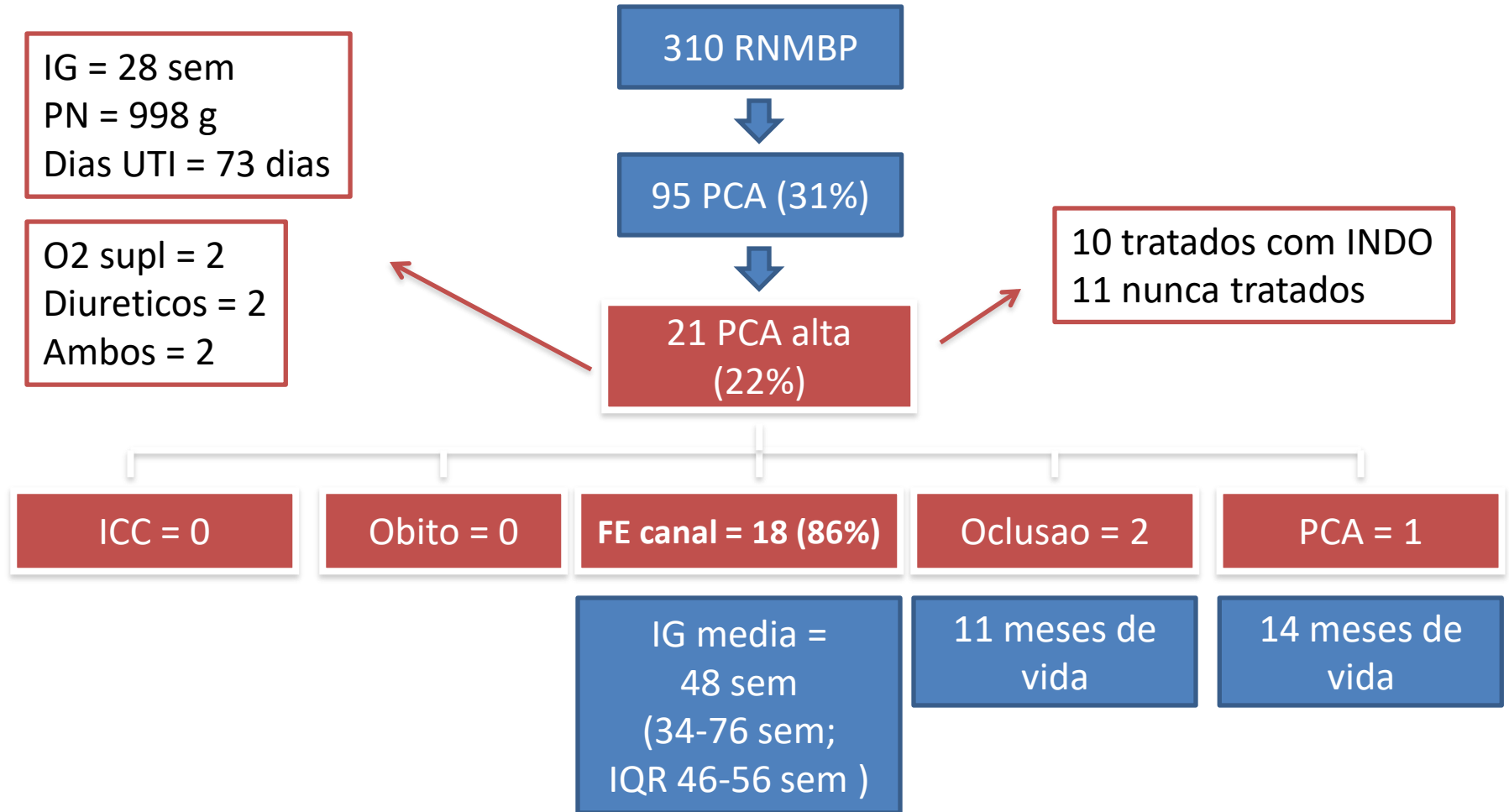
Jana Semberova, MD, PhD,^{a,b} Jan Sirc, MD, PhD,^{b,c} Jan Miletin, MD, FRCPI, FJFICMI,^{a,b,c,d} Jachym Kucera, MD,^b Ivan Berka, MD,^b Sylva Sebkova, MD,^b Sinead O'Sullivan, BMBS,^a Orla Franklin, MB, DCH, MRCPCI, MRCPCH,^e Zbynek Stranak, MD, PhD^{b,c}

TABLE 3 Comparison of the Neonatal Outcomes of All the Infants Eligible for the Study (BW ≤ 1500 g) Including Deaths and Congenital Anomalies to the Vermont-Oxford Network (BW 401–1500 g or GA From 22 Weeks, 0 Days to 29 Weeks, 6 Days)

| | Eligible Infants ($n = 368$) | Vermont-Oxford Network 2013 ($n = 60562$) |
|--|--------------------------------|---|
| Mortality (%) [Q1, Q3] | 9.0 | 14.6 [9.0, 18.4] |
| CLD (%) [Q1, Q3] | 14.6 | 24.5 [10.5, 30.7] |
| Severe IVH (grade III and IV) (%) [Q1, Q3] | 5.0 | 8.1 [3.5, 10.6] |
| PVL (%) [Q1, Q3] | 2.4 | 2.9 [0.0, 4.1] |
| NEC \geq IIb (%) [Q1, Q3] | 3.6 | 4.6 [0.0, 6.5] |
| Severe ROP (stage \geq III) (%) [Q1, Q3] | 2.4 | 6.2 [0.0, 8.3] |

Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit

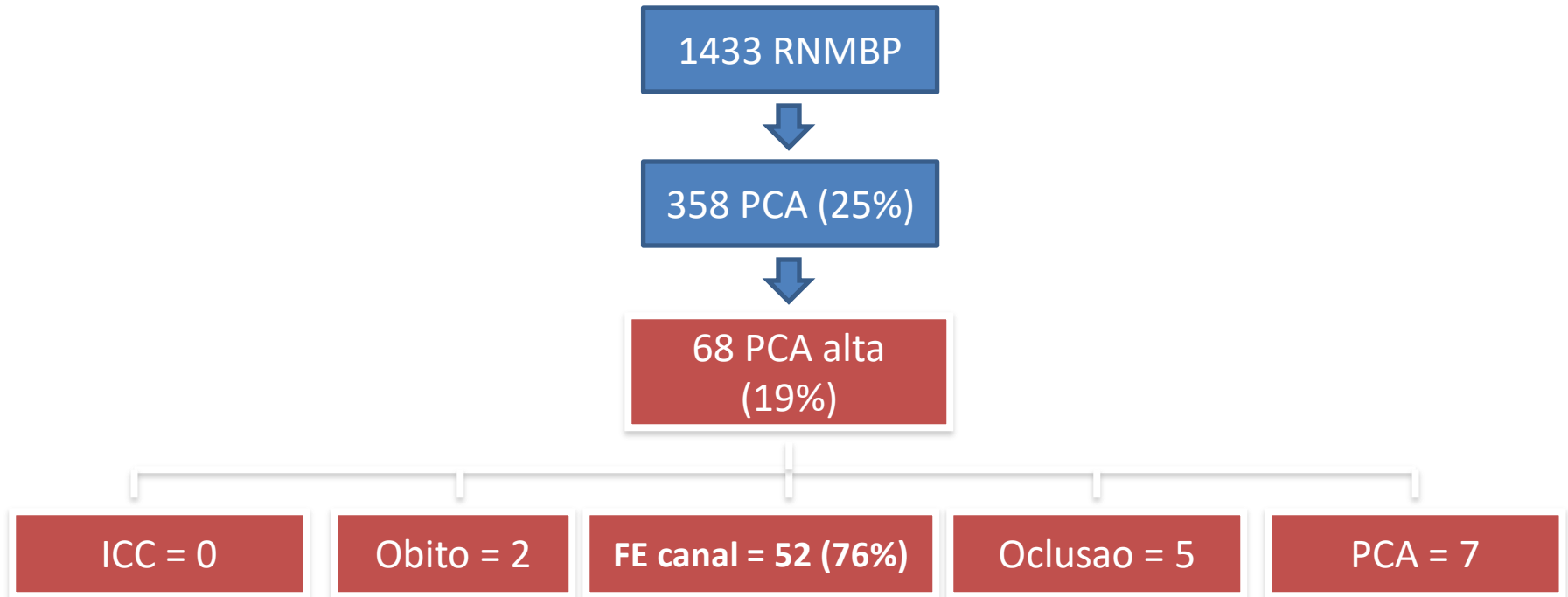
K Herrman, C Bose, K Lewis, M Laughon





Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge

Sven C. Weber, MD¹, Katja Weiss, MD², Christoph Bühner, MD, PhD³, Georg Hansmann, MD, PhD⁴, Petra Koehne, MD, PhD^{3,*}, and Hannes Sallmon, MD^{3,*}



Persistencia do Canal Arterial

- Como e quando diagnosticar PCA em prematuros extremos na UTIN?
 - Diagnóstico clínico têm sensibilidade pequena
 - Ecocardiograma: quando fazer? Quais parâmetros utilizar para definir instabilidade hemodinâmica?

Ecocardiograma funcional

- Grupos de neonatologistas interessados em avaliar estado hemodinâmico de PT extremos há mais de 15 anos
- Requer treinamento intenso e constante
- Requer um primeiro Eco feito pelo cardiologista Pediátrico para afastar anomalia estrutural

Ecocardiograma funcional

- Até o momento nenhum impacto clínico foi relatado
- Entretanto, o aumento do uso de fECO **têm contribuído significativamente para um melhor entendimento do funcionamento dinâmico do CA**
- Alguns centros têm utilizado achados de fECO para decidir se o CA precisa ou não ser tratado (clínico ou cirúrgico)

Ecocardiograma funcional

- Administraram Indometacina nas 1^{as} 10 horas de vida
- em RNs com IG < 30 sem e CA > 1.6 mm
- Observaram os efeitos sobre o fluxo na VCS
- RNs que não apresentaram constrição do CA em até 2h tiveram fluxo na VCS menores e maior incidência de HIV

Tratamento

- Indometacina profilática
- Farmacológico
- Cirúrgico

PCA e morbidades associadas

- Nos anos 80, vários estudos clínicos randomizados, sugeriram que o uso de indometacina profilática (<24 h de vida) podia reduzir a incidência de **HIV graus III e IV, PCA sintomático e ligadura do canal**
- “Ment trial” - confirmou os benefícios observados nos estudos anteriores

Efeitos colaterais

- Entretanto, surgiram preocupações em relação:
 - Efeitos deletérios sobre o fluxo sanguíneo e perfusão cerebral?
 - Consequentemente sobre o desenvolvimento motor, sensorial e cognitivo?

TIP trial

- TIP trial examinou um grupo de 1202 RNs com PN < 1000 g
- Objetivo primário: determinar se indometacina profilática poderia melhorar sobrevida sem prejudicar o desenvolvimento neuro-sensorial

Resultados

- Confirmaram os efeitos benéficos dos estudos anteriores:
 - diminuição da incidência e necessidade de tratamento farmacológico e/ou ligadura do CA
 - diminuição de HIV (3 e 4) e hemorragia pulmonar graves
- Porém, o estudo não encontrou nenhum benefício no desenvolvimento neuro-psicomotor

Métodos

- RNs com IG ≤ 30 sem (PN entre 401 and 1250 g) que sobreviveram mais do que 12h
- **Período 1** (3 anos antes da publicação da **Ment trial**: 1991 to 1993) = 4296 Rns
- **Período 2** (3 anos após a publicação **Ment trial**: 1995 a 1997) = 4167 Rns
- **Período 3** (3 anos após a publicação do **TIP trial**: 2002 a 2004) = 4421 Rns
- O período de 1998 a 2001 foi excluído pois vários centros da rede participaram da TIP trial durante esses anos.

Uso de Indometacina Profilática

- Aumentou significativamente depois da **Ment Trial** (odds ratio = 50; 95% confidence interval = 38 to 63; $P < .0001$).
- Diminuiu significativamente após publicação do **TIP trial** (odds ratio = 0.84; 95% confidence interval = 0.73 to 0.97; $P < .015$).

Resultados

- A incidência de ligadura do CA em RNs com IG < 26 sem:
 - Diminuiu significativamente apos **Ment trial** (18% para 15%)
 - Aumentou significativamente apos **TIP trial** (21%) - um espelho das mudanças no uso da IP

Desenvolvimento cognitivo

- Exposição a IP não demonstrou nenhum efeito negativo ou positivo sobre o desenvolvimento cognitivo em estudos de seguimento até 8 anos de vida [Ment et al, 2000 e 2004].
- Apesar de uma revisão recente do Cochrane relatar que IP pode diminuir a incidência de leucomalácia periventricular [Fowlie e Davis, 2010]

Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes

Melissa Liebowitz, MD¹, and Ronald I. Clyman, MD^{1,2}

Diminuição de DBP e Óbito/DBP com indometacina profilática quando comparado com tratamento sem indometacina profilática (mais conservador)

Prophylactic Indomethacin—Is It Time to Reconsider?

THE JOURNAL OF PEDIATRICS August 2017



Shazia Bhombal, MD

William E. Benitz, MD

Division of Neonatal and Developmental Medicine

Stanford University School of Medicine

Palo Alto, California

Se os resultados do estudo de Liebowitz e Clyman fossem colocados nas meta-análises anteriores sobre o uso de indometacina profilática a conclusão não muda – ou seja, esse tratamento não oferece nenhum benefício a longo prazo que possa ser demonstrado



L'Hôpital de Montréal pour enfants
The Montreal Children's Hospital
Centre universitaire de santé McGill
McGill University Health Centre



Manejo da PCA

- Indometacina no tratamento da PCA
- Único estudo clínico randomizado que avaliou o impacto da PCA sobre morbidades e mostrou um aumento na morbidade pulmonar (DBP) e da duração de ventilação mecânica foi feito > 25 anos atrás

Reported Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Data From a Large National Data Set

Reese H. Clark, MD, Barry T. Bloom, MD, Alan R. Spitzer, MD, Dale R. Gerstmann, MD

Medication use in the neonatal intensive care unit

Emily M. Hsieh, MD^{1,2}, Christoph P. Hornik, MD, MPH^{2,3}, Reese H. Clark, MD⁴, Matthew M. Laughon, MD⁵, Daniel K. Benjamin Jr., MD, PhD, MPH^{2,3}, and P. Brian Smith, MD, MPH, MHS^{2,3} on behalf of the Best Pharmaceuticals for Children Act – Pediatric Trials Network

Medications most commonly used in the NICU

TABLE 2 Most Commonly Reported Medications

| Medication Name | Frequency, A |
|------------------------|---------------|
| Ampicillin | 186 799 |
| Gentamicin | 171 388 |
| Ferrous sulfate | 90 152 |
| Vitamin (multivitamin) | 64 329 |
| Cefotaxime | 55 455 |
| Caffeine citrate | 48 814 |
| Furosemide | 47 278 |
| Vancomycin | 44 218 |
| Beractant (Survanta) | 36 410 |
| Metoclopramide | 27 541 |
| Aminophylline | 27 366 |
| Ranitidine | 23 905 |
| 13 Indomethacin | 20 605 |
| Dexamethasone | 20 398 |
| Albuterol | 18 767 |
| Fentanyl | 18 648 |

| Rank | Medication | Exposure* | Courses* | Days of use* |
|------------------------|------------------|-----------|------------|--------------|
| 1 | Ampicillin | 681 | 709 | 3069 |
| 2 | Gentamicin | 676 | 785 | 3521 |
| 3 | Caffeine citrate | 156 | 199 | 3908 |
| 4 | Vancomycin | 91 | 150 | 987 |
| 5 | Beractant | 82 | 91 | 103 |
| 6 | Furosemide | 81 | 171 | 668 |
| 7 | Fentanyl | 70 | 86 | 677 |
| 8 | Dopamine | 62 | 77 | 327 |
| 9 | Midazolam | 61 | 71 | 679 |
| 10 | Calfactant | 56 | 66 | 72 |
| 11 | Metoclopramide | 54 | 63 | 706 |
| 12 | Ranitidine | 52 | 62 | 591 |
| 13 | Poractant alpha | 51 | 56 | 61 |
| 14 | Morphine | 51 | 62 | 527 |
| 15 | Cefotaxime | 43 | 53 | 316 |
| 16 | Acetaminophen | 43 | 48 | 241 |
| 17 Indomethacin | 39 | 50 | 121 | |
| 18 | Phenobarbital | 38 | 48 | 427 |
| 19 | Albuterol | 27 | 35 | 611 |
| 20 | Epoetin alpha | 26 | 30 | 631 |

NICHD Neonatal Research Network

RN prematuro extremo - resultados

- PCA em RN com < 27 semanas = 54%
- Cerca de 80% dos centros usavam Indometacina para o tratamento do canal
- 38% dos casos → ligadura cirúrgica

Trends and variation in management and outcomes of very low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus

James I. Hagadorn^{1,2}, Elizabeth A. Brownell^{1,2}, Jennifer M. Trzaski^{1,2}, Kendall R. Johnson^{1,2}, Shabnam Lainwala^{1,2}, Brendan T. Campbell³ and Katherine W. Herbst⁴

Uso de COX inibidores (Ibuprofeno passou a ser mais usado do que Indometacina)

Inibidores COX-2 aumentam a migração de neutrófilos para os pulmões → inflamação e lesão pulmonar (modelo animal de SDR)

Trends and variation in management and outcomes of very low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus



James I. Hagadorn^{1,2}, Elizabeth A. Brownell^{1,2}, Jennifer M. Trzaski^{1,2}, Kendall R. Johnson^{1,2}, Shabnam Lainwala^{1,2}, Brendan T. Campbell³ and Katherine W. Herbst⁴

Tratamento rotineiro do Canal Arterial deve ser re-avaliado

Segurança e eficácia de uma abordagem mais seletiva em relação ao fechamento do canal, especialmente em alguns sub-grupos de pacientes precisa ser investigada em ensaios clínicos apropriados





Review Article

Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide

N. Krzyżaniak* BPharm Sci MPharm GradCertPharmMed PhD Candidate, I. Pawłowska† MPharm PhD and B. Bajorek* BPharm DipHospPharm PhD GradCertEdStud (HigherEd)

*Graduate School of Health (Pharmacy), University of Technology Sydney, Broadway, NSW, Australia and †Pharmacology Department, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

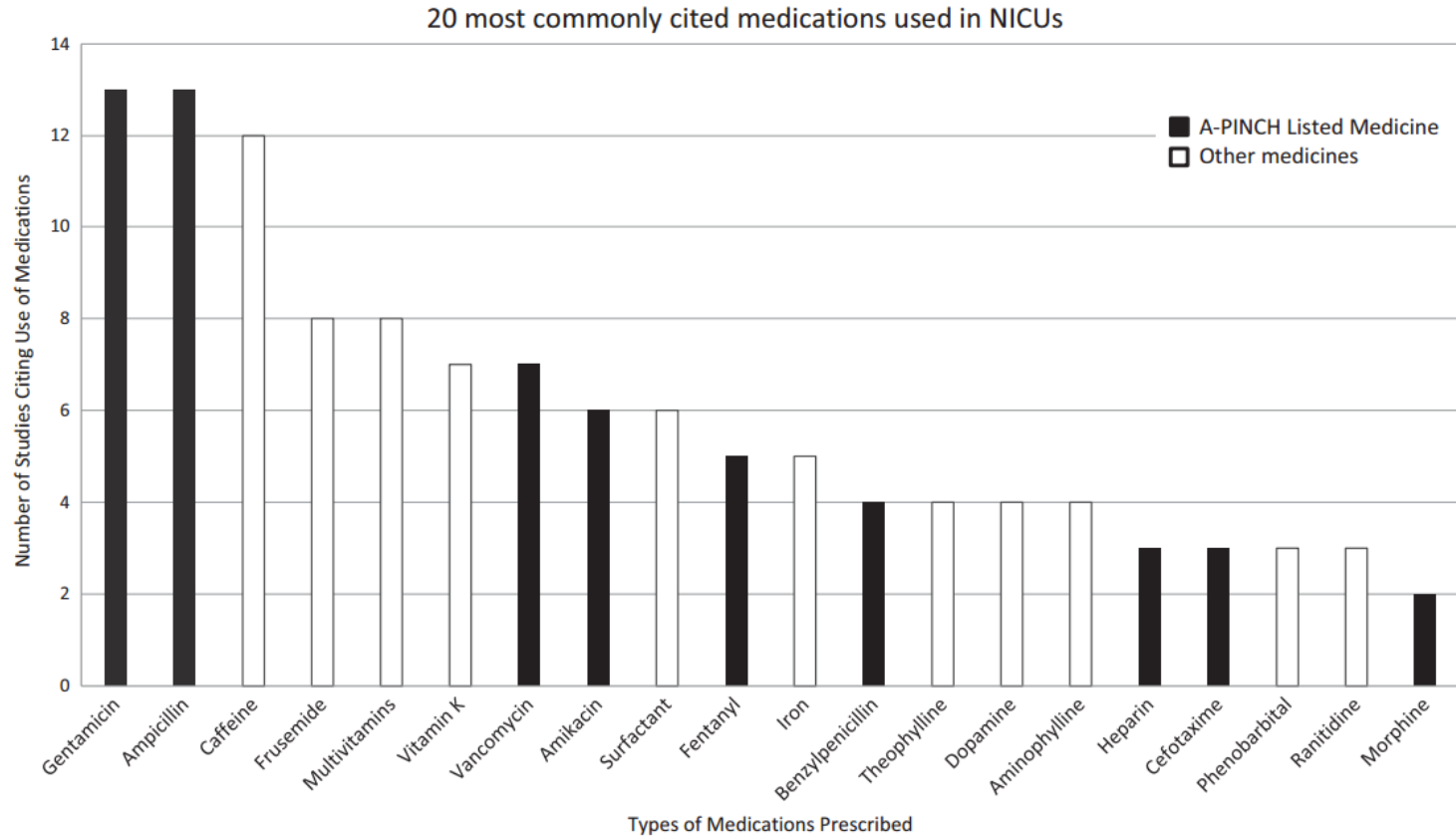
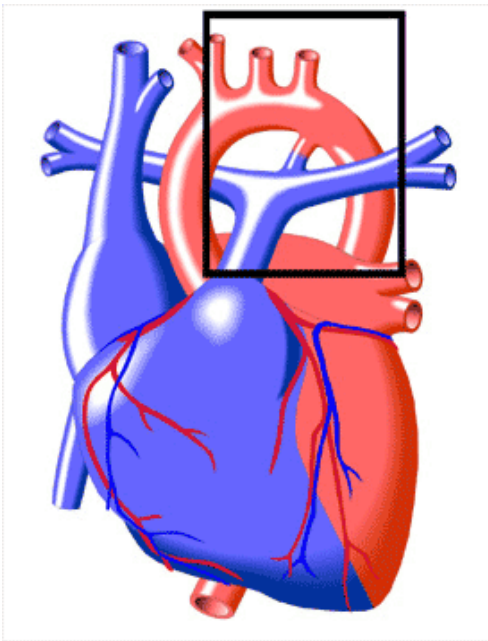


Fig. 2. Most commonly cited medicines used in nicus worldwide.



Ligadura do CA

* Ligadura profilática – aumenta risco de DBP. [Kabra et al, J. Pediatrics, 2009]



• Ligadura após falha no tratamento clínico:

- associada a morbididades: pneumotórax, quilotórax, infecção, paralisia de corda vocais, hipotensão grave (inotrópicos), transporte para centros que possam realizar a cirurgia

- aumento no risco de problemas do desenvolvimento neurológico? ROP?

[Kabra et al, J. Pediatrics, 2009; Clyman et al, Ped Res, 2009; Madan JC, Pediatrics, 2009]

TREATMENT TO PREVENT PATENCY OF THE DUCTUS ARTERIOSUS: BENEFICIAL OR HARMFUL?



The Journal of Pediatrics • June 2006

September 2010

EDITORIALS

Carl L. Bose, MD

Matthew Laughon, MD, MPH

Division of Neonatal-Perinatal Medicine

Department of Pediatrics

University of North Carolina School of Medicine

Patent Ductus Arteriosus Management: What Are the Next Steps?

**Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010
[W.Benitz]**

Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat?

William E Benitz *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* March 2012

Hey, Doctor, Leave the PDA Alone

William E. Benitz, MD

Pediatrics 2017



L'Hôpital de Montréal pour enfants
The Montreal Children's Hospital
Centre universitaire de santé McGill
McGill University Health Centre

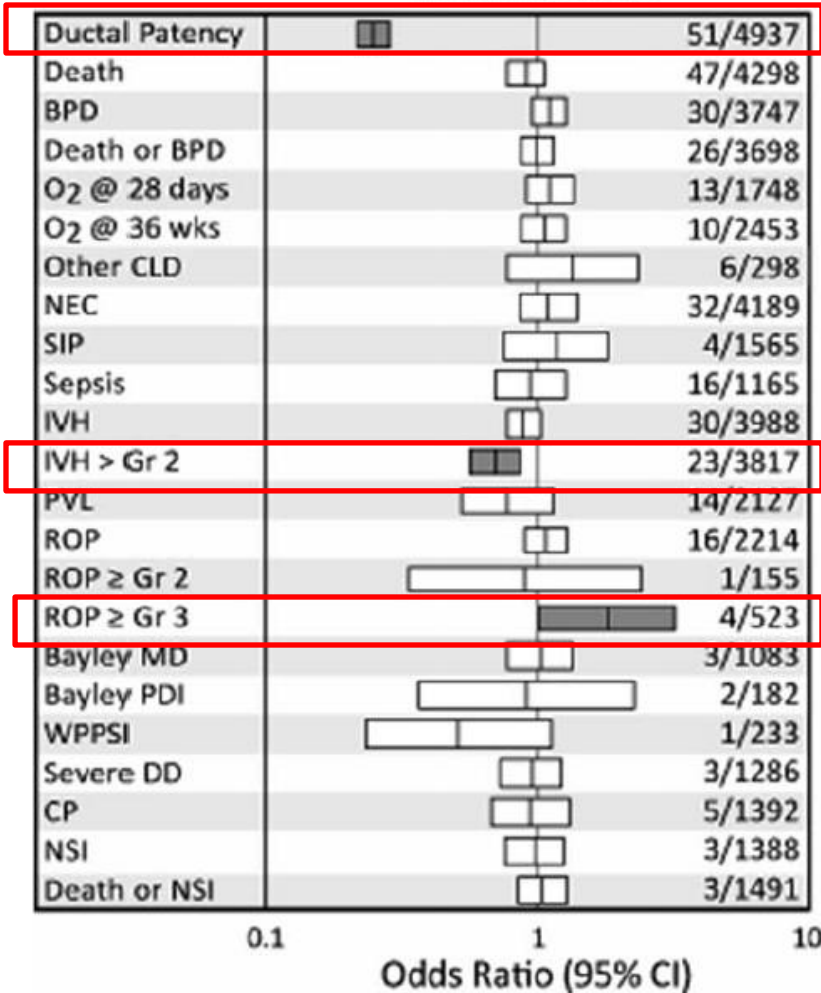


The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants

William E. Benitz*, Shazia Bhombal

Division of Neonatal and Developmental Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA

All NSAID Trials



51 ECR sobre uso de AINS para fechar o canal em prematuros. N=4937 RNs



Profilático = 29 estudos
 Tratamento de PCA assintomático = 6
 Tratamento de PCA sintomático = 16

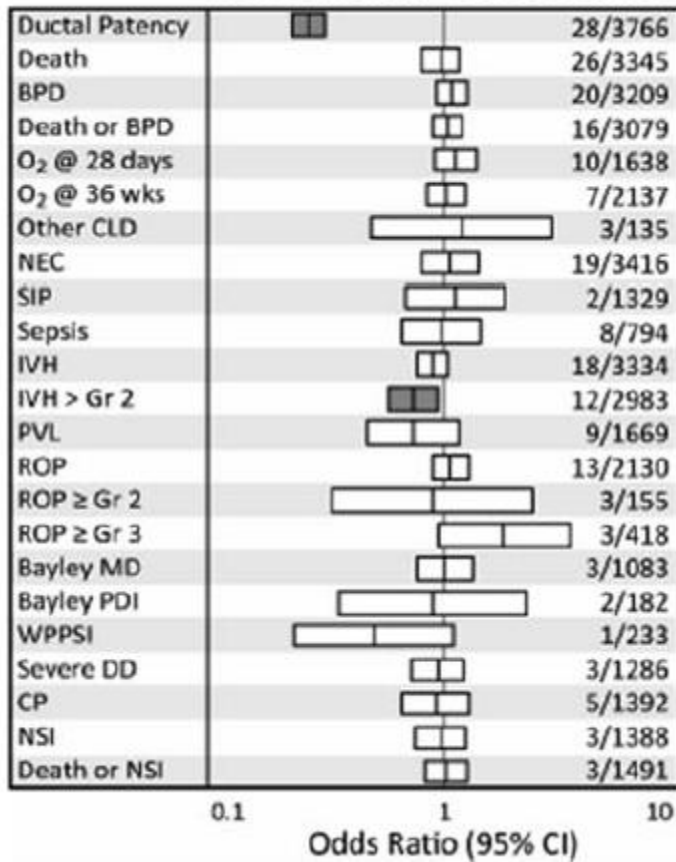


Não existe evidencia de que o tratamento do canal arterial com AINS melhora qualquer desfecho a longo prazo



Meta-analyse de subgrupos

A. Treatment in < 50% of Controls



FUTURO

- 4 ECR em andamento:
 - NCT01630278
 - NCT02128191
 - NCT02884219
 - NCT01958320
- Objetivo avaliar os efeitos de nenhuma intervenção no CA
- Podem fornecer informações sobre quando e que tipo de CA precisa de ser fechado para produzir os efeitos benéficos necessários

Até que os resultados desses estudos possam esclarecer **quem, como e quando** o CA deve ser tratado o uso de medicações com intenção de fechar o CA na esperança de melhorar algum desfecho, se feito, deve levar em consideração possíveis efeitos adversos

Bill Silverman: “Nem sempre podemos fazer nossos pacientes melhorar, mas quase sempre podemos piorar a situação”

“Pode me colocar num ECR” Nos devemos isso a nossos pacientes, atuais e do futuro. Precisamos de fazer os ECR necessários para informar nossa pratica

Matthew Laughon, MD, MPH

Carl Bose, MD

School of Medicine

Division of Neonatal-Perinatal Medicine

The University of North Carolina at Chapel Hill

Chapel Hill, North Carolina

William E. Benitz, MD

Division of Neonatal and Developmental Medicine

Stanford University School of Medicine

Palo Alto, California

Obrigado