



## EDITORIAL

### Unwinding old habits: deimplementation of treatment regimens for patent ductus arteriosus in preterm infants ☆,☆☆



### Livrando-se de velhos hábitos: desimplantação de esquemas terapêuticos para persistência do canal arterial em prematuros

William E. Benitz

Stanford University School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatal and Developmental Medicine, Palo Alto, Estados Unidos

O ano de 2018 marca o 70<sup>o</sup> aniversário da observação de Burnard de que a persistência do canal arterial (PCA) em crianças poderia ser reconhecida com a fonocardiografia.<sup>1</sup> Logo depois, esse método foi usado para demonstrar que a persistência do canal é frequentemente prolongada em bebês prematuros e está associada à maior gravidade do desconforto respiratório. A associação da persistência do canal ao comprometimento respiratório e a outros resultados adversos levou à hipótese de que a intervenção para obter um fechamento mais precoce do canal melhoraria os resultados. O desenvolvimento de técnicas de ligadura do canal em recém-nascidos pequenos no início da década de 1970 forneceu um meio para isso. Com o advento da ultrassonografia para o diagnóstico da persistência prolongada do canal e o reconhecimento de que os inibidores da síntese de prostaglandinas promovem a constrição do canal, foi estabelecido o cenário para adoção de estratégias de tratamento precoce e amplo para o fechamento da PCA em prematuros. A justificativa patofisiológica para isso – a redução do shunt aortopulmonar reduziria o edema pulmonar, aliviaria a insuficiência respiratória e pouparia a

exposição a oxigênio prejudicial e à ventilação com pressão positiva – foi tão convincente que o trabalho de referência *National Collaborative Study on Patent Ductus Arteriosus* foi elaborado para garantir que nenhuma criança tivesse a PCA até a conclusão do estudo.<sup>2</sup> No entanto, no início deste século, havia se tornado evidente que numerosos ensaios randomizados de fechamento do canal em prematuros falharam em fornecer evidências de que o tratamento produzia os melhores desfechos esperados, como taxas reduzidas de mortalidade, displasia broncopulmonar [DBP], enterocolite necrosante [ECN] e comprometimento neurossensorial, apesar do fechamento do canal. O único benefício demonstrado nesses ensaios – uma menor taxa de hemorragia intraventricular [HIV] após a profilaxia com indometacina<sup>3</sup> – não parece ser mediado pelo fechamento do canal.

Análises mais recentes apoiaram e colocaram limites em torno dessa inferência. A maioria dos estudos se concentrou no tratamento precoce, nas primeiras 24 horas após o nascimento. Para essa abordagem, não é apenas verdade que faltam evidências sobre sua eficácia; de fato *há* evidências da *falta* de eficácia (além do fechamento do canal *per se* e a prevenção de HIV).<sup>4</sup> Essa conclusão é consistente, mesmo após a exclusão de estudos em que muitos sujeitos controles (> 33% ou > 50%) receberam tratamento aberto, ou de estudos que incluíram poucos recém-nascidos com idade gestacional extremamente baixa ou que foram feitos na era pré-surfactante.<sup>5</sup> Devido ao grande número de indivíduos (de 2.000 a quase 6.000, a depender dos critérios de inclusão) e intervalos de confiança estreitos para as

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.12.003>

☆ Como citar este artigo: Benitz WE. Unwinding old habits: deimplementation of treatment regimens for patent ductus arteriosus in preterm infants. J Pediatr (Rio J). 2020;96:138–41.

☆☆ Ver artigo de Borràs-Novell et al. nas páginas 177–83.

E-mail: [benitzwe@stanford.edu](mailto:benitzwe@stanford.edu)

*odds ratios* em desfechos importantes, é improvável que essas conclusões sejam alteradas por estudos adicionais de tratamento precoce.

A questão sobre se o tratamento mais seletivo aplicado posteriormente pode ser benéfico permanece em aberto. Dos 11 ensaios clínicos que envolveram indivíduos entre um e seis dias de idade, apenas quatro (incluiu 434 indivíduos) foram publicados após 2000. Esses estudos não forneceram evidências de redução de morte, DBP, ECN, HIV ou retinopatia da prematuridade [ROP], mas os intervalos de confiança para essas *odds ratios* são amplos (tipicamente entre aproximadamente 0,5 e 2,) e, dessa forma, a evidência de falta de benefício não é convincente. Dos nove ensaios clínicos que envolveram indivíduos com sete a 14 dias de idade, apenas o estudo publicado recentemente PDA-TOLERATE tem menos de 35 anos desde sua publicação. Nesse estudo, 202 indivíduos com menos de 28 semanas de gestação com PCA moderada a grande foram incluídos entre os seis e 14 dias de idade e randomizados para tratamento imediato ou para o seu adiamento, a menos que critérios respiratórios e hemodinâmicos preespecificados fossem alcançados. Não houve diferenças no desfecho primário da ligadura ou persistência do canal na alta ou em desfechos secundários, inclusive morte, DBP ou o desfecho combinado de morte ou DBP. Entre os indivíduos nascidos com  $\geq 26$  semanas, o tratamento precoce foi associado ao atraso na obtenção de mamadas completas, taxas mais altas de sepse tardia causada por outros organismos que não o *Staphylococcus coagulase-negativo* e maior mortalidade.<sup>6</sup> Esses possíveis desfechos comprometidos para o grupo de tratamento precoce representam análises *post hoc* de grupos de pacientes e subcategorias de desfechos e podem não ser reproduzíveis. Embora o estudo carecesse de poder para excluir o benefício do tratamento precoce, devido ao tamanho da amostra e aos efeitos potenciais do tratamento aberto, em 44% dos indivíduos controle (aos  $21 \pm 8$  dias de idade, vs.  $8 \pm 2$  dias no grupo de tratamento), ele não forneceu evidência de benefício do fechamento do canal (além do próprio fechamento do canal e menor necessidade de tratamento de resgate). Apenas um pequeno ensaio clínico (publicado em 1980) envolveu indivíduos após a segunda semana pós-natal, portanto intervenções em crianças com mais de 14 dias devem ser vistas como não testadas e, portanto, não comprovadas. Há muito pouca evidência para orientar o manejo de prematuros “mais velhos” com PCA e, portanto, deve haver um equilíbrio na sua participação em ensaios clínicos randomizados e circunspeção em relação às expectativas de benefício do tratamento.

Na década passada, o reconhecimento de evidências de que o uso amplo e precoce de medidas para fechar a PCA em prematuros não é benéfico e a falta de evidências de que o uso posterior ou seletivo dessas medidas é benéfico, levou à redução do uso de anti-inflamatórios não esteroides [AINEs] e da ligadura cirúrgica em centros individuais e em consórcios de saúde, regiões e países. Relatórios do impacto dessas mudanças de prática aparecem agora. Dados administrativos de um consórcio de hospitais infantis nos Estados Unidos para 2005 a 2014 revelaram um decréscimo no uso de AINEs e da ligadura a partir de 2010, bem como um aumento na DBP que se iniciou um ano antes.<sup>7</sup> A regressão multivariada estratificada não demonstrou alterações nos desfechos

em crianças com peso entre 1.000 e 1.499 g, com a exceção de um número maior de casos de insuficiência renal. Em bebês com peso de 400 a 999 g, a mortalidade diminuiu e a DBP, leucomalácia periventricular [LPV], insuficiência renal aguda e ROP (mas não o tratamento para ROP) aumentaram. Em ambos os estratos de peso, o uso de diuréticos diminuiu e o tratamento com esteroides sistêmicos aumentou. Mudanças na prática contemporânea tornam incerta a relação entre as mudanças no manejo da PCA e os desfechos. Esses dados sugerem que o aumento das taxas de desfechos adversos pode simplesmente refletir – e ser compensado – pela diminuição da mortalidade entre os bebês menores nessa coorte. Dados clínicos de um grande consórcio de UTINs nos Estados Unidos de 2005 a 2016 mostraram reduções similares no uso de indometacina ou ibuprofeno e nas taxas de ligadura do canal.<sup>8</sup> Essas tendências foram associadas à redução da mortalidade e ao fato de não haver aumento de qualquer morbidade avaliada. A análise de subgrupos encontrou um aumento na taxa de DBP entre bebês nascidos na 23<sup>a</sup>-24<sup>a</sup> semana de gestação, os quais também experimentaram maior aumento na sobrevida. Dados nacionais do Canadá de 2006 a 2012 mostraram reduções no fechamento médico e cirúrgico da PCA em bebês nascidos entre 23 e 32 semanas de gestação, a proporção de bebês que receberam tratamento conservador (não intervencionista) aumentou de 14 para 38%.<sup>9</sup> A taxa de sobrevivência sem HIV  $\geq$  grau 3, LPV, ROP  $\geq$  estágio 3, BPD ou ECN  $\geq$  estágio 2 aumentou de 35% para 45%. A análise de subgrupo e o ajuste para fatores de risco identificáveis ao nascimento sugeriram que essa melhoria foi atribuída a bebês tratados de forma conservadora na segunda metade do período do estudo. A análise de dados de 119 creches na Califórnia entre 2008 e 2015 mostrou que as reduções específicas da unidade nas taxas de tratamento de PCA foram associadas à diminuição das taxas de DBP ou morte em bebês com peso no nascimento de 1.000 a 1.499 g, mas com aumento da mortalidade entre as crianças com peso ao nascimento entre 400 e 749 g.<sup>10</sup> Embora o último sugira redução da mortalidade com tratamento de PCA em crianças menores, eles alertam contra a falácia ecológica da extrapolação dos efeitos da população para benefícios individuais. No geral, essas pesquisas populacionais têm sido reconfortantes, já que não houve ressurgimento aparente de desfechos adversos à medida que as taxas de tratamento diminuíram. As taxas de tratamento nessas coortes permaneceram substanciais, particularmente entre as crianças menores ou menos maduras, e portanto pode ser que estratégias mais seletivas reduzam o tratamento desnecessário, mas ainda identifiquem e tratem todas ou a maioria das crianças que podem se beneficiar. As diferenças de efeito entre diferentes estratos de peso ou idade gestacional também sugerem que efeitos importantes podem ser ocultados pela heterogeneidade entre os sujeitos do estudo, com impactos de compensação em diferentes subgrupos.

Essas incertezas são abordadas, até certo ponto, por experiências de centros únicos ou pequenos consórcios, como aquelas fornecidas por Borrás-Novell et al. nesta edição do *Jornal*.<sup>11</sup> Esses relatos agora descrevem mais de 1.000 recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer [RNMBP].<sup>12</sup> Embora a maioria dos tamanhos de amostras individuais não seja grande, a eliminação completa ou quase

completa do tratamento não produziu desfechos piores em comparação com dados históricos dos mesmos hospitais ou referências de instituições pares. Dois centros relataram *redução* substancial nas taxas de DBP após a eliminação completa<sup>13</sup> ou quase completa<sup>14</sup> do tratamento da PCA. A maior série, que combinou dados de Praga, República Tcheca e Dublin, na Irlanda, documentou altas taxas de fechamento espontâneo do canal sem intervenção e forneceu dados atuais muito necessários sobre a idade em que o fechamento ocorre em vários estratos de idade gestacional.<sup>15</sup> Os desfechos mostraram comparação favorável às referências VON, embora apenas 6% do seu grupo tenham recebido tratamento para PCA. Weisz et al. recentemente relataram que o fechamento espontâneo do canal pode ser esperado mesmo entre os recém-nascidos de muito baixo peso [RNMBP] que não respondem ao tratamento com indometacina, 85% fecharam o canal com 11 semanas de idade.<sup>16</sup> Em comparação com crianças na mesma instituição submetidas à ligadura cirúrgica após falha do tratamento médico, o grupo sem ligadura não apresentou maior incidência de DBP, ROP, comprometimento do desenvolvimento neurológico [NDI, do inglês *Neurodevelopmental Impairment*] ou morte ou NDI. Entretanto, a mortalidade foi significativamente maior, devido a taxas muito mais altas de morte por sepse ou lesões graves no sistema nervoso central, sugeriu confusão por contra-indicação. Enquanto as reduções nas taxas de tratamento que excedem em muito as das pesquisas populacionais aparentemente não sejam prejudiciais, é notável que cerca de 5% dos bebês nesses relatos tenham recebido tratamento para fechar a PCA. Isso sugere que deveria ser factível reduzir de forma acentuada, mas possivelmente não eliminar por completo, o tratamento da PCA sem incorrer em consequências adversas. O desafio estará em determinar quais bebês pertencem aos 5% (ou talvez menos) de todos os RNMBP que precisam – e se beneficiarão – do tratamento, pois os critérios de intervenção nessas experiências não foram explicitamente definidos.

O presente relato complementa esse corpo de vigilância pós-implantação de várias maneiras. Esses autores relatam uma transição prática em duas UTINs na Espanha, desde o tratamento de rotina de todas as crianças que preencheram os critérios da *Vermont Oxford Network* para PCA até uma estratégia mais seletiva, na qual o tratamento foi reservado para crianças que apresentavam sinais clínicos de instabilidade não relacionados à outra condição. Um número menor de bebês (56 vs. 86%) foi tratado em idades pós-natais posteriores (seis vs. três dias). Não houve aumento aparente dos resultados adversos, mas o poder estatístico provavelmente foi insuficiente para detectar alterações até mesmo moderadas. Indivíduos com  $\leq 26$  semanas de gestação reduziram a DBP e aumentaram a sobrevivência sem morbidade, em contraste com resultados anteriores, o que sugeriu potenciais impactos adversos da redução do tratamento nos prematuros mais imaturos.<sup>10,17</sup> Isso é importante, pois os resultados díspares nessa população de alto risco deveriam promover o equilíbrio em relação à inclusão em ensaios randomizados para resolver a questão de quem tratar, para quais critérios e quando. Consistentemente com outros estudos,<sup>18</sup> eles relatam uma alta taxa de fechamento do canal em crianças que receberam alta com PCA, afirmam que o fechamento espontâneo após a alta geralmente pode

ser esperado. Finalmente, relatam que nenhum lactente com PCA na alta desenvolveu hipertensão pulmonar, para a qual foram cuidadosamente monitorados. Isso coloca um limite superior de confiança de 95% de 12% na prevalência de hipertensão pulmonar, fornece evidências quantitativas anteriormente indisponíveis de que os medos de doença vascular pulmonar em crianças que recebem alta com PCA provavelmente tenham sido superestimados.

Análises críticas dos efeitos das mudanças na prática, como a apresentada por Borràs-Novell et al., são importantes porque fornecem uma rede de segurança essencial para a identificação de consequências imprevistas de mudanças na prática. Esses estudos fornecem oportunidades para estender observações a intervenções e resultados que não foram adequadamente investigados, como a hipertensão pulmonar pós-alta, conforme descrito por esses autores. A conclusão de que uma mudança na prática não é consequential deve ser temperada pelo reconhecimento de que não podemos ver coisas as quais não buscamos. Esses estudos *post hoc* são ferramentas essenciais para identificar sequelas insuspeitas, que nesse caso não foram encontradas. É improvável que estudos randomizados suficientes sejam feitos para esclarecer tudo o que precisamos saber sobre esse assunto. Somos gratos àqueles que fazem esse difícil trabalho de vigilância pós-implantação.

## Conflitos de interesse

O Dr. Benitz é membro do *Neonatal Medical Advisory Board* da Abbott, fabricante de dispositivos para oclusão de canal arterial baseado em cateter. Ele também já recebeu honorários para falar sobre esse tópico em Educação Médica Continuada e outras conferências.

## Referências

1. Burnard ED. A murmur from the ductus arteriosus in the newborn baby. *BMJ*. 1958;1:806–10.
2. 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;102:895–906.
3. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344:1966–72.
4. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010;30:241–52.
5. Benitz WE, Bhombal S. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22:302–7.
6. Clyman RI, Liebowitz M, Erdeve JK, Bulbul A, Farooqi SH, Singh AK, et al. PDA-TOLERATE trial: a randomized controlled trial of treatment of moderate- to-large patent ductus arteriosus at one week of age. *J Pediatr*. 2019;205:41–8.
7. Hagadorn JI, Brownell EA, Trzaski JM, Johnson KR, Lainwala S, Campbell BT, et al. Trends and variation in management and outcomes of very low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2016;80:785–92.
8. Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the diagnosis and management of patent ductus arteriosus

- from 2006 to 2015 in United States neonatal intensive care units. *J Pediatr*. 2017;189:105–12.
9. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network. Trends and outcomes of patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants in Canada. *Am J Perinatol*. 2017;34:441–50.
  10. Hagadorn JI, Bennett MV, Brownell EA, Payton KS, Benitz WE, Lee HC. Covariation of neonatal intensive care unit-level patent ductus arteriosus management and in-neonatal intensive care unit outcomes following preterm birth. *J Pediatr*. 2018;203:225–33.
  11. Borràs-Novell C, Riverola de Veciana A, Aldecoa-Bilbao V, Izquierdo Renau M, Domingo Puiggros M, Iriondo Sanz M. Clinical outcomes after more conservative management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:177–83.
  12. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA – to treat or not to treat. *Congenit Heart Dis*. 2019;14:46–51.
  13. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr*. 2016;177:66–71.
  14. Letshwiti JB, Semberova J, Pichova K, Dempsey EM, Franklin OM, Miletin J. A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2017;104:45–9.
  15. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous closure of patent ductus arteriosus in infants  $\leq 1500$  g. *Pediatrics*. 2017;140:e20164258.
  16. Weisz DE, Mirea L, Resende MH, Ly L, Church PT, Kelly E, et al. Outcomes of surgical ligation after unsuccessful pharmacotherapy for patent ductus arteriosus in neonates born extremely preterm. *J Pediatr*. 2018;195:292–6.
  17. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Association between prophylactic indomethacin and death or bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Perinatol*. 2018;42:228–34.
  18. Romagnoli V, Pedini A, Santoni M, Scutti G, Colaneri M, Pozzi M, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants born before 30 weeks' gestation: high rate of spontaneous closure after hospital discharge. *Cardiol Young*. 2018;28:995–1000.