UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

CAROLINA REAL CAPPELLARO

VALOR DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B COMO PREDITOR DA PRESENÇA DE CANAL ARTERIAL E DA NECESSIDADE DE TRATAMENTO DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO

Porto Alegre
2025

CAROLINA REAL CAPPELLARO

VALOR DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B COMO PREDITOR DA PRESENÇA DE CANAL ARTERIAL E DA NECESSIDADE DE TRATAMENTO DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestrado em saúde da criança e do adolescente.

Orientador: Renato Soibelmann Procianoy

Co-orientadora: Rita de Cássia dos Santos Silveira

Porto Alegre

2025

CIP-CatalogaçãonaPublicação

Cappellaro,CarolinaReal
VALOR DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B COMO PREDITOR DA PRESENÇA DE CANAL ARTERIAL E DA NECESSIDADE DE TRATAMENTO DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIALEMRECÉM-NASCIDOSPRÉ-TERMO/CarolinaReal Cappellaro.--2025.
75f.
Orientador:RenatoSoibelmannProcianoy.

Coorientador:RitadeCássiadosSantosSilveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do RioGrandedoSul,FaculdadedeMedicina,Programade Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1.Neonatologia.2.Persistênciadocanalarterial. 3. BNP. 4. Tratamento da persistência do Canal arterial . 5. Prematuridade. I. Procianoy, Renato Soibelmann,orient.II.Silveira,RitadeCássiados Santos, coorient. III. Título.

ElaboradapeloSistemadeGeraçãoAutomáticadeFichaCatalográficadaUFRGScomos dados fornecidos pelo(a) autor(a).

CAROLINA REAL CAPPELLARO

VALOR DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO DO TIPO B COMO PREDITOR DA PRESENÇA DE CANAL ARTERIAL E DA NECESSIDADE DE TRATAMENTO DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestrado em pediatria.

Aprovado em: 02 de junho de 2025

BANCA EXAMINADORA

_____
Professora Andréa Lúcia Corso
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS.

_____
Professor Mauricio Obal Colvero
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS.

_____
Dra. Patricia Martins Moura Barrios
Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre-RS.

Dedico este trabalho a Deus, à minha família, ao meu noivo e a todos os colegas que cumprem sua missão honrando a ciência em cada conduta no cuidado dos seus pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que me permitiu viver e me deu forças para superar todas as dificuldades.

À minha família, que sempre me proporcionou as melhores oportunidades e me deu o incentivo de estudar e de buscar conhecimento para ir além, com todo afeto envolvido nesse processo.

Ao meu noivo Ibrahim, que me dá todo suporte e carinho, e que me impulsiona a ser melhor todos os dias e esteve do meu lado em todos os momentos que antecederam a ideia, o transcorrer e a confecção deste trabalho.

Aos meus queridos colegas, por serem parceiros com a coleta dos dados e em toda trajetória desta pesquisa.

A todos os profissionais de saúde envolvidos com desde a coleta ao resultado dos exames. A todos os professores e contratados da UTI Neonatal do Hospital de Clínicas com quem tive a oportunidade de aprender e evoluir dentro da Neonatologia.

Aos meus honrosos e estimados orientadores, que, desde o primeiro dia, guiaram meus passos no caminho da pesquisa científica e me permitiram crescer como pessoa e como profissional nesse período.

Aos nossos pacientes, que são a razão pela qual nos dedicamos e buscamos as melhores evidências, e aos seus familiares, que contribuíram com não somente dados, mas com confiança em pesquisa clínica ao permitirem que seus filhos participassem deste estudo.

RESUMO

Introdução: A persistência do canal arterial (PCA) é uma morbidade importante nos recém-nascidos prematuros, em função da possibilidade de não ocorrer seu fechamento espontâneo e de ocasionar repercussão sistêmica, com risco de complicações cardiovasculares e de óbito. Seus sinais clínicos podem não ser suficientemente sensíveis nem específicos para seu prognóstico, sendo necessário realizar ecocardiograma para avaliação, porém tem disponibilidade limitada em alguns locais, onde se justifica a necessidade de buscar novas ferramentas de avaliação. **Objetivos:** Avaliar a relação do valor do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) com a presença de PCA e com a previsibilidade de seus desfechos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, em que foram avaliados recém-nascidos com idade gestacional menor de 33 semanas, em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de nível terciário do sul do Brasil. Foi coletada uma amostra de BNP entre 72 e 120 horas de vida e realizada avaliação ecocardiográfica nas primeiras 120 horas de vida. Foram avaliados desfechos como diagnóstico de PCA, necessidade de tratamento da PCA e complicações durante internação hospitalar. **Resultados:** De 68 recém-nascidos avaliados, 30 (44,2%) apresentaram PCA. Os níveis de BNP foram significativamente mais altos no grupo com PCA (mediana de 135,9 pg/mL vs. 30,1pg/mL; $p<0,001$). O ponto de corte de 63pg/mL apresentou 80% de sensibilidade e 81,6% de especificidade para diagnóstico de PCA (AUC = 0,84). Valores de BNP maiores ou iguais a 136pg/mL foram associados a uma maior probabilidade de tratamento de PCA, porém, após ajuste, não se demonstrou significância estatística. Quando elevado, o BNP previu independentemente a mortalidade, com RR >5, assim como a enterocolite necrosante. **Conclusão:** O BNP desempenha o papel de um biomarcador importante para a identificação precoce de PCA e para sua estratificação de risco em recém-nascidos pré-termo, podendo ser uma ferramenta valiosa na tomada de decisões clínicas em ambientes que possuem recursos escassos.

Palavras-chave: persistência do canal arterial; prematuros; BNP; desfechos neonatais; biomarcador.

ABSTRACT

Introduction: Patent ductus arteriosus (PDA) is a significant morbidity in preterm newborns due to the potential failure of spontaneous closure and the resulting systemic repercussions, which increase the risk of infections, cardiovascular complications, and mortality. Its clinical signs are neither sufficiently sensitive nor specific for prognosis, making echocardiography necessary for evaluation; however, its availability is limited in some settings, justifying the need to explore alternative assessment tools. **Objectives:** To evaluate the relationship between BNP levels and the presence of PDA, as well as the predictive value of BNP for clinical outcomes. **Methods:** This is a prospective cohort study involving newborns with a gestational age of less than 33 weeks, admitted to a tertiary-level Neonatal Intensive Care Unit in southern Brazil. A BNP sample was collected between 72 and 120 hours of life, and an echocardiographic evaluation was performed within the first 120 hours of life. Outcomes analyzed included PDA diagnosis, the need for PDA treatment, and complications during hospitalization. **Results:** Among the 68 newborns evaluated, 30 (44.2%) were diagnosed with PDA. BNP levels were significantly higher in the PDA group (median of 135.9 pg/mL vs. 30.1 pg/mL; $p<0.001$). A cutoff value of 63 pg/mL showed 80% sensitivity and 81.6% specificity for PDA diagnosis (AUC = 0.84). BNP values equal to or greater than 136 pg/mL were associated with a higher likelihood of requiring PDA treatment; however, statistical significance was not maintained after adjustment. Elevated BNP independently predicted mortality, with a relative risk greater than 5, in association with necrotizing enterocolitis. **Conclusion:** BNP serves as an important biomarker for the early identification and risk stratification of PDA in preterm newborns and may be a valuable clinical decision-making tool in resource-limited settings.

Keywords: patent ductus arteriosus; preterm infants; BNP; neonatal outcomes; biomarker.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação anatômica do canal arterial e fluxo sanguíneo..... 15
Figura 2– Representação ecocardiográfica do canal arterial. 16
Figura 3 – Níveis de BNP como biomarcador da presença de Persistência do Canal Arterial 38
Figura 4 – Curva ROC para BNP e predição de Persistência do Canal Arterial39
Figura 5 – Curva ROC para predizer necessidade de tratamento para PCA conforme valores de BNP 40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas dos pré-termos de acordo com a presença de PCA 37

Tabela 2 - Características clínicas dos pré-termo de acordo com o desfecho de mortalidade 39

Tabela 3 - Fatores independentemente associados à mortalidade 41

Table 1 - Clinical characteristics of preterm infants according to the presence of PDA 65

Table 2 - Clinical characteristics of preterm infants according to mortality outcome 65

Table 3 - Factors Independently Associated with Mortality 66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio Esquerdo
AIG	Adequado para idade gestacional
Ao	Aorta
BNP	Peptídeo Natriurético do Tipo B
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
CMV	Citomegalovírus
COX	Ciclo-oxigenase
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DBP	Displasia Broncopulmonar
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
ECN	Enterocolite Necrosante
GIG	Grande para idade gestacional
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBV	Vírus da Hepatite B
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HCV	Vírus da Hepatite C
HIPV	Hemorragia intra-periventricular
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HP	Hipertensão Pulmonar
HSV	Herpes vírus
IG	Idade Gestacional
LPV	Leucomalácia periventricular
NIPPV	Ventilação não invasiva com pressão positiva
PC	Perímetro Cefálico
PCA	Persistência do Canal Arterial
PCAHs	Persistência do Canal Arterial Hemodinamicamente significativa
PE	Pré-eclâmpsia
PIG	Pequeno para idade gestacional
RN	Recém-nascido
ROP	Retinopatia da Prematuridade
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
2 REVISÃO DA LITERATURA 15
2.1 PCA E SUAS CONSEQUÊNCIAS 15
2.2 BNP 17
2.3 NT-PRO-BNP VERSUS BNP COMO MÉTODO PARA AVALIAÇÃO DA PCA ... 18
2.4 ECOCARDIOGRAMA NA AVALIAÇÃO DA PCA 19
2.5 TRATAMENTO DA PCAHS 20
2.6 BNP E ECOCARDIOGRAMA NA PCA HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVA (PCAHS) 21
2.7 PONTO DE CORTE DE BNP E ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS 23
2.8 MOMENTO DA COLETA DO BNP 23
3 JUSTIFICATIVA 24
4 OBJETIVOS 25
4.1 GERAL 25
4.2 ESPECÍFICOS 25
5 METODOLOGIA 26
5.1 DELINEAMENTO 26
5.2 LOCAL 26
5.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA 26
5.3.1 Cálculo de amostra 26
5.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS 27
5.4.1 BNP 27
5.4.2 Ecocardiograma 27
5.4.3 Critérios para intervenção na PCAhs 28
5.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS 28
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA 30
5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 30
6 RESULTADOS: ARTIGO CIENTÍFICO 31
6.1 ARTIGO TRADUZIDO – VERSÃO EM PORTUGUÊS 31
6.2 ARTIGO ORIGINAL – VERSÃO EM INGLÊS 50
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 67

REFERÊNCIAS.....69
APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS.....73
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 74

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é um desafio importante a todas as equipes assistenciais da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), que somam estratégias e concentram esforços na tentativa crescente de minimizar as potenciais sequelas da imaturidade desses recém-nascidos (RN). Algumas condições, dentro desse contexto, são ainda mais importantes, tendo em vista a possibilidade de gerar repercussão sistêmica, podendo agregar gravidade e evoluir para desfechos irreversíveis, inclusive, para óbito (GENTLE *et al.,*2023).

Dentre as morbidades dos neonatos pré-termo, a persistência do canal arterial (PCA) merece destaque, por ser bastante frequente, especialmente em prematuros extremos (nascidos antes de 28 semanas de idade gestacional), com incidência de aproximadamente 70%. É definida como a falha do fechamento do canal arterial - uma estrutura remanescente da circulação fetal – após 72 horas de vida. Acredita-se que esse fechamento não ocorra devido à imaturidade tanto fisiológica, como anatômica desses pacientes. Sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional (IG) e ao peso de nascimento (PRESCOTT *et al.,* 2017).

Os principais sinais clínicos da PCA incluem taquicardia, sopro sistólico, pulsos periféricos e pressão de pulso amplos, acidose metabólica inexplicada, hipotensão diastólica, edema pulmonar, desconforto respiratório, dependência de ventilação mecânica, assim como necessidade de aumento de parâmetros ventilatórios, baixo ganho de peso, cardiomegalia e outros achados referentes à sobrecarga de volume pulmonar. Estão presentes, mais intensamente, nos casos em que há *shunt* da esquerda para a direita – passagem de sangue no fluxo esperado após o nascimento. A alteração decorre do roubo de fluxo sistêmico pelo canal arterial, com consequente redução da pressão diastólica, hipoperfusão pulmonar, sobrecarga de átrio esquerdo, culminando em comprometimento sistêmico. O que determina a PCA com repercussão hemodinâmica ou hemodinamicamente significativa (PCAhs) é o tamanho desse *shunt* da esquerda para a direita. A hiperperfusão da vasculatura pulmonar causa edema tecidual e contribui para falência respiratória e para hipertensão pulmonar, podendo desenvolver insuficiência cardíaca congestiva. O roubo de fluxo sistêmico culmina

em diminuição da pressão diastólica, pela hipoperfusão sistêmica (DICE *et al.,*2007).

Dependendo do tecido acometido, essas alterações perfusionais podem causar: enterocolite necrosante, disfunção renal e hemorragia peri-intraventricular - complicações, muitas vezes, irreversíveis e fatais. A taxa de mortalidade se aproxima de 30% (DICE *et al.,*2007). É, também, um importante fator de risco para desenvolvimento de displasia broncopulmonar.

Apesar de abundantes, os sinais clínicos não são específicos, mas são bastante sensíveis para que, por eles, seja feito diagnóstico de PCAhs. Para confirmação da suspeita clínica, o ecocardiograma é considerado padrão-ouro na avaliação cardíaca (HAMRICK *et al.,*2020*)*, e confirma os achados clínicos quando encontra alteração na relação do diâmetro do átrio esquerdo sobre o diâmetro da aorta ascendente, por onde é medida a magnitude do *shunt*, ou seja, a alteração do fluxo sanguíneo. Dessa forma, é possível se quantificar a repercussão hemodinâmica e contribuir para a indicação de intervenções, sejam clínicas, farmacológicas, ou cirúrgicas, para fechamento do canal (MINE *et al.,*2013).

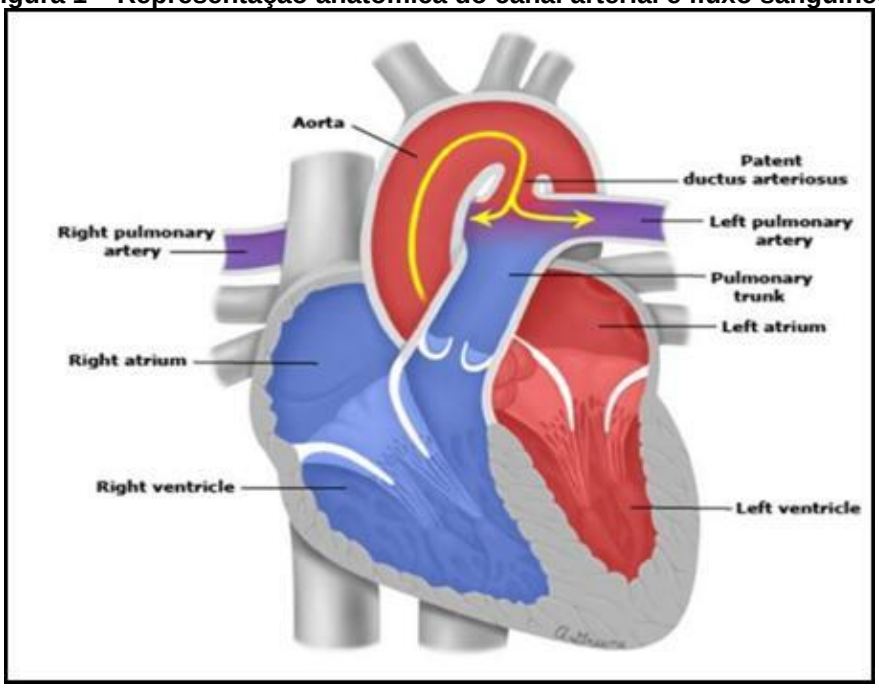
Biomarcadores, como Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP), são pesquisados como uma ferramenta adicional no diagnóstico de PCA. Seus níveis já são usados para diagnóstico e avaliação à resposta de tratamento de insuficiência cardíaca em adultos, assim como na avaliação de crianças com cardiopatias congênitas. Trata-se de um peptídeo secretado pelos ventrículos, na circulação sistêmica, em resposta ao *stress* cardíaco, sob condições de sobrecarga de pressão ou de volume. Tem sido proposto para uso como um biomarcador de disfunção cardíaca em prematuros, no contexto de alteração hemodinâmica significativa, como a PCAhs. Seus valores podem ser considerados uma ferramenta adicional de diagnóstico e prognóstico, de fácil acesso e válido baixo custo (CANTINOTTI *et al.,* 2016).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PCA E SUAS CONSEQUÊNCIAS

O canal arterial é uma estrutura da vida fetal capaz de comunicar a artéria pulmonar com a aorta, permitindo a passagem do sangue bombeado pelo coração para a circulação sistêmica, desviando dos pulmões, que não cumprem a função majoritária de hematose, realizada pela placenta nessa etapa do desenvolvimento. Dessa forma, desempenha um papel necessário e vital nesse período. Após o nascimento, é esperado que ocorram fechamentos fisiológico e anatômico, que costumam acontecer dentro das primeiras 2 a 3 semanas de vida em pacientes a termo (Figura 1). É sabido, porém, que pacientes prematuros tem seu fechamento postergado devido a condições de imaturidade da circulação sistêmica, pelo ajuste de pressão pulmonar – que é aumentada nos primeiros momentos após o nascimento, até ocorrer queda da resistência vascular local -, além de outras condições fisiológicas e anatômicas, também imaturas. Cuidados intensivos neonatais podem impactar positiva ou negativamente nesse processo, com o manejo de fluidos e suporte ventilatório.

Figura 1 – Representação anatômica do canal arterial e fluxo sanguíneo



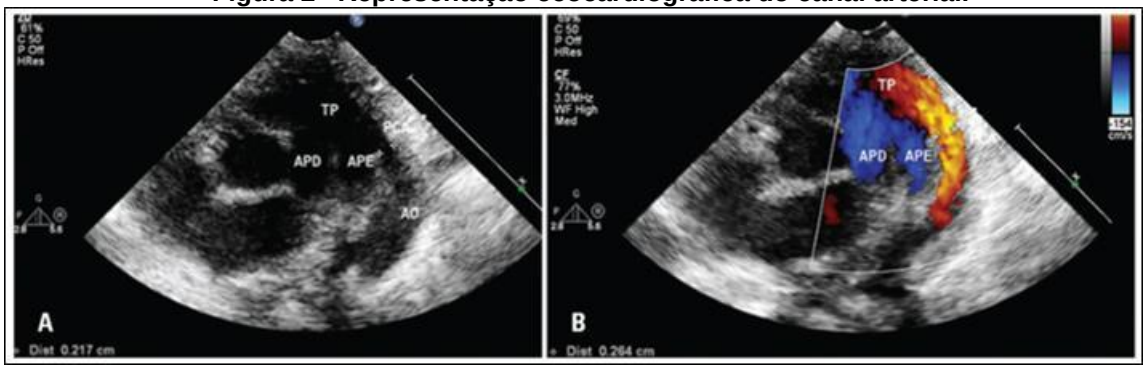
Fonte: Phillips (2017).UpToDate.

Passado o período de equilíbrio dessas pressões, espera-se o fechamento do canal arterial e define-se como persistência do canal arterial (PCA) quando essa estrutura permanece aberta após período esperado para o fechamento. Quanto menor o peso de nascimento e menor a idade gestacional, maior a chance do neonato apresentar PCA (PRESCOTT *et al.,* 2017).

A PCA tem sido reconhecida como causa de morbidade significativa em prematuros desde a década de 1970. Nos bebês com peso <1000g identifica-se maior prevalência dessa condição. Mais de 80% dos prematuros nascidos com menos de 750 gramas têm o canal arterial persistente além do terceiro dia de vida. O tempo que o canal permanece aberto e a intensidade com que o “shunt” ocorre podem determinar consequências importantes para os pacientes acometidos.

A avaliação do tamanho do canal arterial e da magnitude do shunt é realizada pelo ecocardiograma, utilizando diversas medidas como: tamanho do átrio esquerdo (AE), tamanho da raiz da aorta (Ao) e a relação AE/Ao, que, quando ≥ 1,5, indica que existe repercussão sistêmica secundária a essa condição. A sobrecarga resultante da inversão do fluxo da esquerda para a direita causa aumento das estruturas da esquerda (átrio e ventrículo), além de aumento de fluxo pulmonar e redução de fluxo sistêmico, impactando na perfusão dos órgãos irrigados pela vasculatura cuja circulação de sangue fica reduzida (Figura 2).

Figura 2– Representação ecocardiográfica do canal arterial.



Nota: (A) Imagem bidimensional demonstrando a presença do canal arterial, com a medida do seu diâmetro. (B) Imagem bidimensional do canal arterial, com o mapeamento do fluxo em cores, demonstrando o fluxo em vermelho através do canal, direcionado da aorta para a artéria pulmonar. (TP) tronco pulmonar; (PCA) persistência do canal arterial; (AO) aorta; (APE) artéria pulmonar esquerda; (APD) artéria pulmonar direita.
Fonte: Morhy (2013).

As consequências da repercussão sistêmica se manifestam de diversas formas. A derivação aórtico-pulmonar no PCA é a principal causa de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em neonatos. O fluxo sanguíneo pulmonar excessivo resulta em aumento da dependência ventilatória, podendo causar hemorragia pulmonar, dificuldade de desmame ventilatório, fazendo com que os neonatos permaneçam mais tempo em ventilação mecânica, o que contribui com o desenvolvimento de displasia broncopulmonar (GENTLE *et al.,*2023). Para o sistema digestivo, o fluxo diastólico reverso pode culminar na dificuldade de progressão de dieta e em uma das mais temidas complicações: a enterocolite necrosante. Essa condição engloba a inflamação dos tecidos do trato gastrointestinal, podendo resultar na perfuração intestinal, com posterior necessidade de abordagem cirúrgica, além da gravidade clínica e do aumento do risco de óbito, sendo uma de suas principais causas nesse contexto.

Do ponto de vista neurológico, a hemorragia intracraniana pode resultar do escoamento diastólico da circulação sistêmica. Quanto maior a variabilidade do fluxo cerebral, maiores as chances de hemorragias mais graves, sendo uma das principais causas de disabilidades motoras e déficits neurológicos em pacientes pré-termo.

Em relação ao uso do BNP nesse cenário, houve correlação positiva significativa entre a concentração plasmática de BNP e o tamanho anatômico do canal arterial. Também houve correlação significativa entre o BNP e a expressão do impacto fisiológico da PCA na circulação sistêmica (FLYNN *et al.,*2005).

2.2 BNP

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é um hormônio natriurético cardíaco, produzido principalmente pelos miócitos desse tecido e é caracterizado por propriedades diuréticas, natriuréticas e vasodilatadoras. Em particular, o BNP é produzido pelas células ventriculares em resposta à expansão de volume e carga de pressão e na insuficiência cardíaca. Ele antagoniza o sistema renina-angiotensina-aldosterona e reduz o volume intravascular, a pré-carga e pós-carga ventriculares. Tem sido associado à regulação da vasculatura pulmonar, incluindo o canal arterial (KIM *et al.,*2012).

Estão disponíveis, no mercado, duas formas de mensuração, o BNP, que é a forma ativa, e o NT-pro-BNP, que é a forma inativa do BNP. Sabidamente, em prematuros, seus níveis são mais altos nos primeiros 3 dias de vida e diminuem progressivamente a partir de então. Os níveis em recém-nascidos prematuros são maiores do que em recém-nascidos a termo e são semelhantes em 1 mês de vida (KULKARNI *et al.,* 2015). A concentração plasmática de BNP aumenta após o nascimento a termo, mas cai rapidamente para a faixa normal do adulto, sugerindo que tem um papel na adaptação circulatória perinatal. Níveis correlacionam-se com mudanças na pressão arterial pulmonar média durante a primeira semana de vida em prematuros (PUDDY *et al.,*2002).

Um nível elevado de BNP foi relatado como uma possível indicação para o fechamento terapêutico de uma PCA. A medição de seus níveis plasmáticos, no terceiro dia de vida, prevê aqueles prematuros que terão um PCA hemodinamicamente significativo no final da primeira semana. Em (PUDDY *et al.,*2002) foi sugerido que esse exame possa complementar ou mesmo substituir a ecocardiografia como indicador precoce da necessidade de tratamento da PCA por ser simples e necessitar de apenas 0,1 mL de plasma.

2.3 NT-PRO-BNP VERSUS BNP COMO MÉTODO PARA AVALIAÇÃO DA PCA

A diferença do método laboratorial entre as formas biologicamente ativa – BNP – e inativa – NT-pro-BNP -, em relação aos resultados foi avaliada nos seguintes estudos, citados abaixo.

Dez estudos com BNP e onze usando NT-pro-BNP foram incluídos na análise de (KULKARNI *et al.,* 2015), que variaram de acordo com a qualidade metodológica, tipo de ensaio comercial, limiares, idade no teste, idade gestacional e se o ensaio foi usado para iniciar a terapia médica ou cirúrgica. A sensibilidade e especificidade para BNP no ponto de resumo foram 88% e 92%, respectivamente, e para NT-pro-BNP foram 90% e 84%, respectivamente. Foi sugerida validação local do teste para a população específica e desfechos para a iniciar tratamento ou avaliar resposta ao tratamento.

A meia-vida plasmática do NT-pro-BNP é maior (120 minutos) do que a do BNP (20 minutos), o que se reflete nas maiores concentrações séricas de NT-pro-

BNP, com uma ampla variação durante os primeiros dias de vida. O BNP é excretado após a clivagem pela peptidase neutra ligada à membrana e não é tão dependente da função renal, principalmente nos primeiros dias de vida (CZERNIK *et al.,*2008). Em função disso e da disponibilidade do exame na instituição onde foi conduzido este estudo, foi decido fazer a avaliação usando o BNP e não o NT-pro-BNP. No geral, nessa referência previamente citada, os níveis circulantes de BNP correlacionaram-se bem com a avaliação ecocardiográfica e clínica da PCA.

2.4 ECOCARDIOGRAMA NA AVALIAÇÃO DA PCA

A ecocardiografia é o principal método utilizado para detectar PCA em recém-nascidos. Embora o BNP possa não substituir a ecocardiografia para o diagnóstico de PCA, pode evitar a necessidade de repeti-la para confirmar o fechamento do canal arterial após o tratamento. A medição do BNP pode ser usada como adjuvante à ecocardiografia para o diagnóstico de PCA. Embora não seja um teste independente, o BNP é um método imediato para fornecer informações valiosas que indicam se um bebê requer intervenção para PCA e determina o curso clínico de PCA em um bebê prematuro.

O BNP pode ser uma ferramenta de triagem útil para detectar a presença de PCA em recém-nascidos prematuros, porque os níveis de BNP são mais altos na presença de um canal patente significativo. Além disso, as medidas seriadas de BNP podem ser valiosas na avaliação do curso clínico da PCA e uma possível alternativa à ecocardiografia repetida no diagnóstico e manejo da PCA em recém-nascidos prematuros, conforme (KIM *et al.,*2012).

A relação AE/Ao é a medida pela qual o ecocardiograma estima o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar efetivo e compara o diâmetro do átrio esquerdo com a raiz da aorta, pois o átrio esquerdo aumenta à medida que a carga de volume aumenta no lado esquerdo do coração, devido ao *shunt* esquerda-direita, enquanto o diâmetro da aorta permanece relativamente estável, pois é menos afetado. O índice AE/Ao é um método semiquantitativo utilizado para medir a quantidade de sangue que flui através do canal arterial, e mostra uma correlação significativa com o aumento do fluxo pulmonar devido ao aumento do fluxo do

canal (JEONG *et al.,*2016). Em função disso e da determinação em *guidelines* da cardiologia, essa será a medida usada neste estudo.

Os resultados de PERMYAKOVA *et al.,* 2021 mostraram que a precisão do prognóstico clínico de PCA em prematuros com peso inferior a 1500 g pode ser significativamente melhorada usando preditores acessíveis e baratos que permitem que os recém-nascidos sejam classificados de acordo com os grupos de risco de PCAhs, apesar de terem usado o NT-pro-BNP, com associação quando os níveis forem maiores que 3,9 pg/mL,

2.5 TRATAMENTO DA PCAHS

Na persistência do canal arterial com repercussão hemodinâmica, havendo falha à restrição de fluidos e observação cautelosa, é considerado razoável o tratamento para fechamento do canal arterial. Essa intervenção pode acontecer de forma farmacológica ou cirúrgica. As opções medicamentosas disponíveis e mais aceitas são os inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase (COX), substância que colabora para a manutenção do canal arterial, além da diminuição das prostaglandinas circulantes. As drogas mais utilizadas são o Ibuprofeno, o Paracetamol e a Indometacina.

Em relação ao tratamento proposto, OH *et al.,*2020 usou os níveis de BNP para avaliar capacidade dos pacientes que receberam ibuprofeno responderem à terapia. Foi encontrado que os níveis de BNP dos respondedores à terapia com ibuprofeno diminuíram significativamente após cada ciclo de tratamento e, portanto, refletiram claramente a resposta ao tratamento, com boa sensibilidade e especificidade.

É sabido que o segundo curso de tratamento com os inibidores da COX geralmente tem uma taxa de resposta ao tratamento menor do que o primeiro curso e pode apresentar um risco maior de complicações sem benefício terapêutico (OH *et. al.* 2020). Em ATTRIDGE *et al.,* 2008, foi proposto um tratamento guiado por BNP, que reduziu o número de doses primárias de indometacina. Não houve aumento de PCA ou morbidade associada. Existe muita controvérsia acerca do fechamento da PCA no prematuro, seja de forma

profilática, ou precoce, em virtude dos desfechos a curto e longo prazo que podem ocorrer (PRESCOTT *et al.,*2017; OH *et al.,* 2020).

Na falha do tratamento farmacológico, é necessário programar a intervenção para oclusão direta do canal arterial. O fechamento pode ser por técnica minimamente invasiva, que inclui a inserção de dispositivos de maneira percutânea, como *Amplatzer Piccolo*, capaz de fazer oclusão do canal arterial por embolização após colocação da prótese na inserção do canal arterial, sendo permitida para neonatos com peso de nascimento igual ou maior que 700 gramas. É um procedimento com riscos mínimos inerentes às intervenções hemodinâmicas – perfuração cardíaca, deslocamento do dispositivo -, porém possui uma taxa de segurança considerável nesse grupo de pacientes, com resposta clínica adequada em até 6 meses após intervenção (SATHANANDAM *et al.,*2020).

Havendo contraindicação ou indisponibilidade de métodos menos invasivos, esse fechamento também pode ser realizado de forma cirúrgica, por ligadura com clipes ou suturas não absorvíveis do canal arterial (DICE*et al.,* 2007). Este estudo não tem como objetivo comparar os tratamentos, nem correlacionar suas respectivas complicações, já conhecidas.

Além do valor de BNP estar associado à necessidade de tratamento, vários fatores pré e pós-natais têm sido sugeridos como parâmetros para predizer baixa responsividade, incluindo idade gestacional, peso ao nascer, hipertensão induzida pela gravidez, uso de corticoide antenatal, síndrome do desconforto respiratório, pequeno para idade gestacional e idade pós-natal no primeiro tratamento farmacológico (OH *et al.,*2020).

2.6 BNP E ECOCARDIOGRAMA NA PCA HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVA (PCAHS)

Os ensaios de BNP e NT-pro-BNP estão amplamente disponíveis e são usados em crianças e adultos, tanto em hospitais, quanto na comunidade, para diagnosticar ou monitorar insuficiência cardíaca em pacientes de risco. Muitos estudos de BNP e NT-pro-BNP foram relatados em países em desenvolvimento, em ambientes com recursos limitados. A fácil disponibilidade e seu potencial para

complementar a ecocardiografia no diagnóstico de PCA hemodinamicamente significativa provavelmente aumentará seu uso em unidades neonatais, especialmente em áreas com recursos limitados. Em adultos, as estimativas seriadas de NT-pro-BNP para orientar a terapia diminuem a mortalidade e hospitalização e diminuem os custos de saúde. No entanto, estudos que avaliaram o custo-efetividade do BNP ou NT-pro-BNP não foram relatados na população neonatal, o que deve ser considerado no presente estudo (KULKARNI *et al.,* 2015).

É sempre sensato considerar que novos testes diagnósticos podem assumir as seguintes funções em uma linha de cuidado: substituição do teste padrão-ouro existente para diagnóstico, implementação do teste como triagem ou como ferramenta adicional ao teste já existente. No contexto da PCAhs, (KULKARNI *et al.,* 2015) considera não ser razoável substituir o ecocardiograma pelo BNP ou NT-pro-BNP, tendo em vista que o padrão de cuidado é confirmar a presença de PCAhs e descartar cardiopatias dependentes de canal com esse exame de imagem, antes de iniciar a terapia.

Esses testes laboratoriais podem ser úteis para triagem, nos casos suspeitos de PCAhs para diminuir a necessidade de ecocardiogramas, principalmente em locais de poucos recursos. Também cita que, nesses ambientes, espera-se uma sensibilidade de 85% para tal, sendo indicada a realização do ecocardiograma quando o BNP ou NT-pro-BNP atingisse ou superasse um ponto de corte previamente estabelecido. É preciso levar em consideração que a diminuição do número de ecocardiogramas pode ter um grande impacto nos custos de saúde, pois o custo de 1ecocardiograma pode ser até 10 vezes maior que o custo de um teste de BNP ou NT-pro-BNP, assim como também avalia (KULKARNI *et al.,* 2015).

A presença de um nível muito alto de BNP pode indicar avaliação ecocardiográfica, resultando em melhor identificação de PCAhs. Por outro lado, um BNP baixo pode não ser preciso o suficiente para evitar a ecocardiografia no recém-nascido com quadro clínico sugestivo de PCA ampla. Assim, a triagem com BNP pode resultar em aumento do número de recém-nascidos prematuros que recebem avaliação ecocardiográfica. No entanto, uma vez estabelecida a presença ou ausência de PCA e de outras formas de doença cardíaca congênita

sendo excluídas, o BNP pode evitar a necessidade de ecocardiografia repetida, também reduzindo o número total de ecocardiogramas e o custo dos cuidados (FLYNN *et al.,*2005).

2.7 PONTO DE CORTE DE BNP E ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

O ponto de corte ideal da concentração de BNP para a predição de intervenção no canal arterial foi de 550 pg/mL. Para um diâmetro do canal de 1,5mm, o BNP tem o melhor valor preditivo. A análise de regressão logística *stepwise*, levando em consideração idade gestacional, peso ao nascer, nível de BNP e razão AE/Ao, mostrou que BNP e razão AE/Ao foram variáveis independentes para a predição de intervenção do canal arterial, com valor preditivo positivo de 91% (CZERNIK *et al.,*2008),

Outro estudo, correspondente a (MINE *et al.,*2013), encontrou os seguintes valores com pontos de corte, sendo 250 pg/ml associado ao tratamento farmacológico e 2000 pg/ml para tratamento cirúrgico, com ligadura.

2.8 MOMENTO DA COLETA DO BNP

Muitos estudos relatam uma correlação significativa estatisticamente entre os níveis de BNP para predizer necessidade de tratamento, com resultados diferentes de acordo com a idade pós-natal. Com 2 dias de vida ou mais, apresentaram correlações significativas, mas não o encontraram naqueles com menos de 2 dias. Outra fonte dessa referência cita que, embora não tenham sido demonstradas correlações significativas às 12 e 24 horas após o nascimento, a tendência mostrou uma tendência positiva à medida que o tempo pós-natal aumentou (JEONG *et al.,*2016).

Prematuros com PCAhs no grupo da intervenção revelaram valores significativamente mais elevados de BNP no sangue em 24-48 e 48-72 h de idade do que aqueles em 0-24 h de idade pós-natal ($p = 0,033$, $p = 0,04$, respectivamente), enquanto não houve diferenças significativas entre os bebês de 0-24, 24-48 e 48-72 h de idade pós-natal no grupo sem intervenção (MINE *et al.,*2013).

3 JUSTIFICATIVA

Considerando a diversidade de métodos que podem auxiliar a predizer prognósticos e confirmar diagnósticos, o peptídeo natriurético tipo B (BNP) tem sido usado como biomarcador sérico de repercussão hemodinâmica das disfunções cardíacas. Seus níveis, quando elevados, podem indicar a necessidade de intervenção terapêutica em diversos cenários, assim como monitorar a resposta ao tratamento, quando proposto (ATTRIDGE *et al.,* 2008; HARRIS *et al.,*2018). A mensuração de níveis de BNP nos pacientes com PCA surge como uma ferramenta adicional na avaliação, em relação ao ecocardiograma, que pode não estar facilmente disponível, a depender dos recursos do centro onde o paciente é atendido. Trata-se de um método diagnóstico mais acessível, rápido, além de sensível e seguro, que tem sua utilidade crescente em pacientes pediátricos.

Como tem sido observado correlação positiva e significativa entre a concentração plasmática de BNP e o tamanho anatômico do canal arterial, parece ser um marcador confiável para auxiliar no manejo do prematuro, podendo ajudar a definir condutas e a preferir estratégias terapêuticas em detrimento de outras, sendo capaz de prevenir morbidades. Existe carência de dados na literatura acerca do papel desse peptídeo no canal arterial com repercussão hemodinâmica. Ainda, há a necessidade de se estabelecer a correlação do BNP com os achados ecocardiográficos nessa fase precoce da vida e também com a presença de consequências da repercussão sistêmica dessa condição.

O estudo tem relevância clínica para o manejo terapêutico precoce, ajudando a definir o momento de tratar essa condição e, dessa forma, também auxiliando a prevenir possíveis morbidades associadas, tais como sepse tardia, desenvolvimento de DBP, hemorragia peri-intraventricular (HPIV), leucomalácia periventricular (LPV), enterocolite necrosante, tempo de permanência hospitalar e óbito.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Estabelecer a dosagem do BNP como ferramenta auxiliar no diagnóstico precoce de PCA e na necessidade de tratamento para fechamento do canal arterial, em pacientes nascidos pré-termo,com idade gestacional abaixo de 33 semanas.

4.2 ESPECÍFICOS

a) Estabelecer um ponto de corte de BNP capaz de predizer a presença do canal arterial;
b) Estabelecer uma relação entre nível do BNP e achados hemodinâmicos do ecocardiograma nos primeiros 5 dias de vida;
c) Estabelecer uma relação entre nível do BNP e outros desfechos associados à PCA: sepse tardia, presença de DBP, HPIV, LPV, enterocolite necrosante e óbito.

5 METODOLOGIA

5.1DELINEAMENTO

Estudo de coorte prospectiva.

5.2 LOCAL

Este estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, na cidade de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul.

5.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra seguiu os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

a) critérios de inclusão: todos os pacientes nascidos com idade gestacional menor de 33 semanas;
b) critérios de exclusão: óbitos ocorridos nas primeiras 72 horas de vida, síndromes genéticas, malformações complexas e cardiopatias complexas.

5.3.1 Cálculo de amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir de estudo prévio com 42 sujeitos que avaliou a correlação entre os níveis séricos de BNP e os parâmetros ecocardiográficos em neonatos prematuros com PCA. Para o cálculo foi utilizado a ferramenta PSS Health versão online, considerando um nível de significância de 5%, poder de 80% e uma correlação esperada de 0,35. A amostra necessária foi de 61 sujeitos. Após incluir uma margem de 10% para perdas e recusas, o tamanho final da amostra foi ajustado para 68 indivíduos (JEONG *et al.*, 2016; BORGES *et al.*, 2021)

5.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

A coleta dos dados ocorreu no período de abril de 2023 a julho de 2024. Os pacientes foram acompanhados desde o seu nascimento até o momento da alta hospitalar.

5.4.1 BNP

Os recém-nascidos tiveram o BNP solicitado pelo pesquisador, com uma amostra, que foi coletada com até 120 horas de vida, por aspiração de cateter umbilical arterial ou por punção venosa periférica, em conjunto com outros exames de rotina da bioquímica solicitados pela equipe assistencial, não repercutindo em volume adicional de sangue, portanto, não agregando morbidade ao paciente. Conforme avaliação da equipe assistente da UTIN, achados clínicos e de exame físico puderam motivar a realização de ecocardiograma antes das primeiras 72 horas de vida, ou após, considerando período de protocolo de manuseio mínimo dos pacientes. Todos os exames realizados durante a internação hospitalar foram usados para análise dos dados.

O método de análise do BNP, mediante uma amostra de 0,1 mL, em tubo EDTA. foi o de imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (aparelho Alinity i BNP, Abbott Laboratórios do Brasil).Esse exame faz parte da rotina de avaliação dos prematuros com hipertensão pulmonar e cardiopatia do HCPA.

5.4.2 Ecocardiograma

O exame foi realizado de forma não cegada quanto às informações clínicas, pois faz parte da rotina de avaliação clínica dos neonatos em atendimento no Serviço de Neonatologia do HCPA. Foi executado por cardiologistas pediátricas experientes, que estavam cegadas para os resultados do BNP.

Os aparelhos utilizados foram Philips iE33 ou GE Healthcare LOGIQ 5, com transdutor setorial pediátrico, utilizando o Doppler bidimensional colorido

para avaliação dos fluxos e possível *shunt* nas estruturas analisadas. Foram obtidas as seguintes medidas: diâmetro do canal arterial, diâmetro do átrio esquerdo (AE), diâmetro da raiz da aorta (Ao), para obtenção da relação AE/Ao.

5.4.3 Critérios para intervenção na PCAhs

São amplamente aceitos os seguintes critérios para que seja indicado fechamento do canal arterial: necessidade de suporte ventilatório, menor diâmetro do canal maior que 2 mm, PCA com *shunt* da esquerda para a direita e relação átrio esquerdo/raiz da aorta (AE/Ao) igual ou maior que 1,5 mm. O protocolo da unidade estudada inclui avaliação de iniciar tratamento quando há comprovação de PCA no ecocardiograma e razão AE/Ao maior ou igual a 1,5mm, com sinais de repercussão hemodinâmica. O tratamento medicamentoso é realizado com Paracetamol endovenoso, na dose de 15mg/kg/dose, de 6 em 6 horas, por 5 a 7 dias, variando conforme decisão da equipe assistente mediante monitorização clínica e ecocardiográfica. Na falha de ciclos medicamentosos ou havendo contraindicação a esse tratamento, é avaliada a necessidade de intervenção cirúrgica. A decisão do momento de iniciar o tratamento para fechamento do canal arterial, assim como o método, porém, foi do professor responsável, em cuja equipe o paciente esteve sob cuidados, ou pelo médico neonatologista contratado da UTI Neonatal que assistiu o neonato.

5.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS

Foram obtidas as informações das seguintes variáveis:

a) dados pré-natais: idade materna, paridade, idade gestacional, tipagem sanguínea, comorbidades maternas, uso de drogas ilícitas, história de infecções gestacionais, colonização por *Streptococcus* do grupo B (SGB), uso de corticoide antenatal;
b) dados do nascimento: data e hora do nascimento, via de parto, tempo de ruptura das membranas amnióticas, intercorrências no parto, necessidade de reanimação em sala de parto, índice de Apgar;

c) dados do recém-nascido: sexo, cor, peso e medidas de nascimento, adequação para idade gestacional, avaliação da idade gestacional por Capurro ou Ballard;
d) dados da internação: uso de surfactante, óbito, suporte ventilatório, HPIV, LPV, ECN, DBP, presença de sepse neonatal, avaliações por Ecocardiograma, valores de BNP, diagnóstico de PCA, tratamento para fechamento do canal arterial, intercorrências durante internação.

As variáveis utilizadas são definidas conforme seguem:

a) DBP: classificada conforme a necessidade de uso de pressão positiva quando com 36 semanas de idade gestacional corrigida. Grau 1 – cateter nasal com ≤ 2L/min (baixo fluxo). Grau 2 – cateter nasal > 2L/min (alto fluxo) ou ventilação mecânica não invasiva (CPAP nasal, cânula nasal de alto fluxo, NIPPV). Grau 3 – ventilação mecânica;
b) ECN: diagnosticado com base nos sinais clínicos (aspiração gástrica ou vômito bilioso, distensão abdominal, presença de sangue nas fezes na ausência de fissura anal) confirmados pela presença radiográfica de um dos seguintes critérios: pneumatose intestinal,ar portal, ou pneumoperitônio;
c) HP: hipoxemia lábil e diferença de saturação pré e pós ductal maior de 5% em VM e pelo menos um achado ecocardiográfico como por exemplo a presença de Shunt D-E ou bidirecional, predominantemente a D no foramen ovale ou canal arterial ou a PAP estimada de 40 mmHg ou mais;
d) HPIV: classificada de acordo com Papile et. al. (PAPILE *et. al.* 1978);
e) PCAhs: diâmetro do canal arterial > 1,5 mm; razão AE/AO > 1,5;
f) sepse: qualquer infecção sistêmica documentada por hemocultura positiva, sendo precoce quando ocorre nas primeiras 72 horas de vida e tardia, se posterior a esse período (PROCIANOY *et al.,* 2020).

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o software IBM SPSS 27.0. As variáveis contínuas foram expressas com média e desvio-padrão, ou mediana e amplitude interquartílica, conforme distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram expressas na forma de número e porcentagem. A comparação de médias foi realizada pelo teste t-student para amostras independentes. Em caso de assimetria, o Teste de Mann-Whitney foi utilizado. A comparação de proporções foi realizada por meio do teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Foi utilizada a curva Receiver Operating Characteristic (ROC) em conjunto com a área sob a curva (AUC) para definir o melhor ponto de corte do BNP em que exista a presença do PCA e a necessidade de tratamento para fechamento do PCA. Para controlar fatores confundidores, foi usado modelo de regressão de Poisson com variância robusta multivariado. O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que a mesma apresentasse um valor $p<0,20$ na análise bivariada. O nível de significância estatística foi de 5% ($p<0,05$)

As informações foram todas transcritas para planilhas no Microsoft Excel 2016, a fim de compor o banco de dados deste estudo, para armazenar para registro das informações coletas, acompanhamento e análise das variáveis, bem como para possibilitar a construção de relatórios.

5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do HCPA, sob o número de registro CAAE 65825322.3.0000.5327. Os pacientes foram incluídos somente após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Apêndice A – pelos pais ou responsáveis legais.

Foram considerados os riscos de desconforto associados à punção para coleta sanguínea, quando necessário, apesar de a maioria dos exames ter a coleta obtida por cateter umbilical, e do BNP, objeto deste estudo, ter sido incluído nos exames laboratoriais realizados de rotina pela UTI neonatal do HCPA, nessa população. Considerou-se o risco mínimo de quebra de privacidade.

6 RESULTADOS: ARTIGO CIENTÍFICO

Este artigo será submetido à revista PLOS ONE, Essa revista está indexada nas principais bases de dados e tem fator de impacto de 2,9.

6.1 ARTIGO TRADUZIDO – VERSÃO EM PORTUGUÊS

Potencial do Peptídeo natriurético Tipo B (BNP) como um biomarcador para a detecção de alterações hemodinâmicas relevantes na Persistência do Canal Arterial em coorte de pré-termos abaixo de 33 semanas de idade gestacional.

Título resumido:BNP como Biomarcador da PCA em pré-termos

Autores: Carolina Real Cappellaro[1], Rita Silveira[2,4], Rafaela Saafeld[3], Fernanda Gandolfi[3], Renato S Procianoy[2]

Afiliações:

[1]Mestranda do Programa em Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

[2]Professor(a) Titular do Departamento de Pediatria e do Programa em Pós-graduação em Saúde da Criança de do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

[3]Acadêmica do curso de Medicina, bolsista de iniciação científica do PPGSCA.

[4] Preceptora da residência médica em Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Abstract: Introdução: O ecocardiograma é o método padrão para diagnóstico e avaliação da repercussão hemodinâmica da PCA; contudo, a variabilidade interobservador e a limitação da disponibilidade do exame despertam interesse no uso de biomarcadores como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) como marcador de PCA com repercussão. **Objetivo:** estabelecer o BNP como uma ferramenta auxiliar no diagnóstico precoce e na definição de condutas terapêuticas mais precisas e individualizadas. **Método:** coorte prospectiva de recém-nascidos com idade gestacional abaixo de 33 semanas, acompanhados de abril 2023 a julho 2024. A dosagem sérica de BNP foi realizada até 120 horas de vida e correlacionada aos achados ecocardiográficos realizados conforme protocolo clínico. Os cardiologistas pediátricos estavam cegados para os valores de BNP. Receiver Operating Characteristic (ROC) e AUC foram usadas para definir ponto de corte de BNP e regressão para controlar fatores confundidores. **Resultados:** Dentre os 68 pré-termos, 30 (44,2%) apresentaram PCA. Este grupo mostrou idade gestacional significativamente menor (27,4 ± 2,89 vs. 30,5 ± 2,43 semanas; p<0,001) e menor peso ao nascer (976,8 ± 462,2 g vs. 1452,4 ± 429,7 g; p<0,001), maiores taxas de displasia broncopulmonar (42,9% vs. 10,5%; p=0,006), sepse tardia (50% vs. 13,2%; p=0,002) e necessidade de ventilação mecânica (73,3% vs. 42,1%; p=0,020). Os níveis de BNP foram significativamente mais elevados no grupo com PCA (mediana: 135,9 pg/mL; P25–P75: 65,1–675,1) em comparação ao grupo sem PCA (mediana: 30,1 pg/mL; P25–P75: 17,8–53,0; p<0,001).**Conclusão:** Os achados sustentam o BNP como biomarcador promissor, sensível e específico, para identificação precoce da PCA com repercussão em neonatos prematuros, podendo ser considerado como ferramenta complementar ao ecocardiograma na estratificação de risco e definição de condutas terapêuticas individualizadas.

Palavras-chave: prematuridade, persistência do canal arterial, BNP, mortalidade, repercussão hemodinâmica, biomarcador**.**

Introdução

A Persistência do Canal Arterial (PCA) representa uma das principais complicações cardiovasculares em neonatos prematuros, especialmente naqueles com idade gestacional inferior a 28 semanas. A falha no fechamento fisiológico do canal arterial nas primeiras 72 horas de vida pode resultar em sobrecarga volumétrica pulmonar, hipertensão arterial pulmonar e hipoperfusão sistêmica, culminando em desfechos clínicos adversos, como insuficiência cardíaca congestiva, enterocolite necrosante e displasia broncopulmonar (DBP)[1-3]

O diagnóstico da PCA com repercussão hemodinâmica depende de um balanço de achados clínicos e ecocardiográficos, onde o ecocardiograma é considerado o padrão-ouro para sua confirmação e avaliação da gravidade[4]. A presença de um PCA hemodinamicamente significativo aumenta as velocidades diastólicas na imagem Doppler tecidual. Em recém-nascidos extremamente prematuros apresentaram maiores velocidades de e′ no VE e no septo, bem como uma relação maior de E/e′ do VE, quando comparados aos sem PCA com repercussão hemodinâmica[5]. Devido à complexidade fisiopatológica da PCA e às dificuldades no monitoramento hemodinâmico neonatal, há um crescente interesse na identificação de biomarcadores que auxiliem no seu diagnóstico e prognóstico. O peptídeo natriurético tipo B (BNP), um hormônio secretado pelos miócitos ventriculares em resposta à sobrecarga de volume ou pressão, tem se destacado como um indicador potencial de disfunção miocárdica em neonatos prematuros com PCA, especialmente em neonatos com idade gestacional inferior a 30 semanas e quando testados nos primeiros dias de vida[4-6].

No entanto, a variabilidade entre os estudos em termos de características do ensaio e características dos pacientes limita a generalização dos resultados entre diferentes centros[7], ainda que a BNP possa refletir a magnitude do impacto circulatório da PCA, fornecendo um método adicional para a estratificação de risco e o manejo clínico desses pacientes[8,9]. Diante desse contexto, a hipótese do presente estudo é que há uma correlação significativa entre os níveis séricos de BNP e os parâmetros ecocardiográficos em neonatos prematuros com PCA, possibilitando sua utilização como um biomarcador sensível e específico para a detecção de alterações hemodinâmicas relevantes. Assim, este estudo objetiva investigar essa correlação, buscando estabelecer o BNP como uma ferramenta

auxiliar no diagnóstico precoce e na definição de condutas terapêuticas mais precisas e individualizadas.

Métodos

Coorte prospectiva e de natureza observacional incluindo pré-termos nascidos com idade gestacional inferior a 33 semanas. Foram excluídos os óbitos ocorridos nas primeiras 72 horas de vida, assim como os recém-nascidos com síndromes genéticas, malformações complexas ou cardiopatias complexas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) institucional sob o número de registro CAAE 65825322.3.0000.5327. A inclusão dos pacientes ocorreu apenas após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pais ou responsáveis legais.

Coleta e Processamento de Dados

A coleta de dados ocorreu de forma consecutiva entre abril de 2023 e julho de 2024, com os pacientes sendo acompanhados desde o nascimento até o momento da alta hospitalar.

BNP - Peptídeo Natriurético tipo B

A dosagem do BNP foi realizada pelo pesquisador (CRC), em, no máximo, 120 horas após o nascimento, juntamente com outros exames bioquímicos solicitados pela equipe assistencial, de modo que não houve sangue retirado exclusivamente para pesquisa, evitando qualquer morbidade adicional aos pacientes. O método utilizado para a análise do BNP envolveu uma amostra de 0,1 mL em tubo EDTA, utilizando imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência, com o aparelho Alinity i BNP, da Abbott Laboratórios do Brasil. Este exame faz parte da rotina de avaliação de prematuros com suspeita de hipertensão pulmonar e cardiopatia na instituição.

Ecocardiograma

O exame ecocardiográfico foi realizado de forma não cegada quanto às informações clínicas, pois integra a rotina de avaliação clínica dos neonatos no serviço de Neonatologia, mas cegada ao valor da BNP. A realização de

ecocardiograma poderia ser indicada antes das primeiras 72 horas de vida a critério da equipe assistencial e conforme o protocolo de manejo da UTIN. O procedimento foi executado por cardiologistas pediátricos experientes. Utilizou-se equipamentos como Philips iE33 ou GE Healthcare LOGIQ 5, com transdutor setorial pediátrico, e Doppler bidimensional colorido para a avaliação de fluxos e possíveis shunts nas estruturas cardíacas. As medidas obtidas incluíram o diâmetro do canal arterial, do átrio esquerdo (AE) e da raiz da aorta (Ao), a fim de calcular a relação AE/Ao. A avaliação ecocardiográfica incluiu avaliação de hipoperfusão sistêmica e da circulação pulmonar; na avaliação do lado direito do coração, pode haver dilatação do ventrículo direito e da artéria pulmonar, especialmente se o fluxo pulmonar estiver excessivo[10].

Critérios para intervenção na PCA

A intervenção para fechamento do canal arterial foi de acordo com os critérios clínicos e ecocardiográficos da rotina assistencial; como a necessidade de suporte ventilatório, diâmetro do canal arterial superior a 2 mm, PCA com shunt da esquerda para a direita, e relação AE/Ao superior a 1,5 mm[2,5,11]. A decisão sobre o momento e a abordagem do tratamento foi tomada pelo médico responsável pela equipe ou pelo neonatologista da UTIN.

Variáveis Utilizadas

As variáveis analisadas no estudo incluíram tanto dados pré-natais quanto dados relacionados ao nascimento, à internação e ao acompanhamento dos recém-nascidos. As informações detalhadas a seguir foram coletadas:

• Dados Pré-natais: idade materna, paridade, idade gestacional, tipagem sanguínea, comorbidades maternas, uso de drogas ilícitas, história de infecções gestacionais, colonização por Streptococcus do grupo B (SGB) e uso de corticoide antenatal.

• Dados do Nascimento: data e hora do nascimento, via de parto, tempo de ruptura das membranas amnióticas, intercorrências no parto, necessidade de reanimação em sala de parto e índice de Apgar.

• Dados do Recém-Nascido: gênero, cor, peso e medidas ao nascimento, adequação para a idade gestacional, e avaliação da idade gestacional pelo método de Ballard.

• Dados da Internação: uso de surfactante, necessidade de suporte ventilatório, diagnóstico de hipertensão pulmonar caraterizado por hipoxemia lábil e diferença de saturação pré e pós ductal maior de 5% em VM e pelo menos um achado ecocardiográfico como por exemplo a presença de Shunt D-E ou bidirecional, predominantemente a D no foramen ovale ou canal arterial ou a PAP estimada de 40 mmHg ou mais[12,13]. Presença de Enterocolitenecrosante (ECN) foi definida por pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: aspiração gástrica ou vômito bilioso, distensão abdominal ou presença de sangue nas fezes (oculto ou visível, sem fissura anal) e pelo menos um dos seguintes achados radiográficos: pneumatose intestinal, gás hepatobiliar (gás portal) ou pneumoperitônio[14].A presença de sepse neonatal foi considerada quando com hemocultura ou cultura de líquor positivas acompanhada de sinais clínicos sugestivos[15]. Avaliações ecocardiográficas, níveis de BNP, diagnóstico de PCA, necessidade de tratamento para fechamento do canal arterial e intercorrências durante a internação, incluindo óbito foram dados obtidos de todos os pacientes.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software IBM SPSS versão 27.0. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão, ou mediana e intervalo interquartílico, conforme a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram descritas em números e porcentagens. A comparação entre médias foi feita pelo teste t-Student para amostras independentes. Quando os dados apresentaram assimetria, foi utilizado o teste de U Mann-Whitney. A comparação de proporções foi realizada com o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para definir o melhor ponto de corte do BNP, foi utilizada a curva ReceiverOperatingCharacteristic (ROC), juntamente com a área sob a curva (AUC). A regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para controlar fatores confundidores, com inclusão de variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise bivariada. O nível de significância aceito foi 5% ($p < 0,05$).

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado a partir de estudo prévio com 42 sujeitos que avaliou a correlação entre os níveis séricos de BNP e os parâmetros ecocardiográficos em neonatos prematuros com PCA. Para o cálculo foi utilizado a ferramenta PSS Health versão online, considerando um nível de significância de 5%, poder de 80% e uma correlação esperada de 0,35. A amostra necessária foi de 61 sujeitos. Após incluir uma margem de 10% para perdas e recusas, o tamanho final da amostra foi ajustado para 68 indivíduos[16,17]

Resultados

Foram analisados prospectivamente 68 pré-termos no período de abril de 2023 a julho de 2024, dos quais 30 (44,2%) apresentaram PCA confirmada por ecocardiograma, e 38 (55,8%) sem a presença de PCA. Os pré-termos com PCA apresentaram menor idade gestacional ao nascimento (27,4 ± 2,89 vs. 30,5 ± 2,43 semanas; p<0,001) e menor peso ao nascer (976,8 ± 462,2 vs. 1452,4 ± 429,7 g; p<0,001) em comparação ao grupo sem PCA. A administração de surfactante foi significativamente mais frequente no grupo com PCA (80% vs. 44,7%; p=0,007). Além disso, complicações como DBP (42,9% vs. 10,5%; p=0,006), sepse tardia (50% vs. 13,2%; p=0,002) e a necessidade de ventilação mecânica, esta última sendo 6,63 vezes mais frequente na presença de PCA, também foram significativamente mais prevalentes nesse grupo (tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas dos pré-termos de acordo com a presença de PCA

Características	**PCA(n=30)**	**Não PCA (n=38)**	**Valor*p***
Sexo masculino (n, %)	15 (50,0)	21 (55,3)	0,852
Idade Gestacional (mean +- sd)[a]	27,4 +- 2,89	30,5 +- 2,43	<0,001
Peso de nascimento (mean +- sd)[a]	976,8 +- 462,2	1452,4 +- 429,7	<0,001
PIG	20 (66,7)	27 (71,1)	0,901
Parto vaginal	10 (33,3)	11 (28,9)	0,901
APGAR 1º minuto - mediana (P25-P75)	4,5 (1,8 - 6,3)	5,0 (2,3 - 7,8)	0,294
APGAR 5º minuto - mediana (P25-P75)	8 (4 - 9)	8 (7 - 9)	0,141
Corticoide antenatal	24 (80,0)	28 (73,7)	0,748
Tempo de bolsa rota - mediana (P25-P75)	0 (0 - 38,5)	0 (0 - 5)	0,233
Pré-eclâmpsia	9 (30,0)	15 (40,5)	0,523
HAS materna	8 (26,7)	15 (40,5)	0,352
Uso de surfactante (n, %)[b]	24 (80,0)	17 (44,7)	0,007
Reanimação em sala de parto	28 (93,3)	30 (81,1)	0,172
HIPV	7 (23,3)	4 (10,5)	0,194
Leucomalácia	2 (6,7)	2 (5,3)	1,000
Enterocolite	4 (13,3)	1 (2,7)	0,165

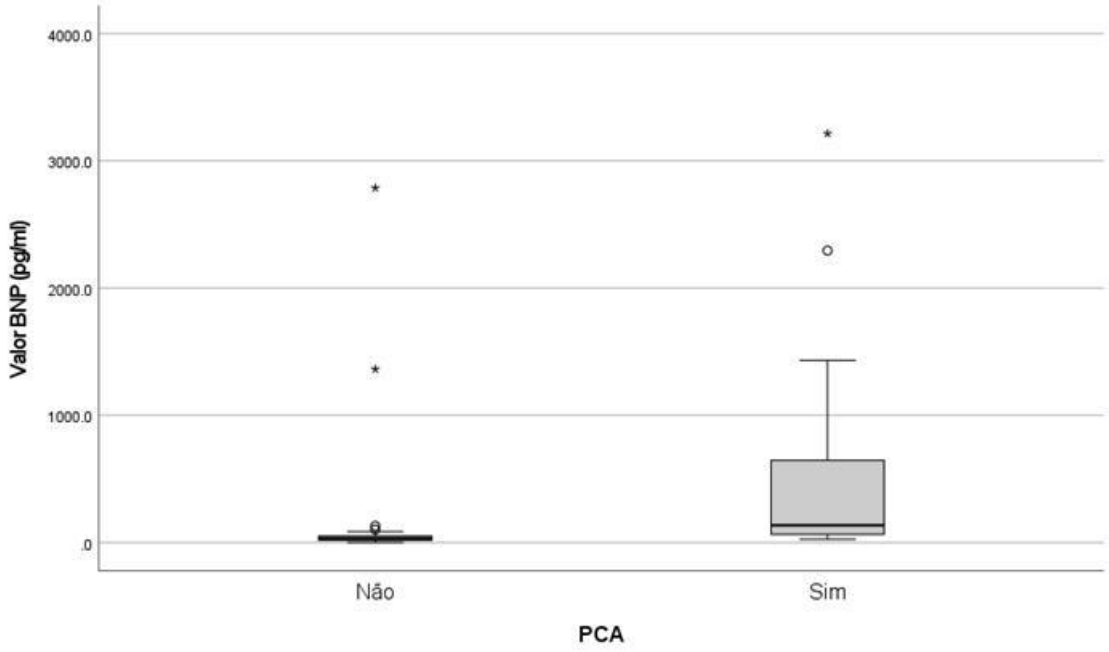
ROP	5 (17,9)	3 (7,9)	0,269
DBP[b]	12 (42,9)	4 (10,5)	0,006
Sepse tardia[b]	15 (50,0)	5 (13,2)	0,002
Ventilação mecânica[b]	22 (73,3)	16 (42,1)	0,020

Nota: [a]Teste T ; [b] Qui-quadrado.
Fonte: Elaboração própria (2024)

Em relação ao tratamento da PCA, 5 recém-nascidos (16,6%) não receberam intervenção, 21 (70%) foram submetidos à terapêutica medicamentosa com paracetamol intravenoso, e 4 (13,3%) necessitaram de fechamento cirúrgico.

Os níveis plasmáticos de BNP foram significativamente mais elevados nos prematuros com PCA [mediana: 135,9 pg/mL; intervalo interquartil (P25–P75): 65,1–675,1] em comparação aos sem PCA [mediana: 30,1 pg/mL; P25–P75: 17,8–53,0; p < 0,001] (Figura 1). A dosagem de BNP foi realizada, em média, 89,1 ± 21,7 horas após o nascimento. Não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de coleta entre os grupos, indicando que o momento da dosagem não influenciou os níveis séricos de BNP.

Figura 3 – Níveis de BNP como biomarcador da presença de Persistência do Canal Arterial



Nota: Teste U Mann-Whitney
Fonte: Elaboração própria (2024)

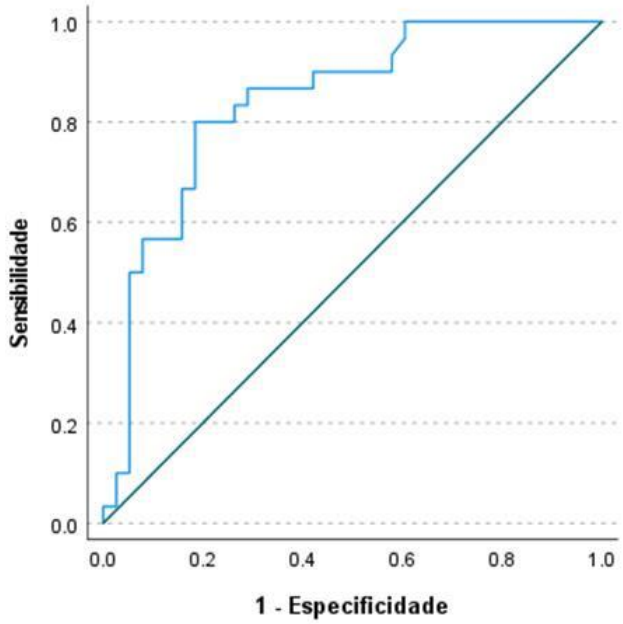
Os prematuros que necessitaram de tratamento para o fechamento do PCA apresentaram um risco significativamente maior de óbito, com uma chance 12,49 vezes maior em comparação aos pacientes que não necessitaram de tratamento. Além disso, pré-termos com níveis elevados de BNP (≥136 pg/ml) mostraram um risco aumentado de óbito, destacando o valor do BNP como marcador prognóstico (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas dos pré-termo de acordo com o desfecho de mortalidade

Características	**Óbito (n=8)**	**Não óbito (n=60)**	**Valor*p***
Sexo masculino (n, %)	3 (37,5)	32 (53,3)	0,471
Idade Gestacional (média ± dp)[a]	25,9 ± 3,1	29,5 ± 2,8	0,001
Peso de nascimento (média ± dp)[a]	788,8 ± 487,9	1325,7 ± 530,1	0,008
PIG	3 (37,5)	17 (28,3)	0,685
Parto vaginal	4 (50,0)	17 (28,3)	0,240
APGAR 1º minuto - mediana (P25-P75)[b]	1 (0-4,5)	5 (2,8-8)	0,002
APGAR 5º minuto - mediana (P25-P75)[b]	4 (2-8,5)	8 (7-9)	0,018
Corticoide antenatal	6 (75,0)	45 (75,0)	1,000
Tempo de bolsa rota - mediana (P25-P75)[b]	5,8 (0-234)	0 (0-5)	0,085
Pré-eclâmpsia	1 (12,5)	22 (37,3)	0,247
HAS materna	1 (12,5)	21 (35,6)	0,256
Uso de surfactante (n, %)	7 (87,5)	33 (55,0)	0,128
Reanimação em sala de parto	8 (100)	50 (84,7)	0,585
HIPV	2 (25,0)	10 (16,7)	0,624
Leucomalácia	1 (12,5)	3 (5,0)	0,401
Enterocolite[c]	3 (37,5)	2 (3,4)	0,010
ROP	0 (0,0)	8 (13,3)	1,000
DBP	1 (16,7)	14 (23,3)	1,000
Sepse tardia	2 (25,0)	18 (30,0)	1,000
Ventilação mecânica	4 (50,0)	34 (56,7)	0,724
BNP > 62 pg/ml[c]	7 (87,5)	24 (40,0)	0,019
BNP > 136 pg/ml[c]	6 (75,0)	11 (18,3)	0,002

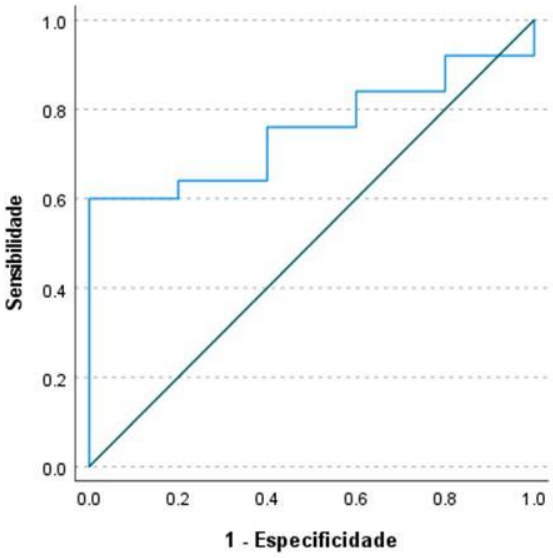
Nota: [a]Test t; [b] Test U Mann-Whitney; [c] Qui-quadrado
Fonte: Elaboraçãoprópria (2024)

Figura 4–Curva ROC para BNP e predição de Persistência do Canal Arterial



A análise da curva ROC (Figura 4) indicou que o BNP é um bom preditor para a presença de PCA, com uma área sob a curva (AUC) de 0,84 (IC 95%: 0,74-0,94). O ponto de corte ótimo foi de 62 pg/ml, apresentando sensibilidade de 80%, especificidade de 81,6%, e acurácia de 80,9% (figura 2). Após ajuste para variáveis clínicas, o BNP ≥ 62 pg/ml permaneceu associado ao diagnóstico de PCA (RR=4,22; IC 95%: 1,69-10,5; p=0,002).

Figura 5 – Curva ROC para predizer necessidade de tratamento para PCA conforme valores de BNP



A análise da curva ROC (Figura 5) demonstrou uma acurácia moderada dos níveis de BNP na discriminação de recém-nascidos que requereram tratamento do PCA, com uma área sob a curva (AUC) de 0,75 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,58–0,93). O ponto de corte identificado foi de 136 pg/ml, apresentando sensibilidade de 60% e especificidade de 100% (Figura 3). Nessa estratificação, o risco relativo (RR) para necessidade de tratamento foi de 1,50 (IC 95%: 1,05–2,15; p = 0,026). Entretanto, após ajuste multivariado para potenciais fatores de confusão, incluindo pressão arterial diastólica, ocorrência de sepse tardia e necessidade de ventilação mecânica, a associação entre BNP >136 pg/ml e necessidade de tratamento não se manteve estatisticamente significativa (RR ajustado = 1,21; IC 95%: 0,95–1,54; p = 0,121), possivelmente em decorrência do número reduzido de pacientes que não receberam intervenção terapêutica (n = 5).

Tabela 3 - Fatores independentemente associados à mortalidade

Características	Risco Relativo	IC 95%	Valor *p*
APGAR 5º minuto - mediana (P25-P75)	0,76	0,58 - 0,98	0,034
Enterocolite	4,30	1,81 - 10,2	<0,001
BNP > 136 pg/ml	5,42	1,55 - 18,9	0,008
Idade Gestacional (média ± dp)	0,88	0,55 - 1,38	0,571
Peso de nascimento (média ± dp)	1,00	0,99 - 1,00	0,885
Tempo de bolsa rota - mediana (P25-P75)	0,99	0,99 - 1,00	0,450
Uso de surfactante (n, %)	2,10	0,25 - 17,5	0,492
BNP > 62 pg/ml	4,67	0,65 - 33,5	0,125

Nota: Regressão de Poisson multivariada
Fonte: Elaboração própria (2024)

A análise multivariada por regressão de Poisson identificou que níveis de BNP superiores a 136 pg/ml foram associados a um aumento significativo no risco de óbito. Da mesma forma, a presença de enterocolite necrosante foi fortemente associada à mortalidade, com um aumento de aproximadamente 330% no risco de óbito. Adicionalmente, escore de Apgar no 5º minuto demonstrou uma associação inversa com o desfecho, sendo considerado um fator protetor: para cada ponto adicional no APGAR no 5º minuto, observou-se uma redução de 24% no risco de óbito. As demais variáveis analisadas, incluindo idade gestacional, peso ao nascimento, tempo de bolsa rota, uso de surfactante e níveis de BNP > 62 pg/ml, não apresentaram associação estatisticamente significativa com a mortalidade (Tabela 3).

Discussão

Neste estudo, o peptídeo natriurético tipo B (BNP) demonstrou ser um marcador promissor na identificação precoce do PCA em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso. A associação entre níveis elevados de BNP e a presença de PCA, confirmada por ecocardiograma, reforça sua utilidade como indicador hemodinâmico de sobrecarga de volume. A análise de acurácia diagnóstica evidenciou um desempenho satisfatório do BNP na discriminação de neonatos com PCA, sugerindo que sua dosagem, especialmente nas primeiras 48 horas de vida, pode orientar a suspeita clínica de forma eficaz e precoce. Além disso, o BNP mostrou-se relevante não apenas na detecção da presença do PCA, mas também como potencial preditor da necessidade de intervenção terapêutica e da ocorrência de desfechos adversos, como a mortalidade. Esses achados indicam que a utilização do BNP pode ser particularmente útil em UTIs Neonatais com acesso restrito à ecocardiografia, servindo como ferramenta de triagem inicial para priorizar avaliações cardiológicas e apoiar decisões clínicas fundamentadas.

O momento da dosagem sérica de BNP é um fator crítico a ser considerado em sua interpretação clínica. Estudos prévios indicam que, nas primeiras 12 a 24 horas de vida, os níveis de BNP apresentam capacidade limitada para predizer a presença de PCA hemodinamicamente significativo, conforme os critérios ecocardiográficos convencionais, como diâmetro ductal ≥ 1,5 mm e presença de fluxo diastólico reverso na aorta descendente. Esse desempenho reduzido nas primeiras horas pode ser explicado pelo baixo grau de shunt observável durante o período de transição pós-natal, resultando em níveis ainda não suficientemente elevados do biomarcador[18]. De forma semelhante, Lee JH et al., em uma análise retrospectiva envolvendo 73 recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer não encontraram associação significativa entre os níveis de BNP nas primeiras 12 horas de vida e a presença de PCA[19]. Dosagens seriadas de BNP nos primeiros cinco dias de vida demonstraram maior acurácia diagnóstica para PCA, especialmente entre 24 e 96 horas de vida. Nesse intervalo, os níveis séricos de BNP foram significativamente mais elevados em neonatos com PCA. Além disso, valores superiores a 2000 pg/mL mostraram-se preditores de necessidade ligadura cirúrgica do canal arterial[20]. Esses achados sugerem que a interpretação

dos níveis de BNP deve considerar a idade pós-natal e o estado hemodinâmico do recém-nascido, sendo mais informativa após as primeiras 24 horas de vida.

Holmström*et al.* investigaram a relação entre peptídeos natriuréticos circulantes e o impacto hemodinâmico da PCA em prematuros, incluiram 55 prematuros com idade gestacional média de 27,2 semanas e peso médio ao nascer de 933 gramas. Os achados revelaram que os níveis de BNP aumentaram proporcionalmente com o tamanho do shunt da PCA, respondendo por aproximadamente 47% da variação nos níveis plasmáticos de BNP. Este estudo foi dos primeiros a ressaltar o potencial do BNP como um marcador que reflete a significância hemodinâmica da PCA[8]. Estudos subsequentes permitiram a revisão sistemática de Kulkarni*et al.* que avaliou a acurácia diagnóstica do BNP e do NT-proBNP na detecção da PCA hemodinamicamente significativa em pré-termos. A análise incluiu dez estudos sobre BNP e onze sobre NT-proBNP, revelando que o BNP apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 92%, enquanto o NT-proBNP demonstrou sensibilidade de 90% e especificidade de 84%[7]. Esses resultados indicam que ambos os biomarcadores são ferramentas confiáveis para o diagnóstico de PCA com repercussão hemodinâmica em pré-termos.No entanto, a revisão também destacou que os pontos de corte para detecção da PCA variam amplamente entre os estudos, o que pode estar relacionado às diferentes populações analisadas e às variações nos critérios utilizados para definir a PCA hemodinamicamente significativa. Esse achado reforça a importância de estudos voltados para populações específicas, como a hispano-americana, e com uma definição precisa do que se considera uma PCA hemodinamicamente significativa — aspecto central do no nosso estudo.

Estudos prévios correlacionaram os níveis de BNP e NT-proBNP com o tamanho do PCA em diversas condições, inclusive especificamente em pré-termos e ambos os biomarcadores apresentaram correlação significativa e semelhante com o diâmetro do PCA[21-23]. Uma vez que ambos BNP e NT-proBNP são igualmente úteis para avaliar a magnitude do PCA, optamos pela dosagem de BNP para redução de custos e de volume de coleta de sangue.

Ao avaliarmos a necessidade de tratamento para PCA, identificamos um ponto de corte do BNP de 136 pg/mL, com sensibilidade de 60% e especificidade de 100%. Embora o valor de BNP tenha se mostrado um bom preditor para a

presença de PCA, ele não se manteve como um preditor significativo para a necessidade de tratamento após ajuste para variáveis clínicas. A falta de associação persistente após o ajuste pode ser atribuída ao pequeno número de pacientes que não receberam tratamento, o que limita a análise conclusiva sobre este aspecto. Estudo prévio com apenas cinco pré-termos tratados tardiamente com paracetamol demonstrou redução nos níveis de BNP após o tratamento sugerindo possível utilidade do biomarcador no monitoramento terapêutico [24]. No entanto, uma limitação do nosso estudo é a validação desse biomarcador em contexto de outras terapias farmacológicas, como indometacina e ibuprofeno, já que todos os pacientes com PCA elegíveis para tratamento receberam exclusivamente paracetamol intravenoso. Por outro lado, destaca-se a importância da validação local dos ensaios de BNP e NT-proBNP, considerando as especificidades populacionais e os desfechos clínicos em países de baixa e média renda, como o Brasil[6,7.]

A análise de desfechos adversos, como o óbito, revelou que os níveis de BNP acima de 136 pg/ml foram independentemente associados a um risco cinco vezes maior de mortalidade, confirmando a importância do BNP como marcador prognóstico em pré-termos com PCA hemodinamicamente significativo. Além disso, outros fatores como a presença de enterocolitenecrosante também se mostraram cruciais, com um aumento de 330% no risco de óbito associado a essa condição. Revisão da Cochrane que analisou 16 revisões sistemáticas, envolvendo 138 ensaios clínicos randomizados e mais de 11 mil prematuros, avaliou intervenções para prevenção e tratamento do PCA, como a indometacina profilática que reduziu a necessidade de fechamento cirúrgico, mas sem efeito significativo na redução do risco de óbito ou de atraso no neurodesenvolvimento moderado/grave[25].

A presença de comorbidades como displasia broncopulmonar (DBP) e sepse tardia foi significativamente maior entre os pré-termos com PCA, reforçando a associação entre essa PCA e complicações pulmonares e infecciosas em recém-nascidos pré-termo. A literatura descreve de forma consistente a contribuição da PCA para a sobrecarga circulatória pulmonar, a resposta inflamatória nas vias aéreas e o aumento do risco de morbidades respiratórias nessa população vulnerável[26]. Neste estudo, observou-se que 73,3%

dos prematuros com PCA necessitaram de ventilação mecânica, evidenciando a gravidade do quadro clínico de nossa amostra. Estudos prévios sugerem que o fechamento precoce do canal arterial pode reduzir a incidência e a gravidade da DBP, especialmente entre pacientes que já se encontram sob ventilação. A manutenção da PCA, particularmente de grau moderado a grave, é um fator de risco estabelecido para o desenvolvimento e agravamento da DBP associada à hipertensão pulmonar (HP), o que destaca a importância do seu monitoramento e manejo adequados na nossa população[27,28].

Adicionalmente, os achados apontam para o potencial do BNP como biomarcador útil no diagnóstico precoce e no prognóstico da PCA em recém-nascidos de muito baixo peso, podendo também auxiliar na predição de desfechos clínicos adversos, como a necessidade de tratamento ou risco de óbito por PCA. O BNP fornece uma medida não invasiva do impacto hemodinâmico da PCA, podendo contribuir na tomada de decisão terapêutica, especialmente em unidades neonatais com recursos limitados.

Conclusão

Este estudo reforça o valor do BNP como ferramenta auxiliar no diagnóstico e no manejo da PCA em prematuros, permitindo uma avaliação hemodinâmica objetiva e não invasiva. A associação entre PCA, necessidade de ventilação mecânica, DBP e sepse tardia ressalta a importância da detecção precoce e da intervenção oportuna para melhorar os desfechos clínicos. No entanto, são necessários estudos adicionais, com maior número de pacientes e comparações entre diferentes abordagens terapêuticas, para validar o uso do BNP como guia na decisão de tratamento em pré-termos de muito baixo peso ao nascer.

Referências

1. ARJAANS, S. *et al*. Clinical Significance of Early Pulmonary Hypertension in Preterm Infants. **Journal of Pediatrics**, v. 251, p. 74-81.e3, 2022.doi: 10.1016/j.jpeds.2022.07.039.

2. BORGES, R. B. *et al*. Power andSampleSize for Health Researchers: Uma Ferramenta Para cálculo De Tamanho Amostral E Poder Do Teste Voltado a Pesquisadores Da área Da Saúde. **Clinical and Biomedical Research**, v. 40, 2021.

3. CZERNIK, C. *et al.* B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. **Pediatric Research**, v. 64, p. 286–90, 2008.

4. EL-KHUFFASH, A.; MOLLOY, E. The Use of N-Terminal-Pro-BNP in Preterm Infants.**International Journal of Pediatrics**, v. 2009, p. 175216, 2009.doi: 10.1155/2009/175216.

5. EL-KHUFFASH, A. F. *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 92, n. 5, p. F421-2, 2007.doi: 10.1136/adc.2007.119701.

6. GENTLE, S. J. *et al.* Patent DuctusArteriosus and Development of Bronchopulmonary Dysplasia-associated Pulmonary Hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 207, n. 7, p. 921-8, 2023.doi: 10.1164/rccm.202203-0570OC.

7. GOKULAKRISHNAN, G. *et al.* Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide for the diagnosis of haemodynamically significant patent ductusarteriosus in preterm neonates. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 12, n. 12, p. CD013129, 2022.doi: 10.1002/14651858.CD013129.pub2.

8. HAMRICK, S. E. G. *et al*. Patent DuctusArteriosus of the Preterm Infant. **Pediatrics**, v. 146, n. 5, p. e20201209, 2020.doi: 10.1542/peds.2020-1209.

9. HEUCHAN, A. M.; CLYMAN, R. I. Managing the patent ductusarteriosus: current treatment options. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and**

Neonatal Edition, v. 99, n. 5, p. F431-6, 2014.doi: 10.1136/archdischild-2014-306176.

10. HOLMSTRÖM, H.; HALL, C.; THAULOW, E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductusarteriosus in preterm infants. **ActaPaediatrica**, v. 90, n. 2, p. 184-91, 2001.doi: 10.1080/080352501300049406.

11. HUNDSCHEID, T. *et al.* Understanding the pathobiology in patent ductusarteriosus in prematurity-beyond prostaglandins and oxygen. **Pediatric Research**, v. 86, n. 1, p. 28-38, 2019.doi: 10.1038/s41390-019-0387-7.

12. JEONG, H. A. *et al.* Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductusarteriosus. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 59, n. 4, p. 183-9, 2016.doi: 10.3345/kjp.2016.59.4.183.

13. KING, R. *et al*. Late acetaminophen therapy for patent ductusarteriosus in the preterm neonate. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 25, p. 507–13, 2020.doi: 10.5863/1551-6776-25.6.507.

14. KÖNIG, K. *et al*. B-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides are equally useful in assessing patent ductusarteriosus in very preterm infants. **ActaPaediatrica**, v. 104, n. 4, p. e139-42, 2015. doi: 10.1111/apa.12892.

15. KULKARNI, M. et al. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. **Pediatrics**, v. 135, n. 2, p. e510-25, 2015. doi: 10.1542/peds.2014-1995.

16. LEE, J. H. *et al*. Can early B-type natriuretic peptide assays predict symptomatic patent ductusarteriosus in extremely low birth weight infants? **Neonatology**, v. 103, n. 2, p. 118-22, 2013.doi: 10.1159/000343034.

17. MINE, K. *et al*. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductusarteriosus in premature infants. **ActaPaediatrica**, v. 102, n. 8, p. e347-52, 2013. doi: 10.1111/apa.12273.

18. MITRA, S. *et al*. Procedural closure of the patent ductusarteriosus in preterm infants: a clinical practice guideline. **Journal of Perinatology**, v. 44, n. 10, p. 1402-8, 2024.doi: 10.1038/s41372-024-02052-9.

19. MITRA, S. *et al*. Interventions for patent ductusarteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, p. CD013588, 2023.doi: 10.1002/14651858.CD013588.pub2.

20. MIRZA, H. *et al*. Pulmonary Vascular Phenotypes of Prematurity: The Path to Precision Medicine. **Journal of Pediatrics**, v. 259, p. 113444, 2023.doi: 10.1016/j.jpeds.2023.113444.

21. NAWAYTOU, H.; HILLS, N. K.; CLYMAN, R. I. Patent ductusarteriosus and the risk of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. **Pediatric Research**, v. 94, n. 2, p. 547-54, 2023.doi: 10.1038/s41390-023-02522-4.

22. PATEL, R. M. *et al*. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. **Pediatric Research**, v. 88, Suppl 1, p. 10-5, 2020.doi: 10.1038/s41390-020-1074-4.

23. PRESCOTT, S.; KEIM-MALPASS, J. Patent DuctusArteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. **Advances in Neonatal Care**, v. 17, n. 1, p. 10-8, 2017.doi: 10.1097/ANC.0000000000000340.

24. PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. The challenges of neonatal sepsis management.**Journal de Pediatria (Rio J.)**, v. 96, Suppl1, p. 80-6, 2020. doi: 10.1016/j.jped.2019.10.004.

25. SCHWARZ, C. E. *et al*. Repeatability of echocardiographic parameters to evaluate the hemodynamic relevance of patent ductusarteriosus in preterm infants: a prospective observational study. **BMC Pediatrics**, v. 16, p. 18, 2016.doi: 10.1186/s12887-016-0552-7.

26. VAN LAERE, D. *et al*. Application of NPE in the assessment of a patent ductusarteriosus.**Pediatric Research**, v. 84, Suppl 1, p. 46-56, 2018.doi: 10.1038/s41390-018-0077-x.

27. VILLAMOR, E. *et al.* Patent DuctusArteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension: A Bayesian Meta-Analysis. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 11, p. e2345299, 2023. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.45299.

28. XIE, H. *et al.* Application of B-Type Natriuretic Peptide in Neonatal Diseases. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 767173, 2021. doi: 10.3389/fped.2021.767173.

6.2 ARTIGO ORIGINAL – VERSÃO EM INGLÊS

Utility of BNP in the Evaluation of Patent DuctusArteriosus in Premature Neonates

Carolina R Cappellaro, MD ORCID 0000-0002-4443-4914
Rita C Silveira, MD, PhD ORCID 0000-0002-2982-2652
Rafaela M Saalfeld, MS ORCID 0009-0008-0157-0300
Fernanda E Gandolfi, MS ORCID 0009-0005-9400-5287
Renato S Procianoy, MD, PhD ORCID 0000-0001-8297-4164
FromDepartmentofPediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, NewbornSection, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondingauthor:
Renato S Procianoy, MD. PhD
Rua Silva Jardim 1155 # 701
Porto Alegre, RS 90450-071
Brazil
Phone: +55-51-999826976
e-mail: rprocianoy@gmail.com

Abstract: Background: Patent ductu sarteriosus (PDA) is a frequent complication in very preterm infants, contributing to pulmonary over circulation and systemic hypoperfusion. While echocardiography remains the gold standard for diagnosis, its limited availability in some settings highlights the need for complementary tools. Objective: To assess the diagnostic and prognostic utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in detecting hemodynamically significant PDA and predicting outcomes in very preterm neonates. **Methods:** In a prospective cohort of preterm infants (<33 weeks gestation), BNP levels were measured within the first 120 hours of life, alongside clinical and echocardiographic evaluation. Outcomes included PDA diagnosis, therapeutic intervention, and in-hospital complications. **Results:** Of 68 infants, 30 (44.2%) had PDA. BNP levels were significantly higher in the PDA group (median 135.9 pg/mL vs. 30.1 pg/mL; p<0.001). A cutoff of 62 pg/mL achieved 80% sensitivity and 81.6% specificity for PDA diagnosis (AUC=0.84). While BNP ≥136 pg/mL was associated with increased likelihood of treatment, the association was not significant after adjustment. However, elevated BNP independently predicted mortality (adjusted RR >5), along with necrotizing enterocolitis. **Conclusion:** BNP is a valuable non-invasive biomarker for early identification of PDA and risk stratification in very preterm infants. It may aid clinical decision-making in resource-limited settings and serve as a screening tool to prioritize echocardiographic evaluation.

Keywords: Patent ductusarteriosus, BNP, preterm infants, echocardiography, neonatal outcomes, biomarker.

Introduction

Patent DuctusArteriosus (PDA) represents one of the main cardiovascular complications in premature neonates, especially those with gestational age less than 28 weeks. The failure of physiological closure of the ductusarteriosus in the first 72 hours of life can result in pulmonary volumetric overload, pulmonary arterial hypertension, and systemic hypoperfusion, culminating in adverse clinical outcomes such as congestive heart failure, necrotizing enterocolitis, and bronchopulmonary dysplasia (BPD)[1-3].

The diagnosis of hemodynamically significant PDA depends on a balance of clinical and echocardiographic findings, where echocardiography is considered the gold standard for confirmation and severity assessment4. The presence of a hemodynamically significant PDA increases diastolic velocities in tissue Doppler imaging. Extremely premature newborns presented higher e′ velocities in the LV and septum, as well as a higher E/e′ ratio of the LV, when compared to those without hemodynamically significant PDA5. Due to the pathophysiological complexity of PDA and difficulties in neonatal hemodynamic monitoring, there is growing interest in identifying biomarkers that aid in its diagnosis and prognosis. B-type natriuretic peptide (BNP), a hormone secreted by ventricular myocytes in response to volume or pressure overload, has emerged as a potential indicator of myocardial dysfunction in premature neonates with PDA, especially in neonates with gestational age less than 30 weeks and when tested in the first days of life [4-6].

However, variability among studies in terms of assay characteristics and patient characteristics limits the generalization of results across different centers [7], even though BNP may reflect the magnitude of the circulatory impact of PDA, providing an additional method for risk stratification and clinical management of these patients [8,9]. In this context, the hypothesis of the present study is that there is a significant correlation between serum BNP levels and echocardiographic parameters in premature neonates with PDA, enabling its use as a sensitive and specific biomarker for the detection of relevant hemodynamic alterations. Thus, this study aims to investigate this correlation, seeking to establish BNP as an auxiliary tool in early diagnosis and in defining more precise and individualized therapeutic approaches.

Methods

Prospective and observational cohort including preterm infants born with gestational age less than 33 weeks. Deaths occurring in the first 72 hours of life were excluded, as well as newborns with genetic syndromes, complex malformations, or complex heart diseases. The study was approved by the Institutional Research Ethics Committee with Human Beings (CEP) under registration number CAAE 65825322.3.0000.5327. Patient inclusion occurred only

after the signing the written Free and Informed Consent Form (FICF) by parents or legal guardians.

Data Collection and Processing

Data collection occurred consecutively between April 2023 and July 2024, with patients being followed from birth until hospital discharge.

BNP - B-type Natriuretic Peptide

BNP measurement was performed by the researcher (CRC), within a maximum of 120 hours after birth, along with other biochemical tests requested by the care team, so that no blood was withdrawn exclusively for research, avoiding any additional morbidity to patients. The method used for BNP analysis involved a 0.1 mL sample in an EDTA tube, using chemiluminescentmicroparticle immunoassay with the Alinity i BNP apparatus from Abbott Laboratories of Brazil. This examination is part of the routine evaluation of premature infants with suspected pulmonary hypertension and heart disease in the institution.

Echocardiogram

The echocardiographic examination was performed in a non-blinded manner regarding clinical information, as it integrates the routine clinical evaluation of neonates in the Neonatology service, but blinded to the BNP value. Echocardiography could be indicated before the first 72 hours of life at the discretion of the care team and according to the NICU management protocol. The procedure was performed by experienced pediatric cardiologists. Equipment such as Philips iE33 or GE Healthcare LOGIQ 5 was used, with a pediatric sector transducer, and color bidimensional Doppler for flow evaluation and possible shunts in cardiac structures. Measurements obtained included the diameter of the ductusarteriosus, left atrium (LA), and aortic root (Ao), in order to calculate the LA/Ao ratio. The echocardiographic evaluation included assessment of systemic hypoperfusion and pulmonary circulation; in the evaluation of the right side of the heart, there may be dilation of the right ventricle and pulmonary artery, especially if pulmonary flow is excessive [10].

Criteria for PDA Intervention

Intervention for ductusarteriosus closure was according to clinical and echocardiographic criteria of routine care; such as the need for ventilatory support, ductusarteriosus diameter greater than 2 mm, PDA with left-to-right shunt, and LA/Ao ratio greater than 1.5 mm[2,5,11]. The decision on the timing and approach of treatment was made by the physician responsible for the team or by the NICU neonatologist.

Variables Used

The variables analyzed in the study included both prenatal data and data related to birth, hospitalization, and follow-up of newborns. The detailed information collected was as follows:

Prenatal Data: maternal age, parity, gestational age, blood typing, maternal comorbidities, illicit drug use, history of gestational infections, Group B Streptococcus (GBS) colonization, and antenatal corticosteroid use.

Birth Data: date and time of birth, delivery route, time of rupture of amniotic membranes, complications during delivery, need for resuscitation in the delivery room, and Apgar score.

Newborn Data: gender, color, birth weight and measurements, adequacy for gestational age, and assessment of gestational age by the Ballard method.

Hospitalization Data: surfactant use, need for ventilatory support, diagnosis of pulmonary hypertension characterized by labile hypoxemia and pre and post ductal saturation difference greater than 5% on mechanical ventilation and at least one echocardiographic finding such as the presence of R-L or bidirectional, predominantly R shunt in the foramen ovale or ductusarteriosus or estimated PAP of 40 mmHg or [12,13]. Presence of necrotizing enterocolitis (NEC) was defined by at least one of the following clinical signs: gastric aspiration or bilious vomiting, abdominal distension, or presence of blood in stool (occult or visible, without anal fissure) and at least one of the following radiographic findings: intestinal pneumatosis, hepatobiliary gas (portal gas), or pneumoperitoneum [14]. The presence of neonatal sepsis was considered when with positive blood culture or cerebrospinal fluid culture accompanied by suggestive clinical signs [15]. Echocardiographic evaluations, BNP levels, PDA diagnosis, need for treatment for

ductusarteriosus closure, and complications during hospitalization, including death, were data obtained from all patients.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS software version 27.0. Continuous variables were presented as mean and standard deviation, or median and interquartile range, according to the distribution of data. Categorical variables were described in numbers and percentages. Comparison between means was done by Student's t-test for independent samples. When data showed asymmetry, the Mann-Whitney U test was used. Comparison of proportions was performed with the Chi-square test or Fisher's exact test. To define the best cutoff point for BNP, the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was used, along with the area under the curve (AUC). Poisson regression with robust variance was used to control for confounding factors, with inclusion of variables that presented $p < 0.20$ in the bivariate analysis. The accepted significance level was 5% ($p < 0.05$).

The sample size calculation was performed based on a previous study with 42 subjects that evaluated the correlation between serum BNP levels and echocardiographic parameters in premature neonates with PDA. The online version of PSS Health tool was used for the calculation, considering a significance level of 5%, power of 80%, and an expected correlation of 0.35. The necessary sample was 61 subjects. After including a 10% margin for losses and refusals, the final sample size was adjusted to 68 individuals [16,17].

Results

A total of 68 preterm infants were prospectively analyzed from April 2023 to July 2024, of which 30 (44.2%) presented PDA confirmed by echocardiogram, and 38 (55.8%) without the presence of PDA. Preterm infants with PDA had lower gestational age at birth (27.4 ± 2.89 vs. 30.5 ± 2.43 weeks; $p<0.001$) and lower birth weight (976.8 ± 462.2 vs. 1452.4 ± 429.7 g; $p<0.001$) compared to the group without PDA. Surfactant administration was significantly more frequent in the group with PDA (80% vs. 44.7%; $p=0.007$). Additionally, complications such as BPD (42.9% vs. 10.5%; $p=0.006$), late sepsis (50% vs. 13.2%; $p=0.002$), and the

need for mechanical ventilation, the latter being 6.63 times more frequent in the presence of PDA, were also significantly more prevalent in this group (Table 1).

Regarding PDA treatment, 6 newborns (20%) did not receive intervention, 8 (29.6%) underwent drug therapy with intravenous paracetamol, and 16 (59.3%) required surgical closure.

Plasma BNP levels were significantly higher in premature infants with PDA [median: 135.9 pg/mL; interquartile range (P25–P75): 65.1–675.1] compared to those without PDA [median: 30.1 pg/mL; P25–P75: 17.8–53.0; $p < 0.001$] (Figure 1). BNP measurement was performed, on average, 89.1 ± 21.7 hours after birth. There was no statistically significant difference in collection time between groups, indicating that the timing of measurement did not influence serum BNP levels.

Fig. 1 BNP levels as a biomarker of the presence of Patent DuctusArteriosus

Premature infants who required treatment for PDA closure had a significantly higher risk of death, with a 12.49 times higher chance compared to patients who did not require treatment. In addition, preterm infants with elevated BNP levels (≥136 pg/ml) showed an increased risk of death, highlighting the value of BNP as a prognostic marker (Table 2).

The ROC curve analysis indicated that BNP is a good predictor for the presence of PDA, with an area under the curve (AUC) of 0.84 (95% CI: 0.74-0.94). The optimal cutoff point was 62 pg/ml, presenting sensitivity of 80%, specificity of 81.6%, and accuracy of 80.9% (Figure 2). After adjustment for clinical variables, BNP ≥ 62 pg/ml remained associated with the diagnosis of PDA (RR=4.22; 95% CI: 1.69-10.5; p=0.002).

Fig. 2 BNP and prediction of Patent DuctusArteriosus

The ROC curve analysis demonstrated moderate accuracy of BNP levels in discriminating newborns who required PDA treatment, with an area under the curve (AUC) of 0.75 (95% confidence interval [CI]: 0.58–0.93). The identified cutoff point was 136 pg/ml, presenting sensitivity of 60% and specificity of 100% (Figure 3). In this stratification, the relative risk (RR) for treatment need was 1.50 (95% CI: 1.05–2.15; $p = 0.026$). However, after multivariate adjustment for potential confounding factors, including diastolic blood pressure, occurrence of late sepsis, and need for mechanical ventilation, the association between BNP >136 pg/ml and

need for treatment did not remain statistically significant (adjusted RR = 1.21; 95% CI: 0.95–1.54; p = 0.121), possibly due to the reduced number of patients who did not receive therapeutic intervention (n = 6).

Fig. 3 ROC curve for predicting the need for PDA treatment based on BNP levels

Multivariate analysis by Poisson regression identified that BNP levels above 136 pg/ml were associated with a significant increase in the risk of death. Similarly, the presence of necrotizing enterocolitis was strongly associated with mortality, with an increase of approximately 330% in the risk of death. Additionally, the Apgar score at the 5th minute demonstrated an inverse association with the outcome, being considered a protective factor: for each additional point in the APGAR at the 5th minute, a 24% reduction in the risk of death was observed. The other variables analyzed, including gestational age, birth weight, time of ruptured membranes, surfactant use, and BNP levels > 62 pg/ml, did not show a statistically significant association with mortality (Table 3).

Discussion

In this study, B-type natriuretic peptide (BNP) demonstrated to be a promising marker in the early identification of PDA in very low birth weight preterm newborns. The association between elevated BNP levels and the presence of PDA, confirmed by echocardiogram, reinforces its utility as a hemodynamic indicator of volume overload. The diagnostic accuracy analysis evidenced a satisfactory performance of BNP in discriminating neonates with PDA, suggesting that its measurement, especially in the first 48 hours of life, can effectively and early guide clinical suspicion. Furthermore, BNP proved to be relevant not only in detecting the presence of PDA but also as a potential predictor of the need for therapeutic intervention and the occurrence of adverse outcomes, such as mortality. These findings indicate that the use of BNP may be particularly useful in Neonatal ICUs with restricted access to echocardiography, serving as an initial screening tool to prioritize cardiac evaluations and support informed clinical decisions.

The timing of BNP serum measurement is a critical factor to be considered in its clinical interpretation. Previous studies indicate that, in the first 12 to 24 hours

of life, BNP levels have limited ability to predict the presence of hemodynamically significant PDA, according to conventional echocardiographic criteria, such as ductal diameter ≥1.5 mm and presence of reverse diastolic flow in the descending aorta [18]. This reduced performance in the first hours can be explained by the low degree of observable shunt during the postnatal transition period, resulting in not yet sufficiently elevated levels of the biomarker. Similarly, Lee JH et al., in a retrospective analysis involving 73 very low birth weight newborns, did not find a significant association between BNP levels in the first 12 hours of life and the presence of PDA [19]. Serial BNP measurements in the first five days of life demonstrated greater diagnostic accuracy for PDA, especially between 24 and 96 hours of life. In this interval, serum BNP levels were significantly higher in neonates with PDA. In addition, values above 2000 pg/mL proved to be predictors of the need for surgical ligation of the ductusarteriosus [20]. These findings suggest that the interpretation of BNP levels should consider postnatal age and the hemodynamic state of the newborn, being more informative after the first 24 hours of life.

Holmström et al. investigated the relationship between circulating natriuretic peptides and the hemodynamic impact of PDA in premature infants, including 55 premature infants with a mean gestational age of 27.2 weeks and a mean birth weight of 933 grams. The findings revealed that BNP levels increased proportionally with the size of the PDA shunt, accounting for approximately 47% of the variation in plasma BNP levels [8]. This study was one of the first to highlight the potential of BNP as a marker that reflects the hemodynamic significance of PDA. Subsequent studies allowed Kulkarni et al.'s systematic review that evaluated the diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in detecting hemodynamically significant PDA in preterm infants. The analysis included ten studies on BNP and eleven on NT-proBNP, revealing that BNP had sensitivity of 88% and specificity of 92%, while NT-proBNP demonstrated sensitivity of 90% and specificity of 84% [7]. These results indicate that both biomarkers are reliable tools for the diagnosis of PDA with hemodynamic repercussion in preterm infants. However, the review also highlighted that the cutoff points for PDA detection vary widely between studies, which may be related to the different populations analyzed and variations in the criteria used to define hemodynamically significant

PDA. This finding reinforces the importance of studies aimed at specific populations, such as the Hispanic-American population, and with a precise definition of what is considered a hemodynamically significant PDA — a central aspect of our study.

Previous studies have correlated BNP and NT-proBNP levels with PDA size in various conditions, including specifically in preterm infants, and both biomarkers showed significant and similar correlation with PDA diameter [21–23]. Since both BNP and NT-proBNP are equally useful for assessing the magnitude of PDA, we opted for BNP measurement to reduce costs and blood collection volume.

When evaluating the need for PDA treatment, we identified a BNP cutoff point of 136 pg/mL, with sensitivity of 60% and specificity of 100%. Although the BNP value proved to be a good predictor for the presence of PDA, it did not remain a significant predictor for the need for treatment after adjustment for clinical variables. The lack of persistent association after adjustment may be attributed to the small number of patients who did not receive treatment, which limits conclusive analysis on this aspect. A previous study with only five preterm infants treated late with paracetamol demonstrated reduction in BNP levels after treatment, suggesting possible utility of the biomarker in therapeutic monitoring [24]. However, a limitation of our study is the validation of this biomarker in the context of other pharmacological therapies, such as indomethacin and ibuprofen, since all patients with PDA eligible for treatment received exclusively intravenous paracetamol. On the other hand, the importance of local validation of BNP assay is highlighted, considering population specificities and clinical outcomes in low and middle-income countries, such as Brazil [6,7].

The analysis of adverse outcomes, such as death, revealed that BNP levels above 136 pg/ml were independently associated with a five times higher risk of mortality, confirming the importance of BNP as a prognostic marker in preterm infants with hemodynamically significant PDA. In addition, other factors such as the presence of necrotizing enterocolitis also proved to be crucial, with a 330% increase in the risk of death associated with this condition. A Cochrane review that analyzed 16 systematic reviews, involving 138 randomized clinical trials and more than 11,000 premature infants, evaluated interventions for prevention and treatment of PDA, such as prophylactic indomethacin which reduced the need for

surgical closure, but without a significant effect on reducing the risk of death or moderate/severe neurodevelopmental delay [25].

The presence of comorbidities such as bronchopulmonary dysplasia (BPD) and late sepsis was significantly higher among preterm infants with PDA, reinforcing the association between PDA and pulmonary and infectious complications in preterm newborns. The literature consistently describes the contribution of PDA to pulmonary circulatory overload, airway inflammatory response, and increased risk of respiratory morbidities in this vulnerable population [26]. In this study, it was observed that 73.3% of premature infants with PDA required mechanical ventilation, evidencing the severity of the clinical condition in our sample. Previous studies suggest that early closure of the ductusarteriosus may reduce the incidence and severity of BPD, especially among patients who are already under ventilation. The maintenance of PDA, particularly of moderate to severe degree, is an established risk factor for the development and worsening of BPD associated with pulmonary hypertension (PH), which highlights the importance of its monitoring and adequate management in our population [27,28].

Additionally, our findings point to the potential of BNP as a useful biomarker in the early diagnosis and prognosis of PDA in very low birth weight newborns, and may also help in predicting adverse clinical outcomes, such as the need for treatment or risk of death. BNP provides a non-invasive measure of the hemodynamic impact of PDA, which may contribute to therapeutic decision-making, especially in neonatal units with limited resources.

Conclusion

This study reinforces the value of BNP as an auxiliary tool in the diagnosis and management of PDA in premature infants, allowing an objective and non-invasive hemodynamic assessment. The association between PDA, need for mechanical ventilation, BPD, and late sepsis highlights the importance of early detection and timely intervention to improve clinical outcomes. However, additional studies are needed, with a larger number of patients and comparisons between different therapeutic approaches, to validate the use of BNP as a guide in treatment decisions in very low birth weight preterm infants.

References

1. ARJAANS, S. *et al.* Clinical Significance of Early Pulmonary Hypertension in Preterm Infants. **Journal of Pediatrics**, v. 251, p. 74-81.e3, 2022.doi: 10.1016/j.jpeds.2022.07.039.

2. BORGES, R. B. *et al.* Power andSampleSize for Health Researchers: Uma Ferramenta Para cálculo De Tamanho Amostral E Poder Do Teste Voltado a Pesquisadores Da área Da Saúde. **Clinical and Biomedical Research**, v. 40, 2021.

3. CZERNIK, C. *et al.* B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. **Pediatric Research**, v. 64, p. 286–90, 2008.

4. EL-KHUFFASH, A.; MOLLOY, E. The Use of N-Terminal-Pro-BNP in Preterm Infants.**International Journal of Pediatrics**, v. 2009, p. 175216, 2009.doi: 10.1155/2009/175216.

5. EL-KHUFFASH, A. F. *et al*. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 92, n. 5, p. F421-2, 2007.doi: 10.1136/adc.2007.119701.

6. GENTLE, S. J. *et al*. Patent DuctusArteriosus and Development of Bronchopulmonary Dysplasia-associated Pulmonary Hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 207, n. 7, p. 921-8, 2023.doi: 10.1164/rccm.202203-0570OC.

7. GOKULAKRISHNAN, G. *et al*. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide for the diagnosis of haemodynamically significant patent ductusarteriosus in preterm neonates. **Cochrane Database of Systematic Reviews,** v. 12, n. 12, p. CD013129, 2022.doi: 10.1002/14651858.CD013129.pub2.

8. HAMRICK, S. E. G. *et al.* Patent DuctusArteriosus of the Preterm Infant. **Pediatrics**, v. 146, n. 5, p. e20201209, 2020.doi: 10.1542/peds.2020-1209.

9. HEUCHAN, A. M.; CLYMAN, R. I. Managing the patent ductusarteriosus: current treatment options. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 99, n. 5, p. F431-6, 2014.doi: 10.1136/archdischild-2014-306176.

10. HOLMSTRÖM, H.; HALL, C.; THAULOW, E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductusarteriosus in preterm infants. **ActaPaediatrica**, v. 90, n. 2, p. 184-91, 2001.doi: 10.1080/080352501300049406.

11. HUNDSCHEID, T. *et al*. Understanding the pathobiology in patent ductusarteriosus in prematurity-beyond prostaglandins and oxygen. **Pediatric Research**, v. 86, n. 1, p. 28-38, 2019.doi: 10.1038/s41390-019-0387-7.

12. JEONG, H. A. *et al*. Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductusarteriosus. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 59, n. 4, p. 183-9, 2016.doi: 10.3345/kjp.2016.59.4.183.

13. KING, R. *et al.* Late acetaminophen therapy for patent ductusarteriosus in the preterm neonate. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 25, p. 507–13, 2020.doi: 10.5863/1551-6776-25.6.507.

14. KÖNIG, K. *et al*. B-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides are equally useful in assessing patent ductusarteriosus in very preterm infants. **ActaPaediatrica**, v. 104, n. 4, p. e139-42, 2015. doi: 10.1111/apa.12892.

15. KULKARNI, M. *et al*. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. **Pediatrics**, v. 135, n. 2, p. e510-25, 2015. doi: 10.1542/peds.2014-1995.

16. LEE, J. H. *et al*. Can early B-type natriuretic peptide assays predict symptomatic patent ductusarteriosus in extremely low birth weight infants? **Neonatology**, v. 103, n. 2, p. 118-22, 2013.doi: 10.1159/000343034.

17. MINE, K. *et al*. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductusarteriosus in premature infants. **ActaPaediatrica**, v. 102, n. 8, p. e347-52, 2013. doi: 10.1111/apa.12273.

18. MITRA, S. *et al*. Procedural closure of the patent ductusarteriosus in preterm infants: a clinical practice guideline. **Journal of Perinatology**, v. 44, n. 10, p. 1402-8, 2024.doi: 10.1038/s41372-024-02052-9.

19. MITRA, S. *et al*. Interventions for patent ductusarteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, p. CD013588, 2023.doi: 10.1002/14651858.CD013588.pub2.

20. MIRZA, H. *et al*. Pulmonary Vascular Phenotypes of Prematurity: The Path to Precision Medicine. **Journal of Pediatrics**, v. 259, p. 113444, 2023.doi: 10.1016/j.jpeds.2023.113444.

21. NAWAYTOU, H.; HILLS, N. K.; CLYMAN, R. I. Patent ductusarteriosus and the risk of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. **Pediatric Research**, v. 94, n. 2, p. 547-54, 2023.doi: 10.1038/s41390-023-02522-4.

22. PATEL, R. M. *et al.* Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. **Pediatric Research**, v. 88, Suppl 1, p. 10-5, 2020.doi: 10.1038/s41390-020-1074-4.

23. PRESCOTT, S.; KEIM-MALPASS, J. Patent DuctusArteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. **Advances in Neonatal Care**, v. 17, n. 1, p. 10-8, 2017.doi: 10.1097/ANC.0000000000000340.

24. PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. The challenges of neonatal sepsis management.**Journal de Pediatria (Rio J.)**, v. 96, Suppl1, p. 80-6, 2020. doi: 10.1016/j.jped.2019.10.004.

25. SCHWARZ, C. E. *et al*. Repeatability of echocardiographic parameters to evaluate the hemodynamic relevance of patent ductusarteriosus in preterm infants: a prospective observational study. **BMC Pediatrics**, v. 16, p. 18, 2016.doi: 10.1186/s12887-016-0552-7.

26. VAN LAERE, D. *et al*. Application of NPE in the assessment of a patent ductusarteriosus.**Pediatric Research**, v. 84, Suppl 1, p. 46-56, 2018.doi: 10.1038/s41390-018-0077-x.

27. VILLAMOR, E. *et al*. Patent DuctusArteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension: A Bayesian Meta-Analysis. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 11, p. e2345299, 2023. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.45299.

28. XIE, H. *et al*. Application of B-Type Natriuretic Peptide in Neonatal Diseases. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 767173, 2021.doi: 10.3389/fped.2021.767173.

Acknowledgements

Authors thank Vania Naomi Hirakata for the statistical analysis.

The authors, collectively, have taken responsibility for the entire manuscript, contributing to the concept and design, analysis and interpretation of data, drafting and revision of the manuscript. Importantly, all authors have approved the manuscript in its current form.

Table 1 - Clinical characteristics of preterm infants according to the presence of PDA

Characteristics	PDA(n=30)	No PDA(n=38)	*P*
Male (%)	15 (50.0)	21 (55.3)	0.852
Gestational Age (mean +- sd)	27.4 ± 2.89	30.5± 2.43	<0.001
Birthweight (mean +- sd)	976.8 ± 462.2	1452.4 ± 429,7	<0.001
SGA (%)	20 (66.7)	27 (71.1)	0.901
Vaginal delivery (%)	10 (33.3)	11 (28.9)	0.901
APGAR 1st minute - mediana (P25-P75)	4.5 (1.8 – 6.3)	5.0 (2.3 – 7.8)	0.294
APGAR 5th minute - mediana (P25-P75)	8 (4 - 9)	8 (7 - 9)	0.141
Antenatalcorticosteroid (%)	24 (80.0)	28 (73.7)	0.748
Time of membrane rupture - median (P25-P75)	0 (0 – 38.5)	0 (0 - 5)	0.233
Preeclampsia (%)	9 (30.0)	15 (40.5)	0.523
Maternal Hypertension (%)	8 (26.7)	15 (40.5)	0.352
Surfactant (%)	24 (80.0)	17 (44.7)	0.007
Resuscitation (%)	28 (93.3)	30 (81.1)	0.172
PIVH (%)	7 (23.3)	4 (10.5)	0.194
Leukomalacia (%)	2 (6.7)	2 (5.3)	1.000
NEC (%)	4 (13.3)	1 (2.7)	0.165
ROP (%)	5 (17.9)	3 (7.9)	0.269
BPD[b] (%)	12 (42.9)	4 (10.5)	0.006
Late onsetsepsis (%)	15 (50.0)	5 (13.2)	0.002
Mechanicalventilation(%)	22 (73.3)	16 (42.1)	0.020

Ttest and Chi-square test

Table 2- Clinical characteristics of preterm infants according to mortality outcome

Characteristics	Death (n=8)	Survival (n=60)	*p*
Male (%)	3 (37.5)	32 (53.3)	0.471
Gestational age (mean +- sd)	25.9 ± 3.1	29.5 ± 2.8	0.001
Birthweight (mean +- sd)	788.8 ± 487.9	1325.7 ± 530.1	0.008
SGA (%)	3 (37.5)	17 (28.3)	0.685
Vaginal delivery (%)	4 (50.0)	17 (28.3)	0.240
APGAR 1st minute - median (P25-P75)	1 (0-4.5)	5 (2.8-8)	0.002
APGAR 5th minute - median (P25-P75)	4 (2-8.5)	8 (7-9)	0.018
Antenatalcorticosteroid (%)	6 (75.0)	45 (75.0)	1.000
Time of rupture of membranes - median (P25-P75)	5.8 (0-234)	0 (0-5)	0.085
Preeclampsia (%)	1 (12.5)	22 (37.3)	0.247
Maternal hypertension (%)	1 (12.5)	21 (35.6)	0.256
Surfactant (%)	7 (87.5)	33 (55.0)	0.128
Resuscitation (%)	8 (100)	50 (84.7)	0.585
PIVH (%)	2 (25.0)	10 (16.7)	0.624
Leukomalacia (%)	1 (12.5)	3 (5.0)	0.401
NEC (%)	3 (3.7)	2 (3.4)	0.010
ROP (%)	0 (0.0)	8 (13.3)	1.000
BPD (%)	1 (16.7)	14 (23.3)	1.000
Late onsetsepsis (%)	2 (25.0)	18 (30.0)	1.000
Mechanicalventilation (%)	4 (50.0)	34 (56.7)	0.724
BNP > 62 pg/ml(%)	7 (87.5)	24 (40.0)	0.019
BNP > 136 pg/ml(%)	6 (75.0)	11 (18.3)	0.002

T test; U Mann-Whitney test; Chi-square test

Table 3- Factors Independently Associated with Mortality

Characteristics	**RelativeRisk**	**CI 95%**	***p***
APGAR $^{5th^o}$ minute - median (P25-P75)	0.76	0.58 – 0.98	0.034
NEC	4.30	1.81 – 10.2	<0.001
BNP > 136 pg/ml	5.42	1.55 – 18.9	0.008
Gestational age	0.88	0.55 – 1.38	0.571
Birthweight	1.00	0.99 – 1.00	0.885
Time of rupture of membranes	0.99	0.99 – 1.00	0.450
Surfactant (n, %)	2.10	0.25 – 17.5	0.492
BNP > 62 pg/ml	4.67	0.65 – 33.5	0125

Multivariable Poisson Regression

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A persistência do canal arterial em pacientes pré-termos é um desafio diagnóstico que exige do neonatologista a busca pelo equilíbrio entre manusear ao mínimo o recém-nascido e usar a ferramenta com maior precisão diagnóstica e menor invasão. Encontrar um método que equalize essas questões foi o que motivou majoritariamente esta pesquisa.

Este estudo avaliou a utilidade do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) como ferramenta auxiliar no diagnóstico precoce da persistência do canal arterial (PCA) e na determinação da necessidade de tratamento em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional inferior a 33 semanas. Os resultados demonstraram que a dosagem do BNP nas primeiras 120 horas de vida pode representar um marcador relevante na identificação precoce da PCA, especialmente em contextos clínicos onde a realização de ecocardiograma apresenta limitações logísticas ou de disponibilidade.

A análise dos dados evidenciou que níveis mais elevados de BNP estão significativamente associados à presença de PCA, com um ponto de corte de 63 pg/mL apresentando sensibilidade de 80% e especificidade de 81,6% para o diagnóstico, configurando-se como um potencial parâmetro clínico complementar. Além disso, valores de BNP ≥136 pg/mL mostraram associação com maior probabilidade de necessidade de tratamento da PCA, embora essa associação não tenha se mantido estatisticamente significativa após ajuste por variáveis confundidoras.

O estudo também identificou que níveis elevados de BNP foram capazes de predizer, de forma independente, o risco de mortalidade, sobretudo quando associados à presença de enterocolitenecrosante, reforçando o papel do BNP como biomarcador não apenas diagnóstico, mas também prognóstico em pacientes pré-termo com risco cardiovascular aumentado.

Apesar dos achados promissores, é importante reconhecer as limitações desta pesquisa, como o tamanho da amostra e a unicentricidade do estudo, que podem restringir a generalização dos resultados. Além disso, fatores clínicos e terapêuticos não controlados, como características da história obstétrica, gravidade clínica de cada paciente, realização do exame BNP e do

ecocardiograma em momentos diferentes e a decisão individual do momento de tratamento de cada profissional, apesar dos critérios pré-estabelecidos, podem ter influenciado os desfechos analisados.

Diante dos achados, recomenda-se a realização de novos estudos multicêntricos, com amostras maiores e protocolos padronizados, a fim de validar o uso do BNP como biomarcador clínico de rotina na prática neonatológica. A incorporação do BNP como ferramenta complementar ao ecocardiograma pode representar um avanço importante na estratificação de risco, no manejo individualizado e na tomada de decisões clínicas em unidades neonatais, especialmente em ambientes com recursos limitados.

REFERÊNCIAS

ARJAANS, S.*et al.*Clinical significance of early pulmonary hypertension in preterm infants.**Journal of Pediatrics**, v. 251, p. 74-81.e3, 2022.doi: 10.1016/j.jpeds.2022.07.039.

ATTRIDGE, J. T.; KAUFMAN, D. A.; LIM, D. S. B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductusarteriosus.**Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 94, n. 3, p. F178-F182, 2009.doi: 10.1136/adc.2008.147587.

AL-GHANEM, G.*et al*. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. **Journal of Perinatology**, v. 37, n. 4, p. 414-9, 2017.doi: 10.1038/jp.2016.250.

BASPINAR, O.*et al*. Piccolo in transcatheter PDA closure multi-centre study from premature to adolescent children. **Cardiology in the Young**, v. 34, n. 1, p. 157-62, 2024.doi: 10.1017/S1047951123001385.

BORGES, R. B. *et al*.Power andSampleSize for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. **Clinical and Biomedical Research**, v. 40, 2021.

CANTINOTTI, M. B-Type cardiac natriuretic peptides in the neonatal and pediatric intensive care units.**Journal of Pediatric Intensive Care**, v. 5, n. 4, p. 189-97, 2016.doi: 10.1055/s-0036-1583543.

CZERNIK, C.*et al.* B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks.**Pediatric Research**, v. 64, n. 3, p. 286-90, 2008.doi: 10.1203/PDR.0b013e3181799594.

DICE, J. E.; BHATIA, J. Patent ductusarteriosus: an overview. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 3, p. 138-46, 2007.doi: 10.5863/1551-6776-12.3.138.

DU, Z.*et al*. The effect on extubation of early vs. late definitive closure of the patent ductusarteriosus in premature infants: a target trial emulation using electronic health records. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 6, p. 2072, 2025.doi: 10.3390/jcm14062072.

FLYNN, P. A.*et al.*The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductusarteriosus in premature neonates.**The Journal of Pediatrics**, v. 147, n. 1, p. 38-42, 2005.doi: 10.1016/j.jpeds.2005.03.040.

GENTLE, S. J. *et al.* Patent ductusarteriosus and development of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 207, n. 7, p. 921–8, 2023.

HAMRICK, S. E. G.*et al.* Patent ductusarteriosus of the preterm infant.**Pediatrics**, v. 146, n. 5, e20201209, 2020. doi: 10.1542/peds.2020-1209.

HARRIS, S. L.*et al.*Circulating forms of B-type natriuretic peptide in very preterm infants. **Journal of Applied Laboratory Medicine**, v. 5, n. 3, p. 506-15, 2020.doi: 10.1093/jalm/jfaa003.

HARRIS, S. L.*et al.*Factors affecting N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preterm infants and use in determination of haemodynamic significance of patent ductusarteriosus. **European Journal of Pediatrics**, v. 177, n. 4, p. 521-32, 2018.doi: 10.1007/s00431-018-3089-y.

JEONG, H. A.*et al.* Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductusarteriosus. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 59, n. 4, p. 183-9, 2016.doi: 10.3345/kjp.2016.59.4.183.

JENSEN, E. A.*et al*. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: an evidence-based approach. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 200, n. 6, p. 751-9, 2019.doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC.

KIM, J. S.; SHIM, E. J. B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of patent ductusarteriosus in preterm infants.**Korean Circulation Journal**, v. 42, n. 3, p. 192-6, 2012.doi: 10.4070/kcj.2012.42.3.192.

KULKARNI, M.*et al*. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. **Pediatrics**, v. 135, n. 2, p. e510-e525, 2015. doi: 10.1542/peds.2014-1995.

MINE, K.*et al.*B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductusarteriosus in premature infants. **Acta Paediatrica**, v. 102, n. 8, p. e347-e352, 2013. doi: 10.1111/apa.12273.

MIRZA, H.*et al*. Pulmonary vascular phenotypes of prematurity: the path to precision medicine. **The Journal of Pediatrics**, v. 259, p. 113444, 2023.doi: 10.1016/j.jpeds.2023.113444.

MORHY, S. S.*et al*. Características clínicas e ecocardiográficas associadas à evolução do canal arterial em recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500g. **Einstein (São Paulo)**, v. 11, n. 3, p. 310–5, 2013. doi: 10.1590/S1679-45082013000300010.

NAWAYTOU, H.; HILLS, N. K.; CLYMAN, R. I. Patent ductusarteriosus and the risk of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension.**Pediatric Research**, v. 94, n. 2, p. 547–54, 202.

OH, S. H.*et al.* Plasma B-type natriuretic peptide cannot predict treatment response to ibuprofen in preterm infants with patent ductusarteriosus. **Scientific Reports**, v. 10, p. 4430, 2020.doi: 10.1038/s41598-020-61291-w.

PAPILE, L. A.*et al.*Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. **The Journal of Pediatrics**, v. 92, n. 4, p. 529-34, 1978.doi: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0.

PATEL, R. M. et al. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. **Pediatric Research**, v. 88, Suppl. 1, p. 10-5, 2020.doi: 10.1038/s41390-020-1074-4.

PERMYAKOVA, A. V.*et al.*Discriminant analysis of main prognostic factors associated with hemodynamically significant PDA: Apgar score, Silverman–Anderson score, and NT-Pro-BNP level. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 16, p. 3729, 2021.doi: 10.3390/jcm10163729.

PHILLIPS, S. J. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductusarteriosus in premature infants.**UpToDate**, v. 2, p. 1–17, 2017.

PRESCOTT, S.; KEIM-MALPASS, J. Patent ductusarteriosus in the preterm infant: diagnostic and treatment options. **Advances in Neonatal Care**, v. 17, n. 1, p. 10-8, 2017.doi: 10.1097/ANC.0000000000000340.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C.The challenges of neonatal sepsis management.**Jornal de Pediatria**, v. 96, Suppl. 1, p. 80-6, 2020.doi: 10.1016/j.jped.2019.10.004.

PUDDY, V. F.*et al.*Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductusarteriosus in preterm infants.**Clinical Science (London)**, v. 103, n. 1, p. 75-7, 2002.doi: 10.1042/cs1030075.

SATHANANDAM, S. K.*et al.*Amplatzer Piccolo occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductusarteriosus in patients ≥700 grams. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 96, n. 6, p. 1266-76, 2020.doi: 10.1002/ccd.28973.

SEMBEROVA, J.*et al*. Spontaneous closure of patent ductusarteriosus in infants ≤1500 g. **Pediatrics**, v. 140, e20164258, 2017. doi: 10.1542/peds.2016-4258.

VETTUKATTIL, J. J. Pathophysiology of patent ductusarteriosus in the preterm infant. **Current Pediatric Reviews**, v. 12, n. 2, p. 120-2, 2016.doi: 10.2174/1573396312021605060022215.

XIE, H.*et al.* Application of B-type natriuretic peptide in neonatal diseases. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, 767173, 2021. DOI: 10.3389/fped.2021.767173.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Ficha nº: _____
Nome: _____Prontuário: _____
Data de nascimento: __/___/___ Idade na internação (horas):_____

DADOS PRÉ-NATAIS

Paridade: G__P__C__A__	IG:_____ eco:_____	TS:___ Idade mãe: ___
( ) DM ( ) DMG ( ) HAS ( ) PE	( ) Corioamnionite	( ) Gestação múltipla
Pesquisa SGB: ( ) Positivo ( ) Negativo ( ) Desconhecido	( ) Tabagismo ( ) Etilismo ( ) Maconha ( ) Crack ( ) Cocaína	Infecção:( ) Sífilis ( ) HIV ( ) Toxo ( ) HCV ( ) HBV ( ) CMV ( ) HSV
( ) Profilaxia SGB adequada	( ) Corticoide antenatal	( ) CIUR

DADOS DO NASCIMENTO

Data: ___/___/____	Hora: __:__	Parto: ( ) Vaginal ( ) Cesáreo
Tempo BR:___ horas	( ) Hemorragia	Apgar 1º min ____ 5º min ____ 10º min ____
( )Aspiração ( )VPP ( )O2 inalatório ( )CPAP ( )IOT ( )Massagem cardíaca ( ) Adrenalina ( )SF 0,9%		

DADOS DO RN

Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino	Peso: _____g	Comprimento: ____cm
PC: _____ cm	( ) PIG ( ) AIG ( ) GIG	Capurro/Ballard:_____

DADOS DA INTERNAÇÃO
( ) SDR – Surfactante:___ | Hora de vida da administração:____ ( ) HP ( ) DBP
( ) Suporte ventilatório – Qual:_____ – Tempo:_____
( ) Enterocolite Necrotizante
( ) Sepse precoce ( ) Sepse tardia
( ) HPIV – Grau: ____ ( ) LPV ( ) ROP – grau: _____
( ) Óbito durante a internação – Quando:_____ Causa: _____
Tempo de internação: _____ dias
( ) Tempo em VM

ECOCARDIOGRAMA
Data do 1º exame:_____
Hora do 1º exame:_____
PCA: ( ) sim ( ) não
Achados 1º exame:_____

BNP
Data da coleta:_____
Hora da coleta:_____
Valor (pg/mL):_____

PCA
Clínica presente: ( ) não ( ) sim – qual: _____
Diagnóstico:Data: _____ Hora: _____
Tratamento:
- Conservador
- Farmacológico com Paracetamol. Número de doses: _____
- Cirúrgico: ( ) Sim ( ) Não Quando: _____

Exame de controle: _____
Intercorrência após tratamento:_____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Valor do BNP como preditor da necessidade de tratamento em recém-nascidos com persistência do canal arterial

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o valor do BNP (que é um exame de sangue) nos pacientes nascidos prematuros que tenham uma alteração cardíaca chamada “persistência do canal arterial”. Esse canal é uma estrutura remanescente da circulação fetal, que fecha espontaneamente nos primeiros dias de vida, porém pode permanecer aberto por maior tempo nos recém-nascidos prematuros, em função da imaturidade de seus tecidos. Nesses pacientes, frequentemente esse fechamento espontâneo não acontece, podendo causar alterações importantes na sua circulação, sendo, então, necessário realizar uma medicação ou procedimento cirúrgico para que feche.

O exame habitualmente realizado para diagnóstico é o ecocardiograma, um ultrassom que, pelo tórax do paciente, avalia as estruturas do coração e da circulação. É feito com o mesmo aparelho que se faz as ecografias durante o pré-natal. Em muitos centros, tanto o aparelho, como as pessoas que realizam esse exame – que precisam ser treinadas para isso –, não estão facilmente disponíveis, podendo atrasar o tratamento. Em função disso, a coleta desse exame de sangue pode ajudar a predizer a necessidade de tratamento para o fechamento do canal arterial, podendo, também, diminuir o número de vezes que o ecocardiograma precisa ser feito.

Ambos os exames já são feitos rotineiramente na avaliação dos pacientes pela equipe do serviço de neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), onde esta pesquisa está sendo realizada.

Se você autorizar, a participação na pesquisa envolverá as seguintes etapas:

1) Quando o bebê completar 72 horas de vida, será feita a coleta do BNP, com uma pequena amostra de sangue;

2) Será feita a coleta de dados maternos, referentes ao pré-natal e ao nascimento, e da evolução do bebê durante a internação na UTI neonatal;

3) Os dados coletados serão analisados ao final da pesquisa, avaliando os achados no ecocardiograma, assim como outros possíveis desfechos que o paciente possa apresentar durante sua internação.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. Além disso, ela poderá contribuir com o aumento do conhecimento sobre outros métodos para avaliar a necessidade de iniciarmos tratamento nos futuros pacientes que tenham a persistência do canal arterial.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar, ou desistir de participar e retirar sua autorização, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o paciente recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome ou do seu bebê não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Renato SoibelmannProcianoy, pelo telefone (51) 33598794, com o pesquisador Carolina Real Cappellaro, pelo telefone (51) 33598794 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33596246 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Este termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa: _____

Nome do responsável: _____

Nome do pesquisador que aplicou o termo: _____

_____ _____

Assinatura do pesquisador Assinatura do responsável

Porto Alegre, _____.