

Patência do canal arterial no recém-nascido prematuro: revisão do diagnóstico e tratamento

Carolina Capuruço^I, Cleonice Mota^{II}

PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANT: REVIEW OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

ABSTRACT

The management of preterm newborns (PN) has shown an extraordinary improvement in the last decades. The patent ductus arteriosus (PDA) is a common complication associated with prematurity.

Over the last 50 years, since Powell described the first report of ductal closure in preterm infant (1963), the best therapeutic approach is still controversial.

The studies in the 1980s and 1990s demonstrated the pathophysiology, clinical signs, diagnosis and closure of PDA with indomethacin or surgery. In the 2000s, the researches focused in new agents to closure PDA. Currently, the functional echocardiography is emerging as an important tool for early diagnosis of hemodynamically significant ductus and has been used for early targeted treatment of ductus arteriosus. The current management of PDA in PN includes the conservative management for neonates with more than 30 weeks of gestational age (GA) and PDA without clinical repercussion, and pharmacologic closure using cyclooxygenase inhibitors or surgical procedure for those with less than 30 weeks of GA and hemodynamic significant ductus arteriosus (HSDA).

It remains unclear which approach is better. The clinical signs, symptoms and morbidities can be found in preterm infants with or without PDA, especially in those extremely premature less than 30 weeks.

The objective of this review is to discuss the pathophysiology, diagnosis and current management of patent ductus arteriosus in preterm infant.

Key-words: patent ductus arteriosus, preterm, diagnosis, management

RESUMO

A abordagem dos recém-nascidos prematuros (RNPT) constitui uma área de grandes avanços diagnósticos e terapêuticos. Entre as complicações associadas à prematuridade, destaca-se a patência do canal arterial (CA).

O CA no RNPT tem sido objeto de inúmeros estudos há mais de 50 anos. Desde o primeiro relato sobre encerramento do canal arterial em prematuros, realizado por Powell em 1963, há controvérsia a respeito da melhor abordagem terapêutica.

Inicialmente, os pesquisadores investigaram aspectos fisiopatológicos, morfofuncionais e fatores de risco na prevalência do canal arterial, além dos efeitos colaterais e eficácia dos tratamentos realizados. Entre 2000 e 2006 houve descoberta de novos agentes como alternativa terapêutica à indometacina. Na última década, os estudos concentraram-se no diagnóstico precoce por meio da ecocardiografia/Doppler, uma importante ferramenta na avaliação da necessidade de tratamento medicamentoso ou cirúrgico. Atualmente, a maioria dos autores tem optado por conduta observacional dos RNPT com mais 30 semanas e daqueles com CA sem repercussão clínica ou hemodinâmica. No entanto, para os pacientes com canal arterial hemodinamicamente significativo (CAHS), há consenso para encerramento com medicação ou procedimento cirúrgico.

Muitas vezes há dificuldades para o diagnóstico e abordagem terapêutica do CA no RNPT, pois inúmeros fatores estão envolvidos em sua fisiopatogenia, assim como as variáveis clínicas e hemodinâmicas apresentadas podem ser confundidas com a evolução clínica própria dessa população, independente da presença do CA.

O objetivo dessa revisão é discutir a fisiopatologia do CA em recém-nascidos prematuros e as atuais recomendações diagnósticas e terapêuticas para seu manejo.

Palavras-chave: canal arterial, recém-nascidos prematuros, diagnóstico, tratamento

Nascer e Crescer 2014; 23(4): 201-206

^I Médica assistente da Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais

^{II} Professora Titular do Departamento de Pediatria/ Faculdade de Medicina, Divisão de Cardiologia Pediátrica e Fetal do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais

INTRODUÇÃO

O canal arterial (CA) é um conduto vascular músculo-elástico, que comunica a circulação sistêmica à pulmonar e a sua patência deve-se aos altos níveis de prostaglandinas circulantes. Na vida fetal é indispensável, pois é através dele que a maior parte do débito ventricular direito alcança a circulação sistêmica, após se desviar do leito vascular pulmonar ^(1,2).

Assim como nas grandes artérias, o CA é sede de maturação histológica progressiva e é composto pelas camadas íntima, lâmina elástica interna, média muscular e adventícia. Ao longo do terceiro trimestre, a média torna-se mais extensa e rica em substância mucóide. No período próximo à idade gestacional a termo, ocorre fragmentação da lâmina elástica interna, formação de saliências na íntima e agregação de placas mucóides locais com proeminente protusão intraluminal. Nas primeiras 60 horas de vida após o nascimento, ocorre o encerramento funcional devido à contração das fibras musculares lisas, o que se deve à modificação do equilíbrio entre mecanismos vasoconstritores e vasodilatadores. A diminuição do fluxo transductal associado à hipóxia local, a inibição da produção de prostaglandina e de óxido nítrico configuram-se como condições essenciais para a segunda fase, o encerramento anatómico do canal arterial, que ocorre entre 30 a 90 dias após o nascimento. Nesse processo há destruição do endotélio, proliferação da íntima e formação de tecido conjuntivo, observando-se obliteração completa e permanente do lúmen ductal ⁽¹⁻³⁾.

A incidência da persistência do CA na população geral, como cardiopatia congênita isolada, é de 1: 2000-5000 de todos os nascidos vivos, sendo duas vezes mais elevada no gênero feminino ^(4,5). A persistência do canal arterial (PCA) está relacionada a um defeito anatómico, causado por uma distribuição aberrante do material elástico na lâmina interna e alteração estrutural das camadas média e subendotelial impedindo o encerramento do ducto na vida pós-natal. ⁽²⁻⁵⁾

Nos prematuros (RNPT), entretanto, trata-se de um atraso na oclusão do CA conseqüente à sua imaturidade morfofuncional com a antecipação do nascimento. A patência do canal arterial em RNPT é considerada evento fisiológico multifatorial e complexo, resultante da atuação sinérgica de diferentes fatores sobre o sistema cardiovascular ⁽²⁻⁵⁾.

De fato, sua prevalência varia de forma inversa com a idade gestacional (IG) e com o peso ao nascer (PN). Vários fatores pré, peri e pós-natais influenciam sua frequência ^(2,3,6). A maturação pulmonar fetal é um dos mais importantes fatores protetores. A corticoterapia antenatal, crescimento intra-uterino restrito e ruptura prolongada de membranas são eventos relacionados com melhor maturidade pulmonar ^(2,6,7). No período pós-natal, o estresse respiratório, como a doença das membranas hialinas, o uso de surfactante exógeno, o uso de furosemida e o aporte hídrico excessivo nos primeiros dias de vida favorecem a maior prevalência do CA patente. A sépsis neonatal também é considerada fator de risco, pois a liberação dos mediadores vasoativos das prostaglandinas impede o encerramento do ducto ou induz a sua reabertura ⁽⁷⁻¹⁰⁾. Registra-se grande variabilidade da patência do CA em relação ao PN e IG dos RNPT ^(2,7-10). Estima-se que 10

a 42% dos neonatos prematuros e com baixo peso ao nascer (menor que 2500g) possuem CA patente. Registram-se percentuais de 15 a 45% para neonatos com PN entre 1500g e 1000g, chegando a 55 a 80% quando o PN é inferior a 1000g. Quanto à idade gestacional, a prevalência relatada é em torno de 35 a 75% entre 25 e 29 semanas, de 10 a 20% entre 30 e 34 semanas e menor de 1% naqueles com mais de 34 semanas ^(2,9,10).

FISIOPATOLOGIA E COMPLICAÇÕES DO CANAL ARTERIAL

Ao nascimento, após clampagem do cordão umbilical e respiração espontânea do RN, há um aumento da resistência vascular sistêmica e a queda da resistência vascular pulmonar. Consequentemente ocorre uma inversão do *shunt* intraductal, que passa a ser da esquerda para a direita. As complicações cardíacas, pulmonares e sistêmicas dependem, sobretudo, da magnitude do fluxo esquerdo – direito transductal ^(1,10,11). Como consequência há sobrecarga volumétrica em câmaras esquerdas, secundária ao aumento do fluxo pulmonar. O miocárdio do neonato tem menor reserva contrátil e a principal forma de adequar o débito cardíaco ao volume excessivo é aumentando a frequência cardíaca. As sobrecargas, volumétrica e pressórica, acompanhadas de maior consumo de oxigênio miocárdico e de taquicardia com conseqüente diminuição do tempo diastólico, bem como de menor pressão diastólica aórtica, levam a uma redução do fluxo coronariano com conseqüente disfunção sistodiastólica e dilatação de câmaras esquerdas ^(11,12). Clinicamente, o RNPT evolui com insuficiência cardíaca e sinais de isquemia miocárdica. Alguns biomarcadores como fator natriurético atrial, libertado devido à descompensação cardiovascular, e a elevação dos níveis de troponina durante a hipoperfusão miocárdica, têm sido estudados na avaliação do canal arterial hemodinamicamente significativo (CAHS) ^(13,14).

O hiperfluxo pulmonar, associado à exposição do leito vascular pulmonar a pressões sistêmicas, leva à congestão pulmonar e ao agravamento da função respiratória, já deteriorada. Esses fatores provocam sobrecarga intersticial, difusão de proteínas ao seio alveolar com risco de edema e diminuição da complacência pulmonar. A presença de edema intersticial e alveolar, por sua vez, inibe a ação do surfactante, agravando o estresse respiratório. Como resultado, observa-se a necessidade de maior tempo e de parâmetros mais elevados de ventilação mecânica com maior risco de displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, infecções e sequelas de extubação ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Do ponto de vista sistêmico, o “roubo de fluxo sanguíneo”, desviado da aorta em direção à circulação pulmonar, reduz consideravelmente ou mesmo negativa a perfusão de vários órgãos ^(18,19). Nas artérias pré-ductais, carótidas e cerebrais, a redução importante da pressão diastólica causa uma divergência significativa de fluxo sistodiastólico. Como consequência observa-se, sobretudo, maior risco de hemorragia cerebral peri-intraventricular ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Há uma relação forte entre grandes volumes desviados através de um canal arterial amplo e baixo débito cardíaco com hipoperfusão regional na aorta abdominal, artérias renais e mesentéricas. Alterações renais transitórias são, portanto, comumente relatadas na presença de *shunts* significativos, assim como a enterocolite necrosante ^(19,22,23).

Apesar das evidências expostas, ainda há uma grande discussão sobre os determinantes de pior prognóstico no RNPT devido à interposição de diversas variáveis. Muitas vezes é difícil definir se as complicações clínicas se devem necessariamente ao *shunt* transductal ou à própria prematuridade ⁽²⁴⁻²⁷⁾.

DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica depende do calibre ductal, da magnitude do *shunt* esquerdo – direito, da idade gestacional e da resistência vascular pulmonar. A caracterização clínica é difícil nos RNPT, principalmente nos primeiros três dias de vida, quando a resistência vascular pulmonar ainda se encontra elevada. Os sinais aparecem por volta do terceiro dia de vida ou logo após administração de surfactante ^(6,10,28-30).

A taquicardia e a atividade precordial hiperdinâmica são sinais importantes, assim como o aumento da amplitude dos pulsos periféricos. *Ictus cordis* propulsivo, como consequência de aumento do volume ventricular esquerdo, está presente em cerca de 20% dos casos. O achado clínico de pulsos com amplitude aumentada, identificado em cerca de 25 a 40% dos casos, corresponde à pressão de pulso aumentada, diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica maior que 30 mmHg. Sopro cardíaco sistólico, ejetivo, grau II / VI ocorre em 65 a 75% dos casos. Sopros grau III / VI são pouco comuns e são registrados em 10 a 15% dos casos. Raramente, encontra-se sopro típico em maquinaria, contínuo, com acentuação sistólica e decrescendo em fase diastólica, característico dos pacientes com PCA, um defeito estrutural congênito. Em 20% dos casos não ocorre sopro cardíaco ^(10,30-32). Nos RNPT com quadro de alteração respiratória prolongada e maior demanda de oxigênio, hemorragia pulmonar ou reaparecimento de estresse respiratório, deve-se sempre considerar a presença de CAHS. O mesmo se aplica aos casos de apnéia recorrente e inexplicável e de enterocolite necrosante e apnéias de repetição ^(30,33,34).

As alterações encontradas na radiografia torácica, apesar de auxiliarem o diagnóstico de CAHS, não são específicas. Observam-se com maior frequência edema, sobrecarga vascular pulmonar e broncograma aéreo com piora progressiva. A cardiomegalia, sinal mais tardio, associa-se a fluxos transductais maiores ^(30,32).

Devido aos sinais e sintomas clínico-radiológicos inespecíficos, o ecocardiograma/Doppler, é essencial para a confirmação diagnóstica de CA, bem como para avaliação da sua repercussão hemodinâmica e funcional ⁽³⁵⁻³⁹⁾. As definições atuais de CAHS envolvem parâmetros mais complexas e têm sido amplamente discutidas. Os marcadores mais estudados são: diâmetro do canal arterial > 1,5mm; alto índice de pulsatilidade transductal (velocidade sistólica máxima / velocidade diastólica máxima > 4 : 1) ; quantificação volumétrica do fluxo através do canal arterial (> 300ml/kg/min); quantificação da pré-carga com cálculo da razão entre diâmetro de átrio esquerdo (AE) e aorta (Ao) AE / Ao > 1,5 e fenômeno do “roubo” de fluxo das artérias sistêmicas com fluxo diastólico em torno de zero ou mesmo reverso nas artérias carótidas, artéria cerebral média, aorta descendente pós-ductal, artérias renais e mesentéricas ⁽³⁵⁻³⁹⁾.

Numa revisão recente Sehgal e McNamara³⁹ discutem a importância do ecocardiograma na avaliação dos parâmetros morfofuncionais, a determinação de CAHS nos RNPT e o início precoce do tratamento medicamentoso. A grande maioria dos autores considera, nesses casos, a importância da instituição terapêutica com menos de 72 horas de vida nos RNPT com IG inferior a 30 semanas ^(25,26,38-42).

Terapêutica do canal arterial patente

As primeiras medidas terapêuticas após diagnóstico de CA em recém-nascidos prematuros são a restrição hídrica, oxigenação adequada, manutenção da euvolemia e correção da anemia. Segundo Thibeault *et al.* (1977) e Betkurer *et al.* (1981), o uso de furosemida, diurético de alça, deve ser evitado, pois aumenta a síntese de prostaglandina E2 renal e reduz a probabilidade de encerramento espontâneo do CA ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Diante do canal arterial com repercussão clínica e hemodinâmica em recém-nascidos com IG < 30 semanas, recomenda-se a terapêutica específica com o uso de inibidores da síntese de prostaglandinas, como a indometacina ou ibuprofeno. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX2 e COX1), que convertem o ácido araquidônico em uma série de endoperóxidos, precursores das prostaglandinas e assim têm papel ativo no encerramento do canal ^(25,26,39-42).

A indometacina é amplamente utilizada e pode ser administrada por via intravenosa ou oral em três doses de acordo com o peso e dias de vida pós-natal. Devido à semi-vida prolongada durante as primeiras 48 horas de vida, recomenda-se a administração de 0,1mg/kg na primeira dose e 0,2mg/kg nas outras duas. Nos RNPT até sete dias de vida, a recomendação é de três doses de 0,2mg/kg. Já naqueles com mais de sete dias, utilizam-se três doses de 0,25mg/kg. Os efeitos colaterais da indometacina são muitos: redução da agregação plaquetária, hemorragia digestiva, efeito vasoconstritor sobre vários órgãos com risco de insuficiência renal, enterocolite necrosante, hipertensão pulmonar e diminuição da perfusão. Todos eles estão relacionados com a diminuição da síntese de prostaglandinas e justificam as contra-indicações de uso, tais como: sangramento ativo, plaquetopenia <60 000/mm³, enteropatia grave, enterocolite necrosante e insuficiência renal. A icterícia grave não é mais considerada contra-indicação absoluta, porque a indometacina não parece dissociar a bilirrubina da albumina ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

Dudell *et al.* ⁸ num estudo colaborativo nos Estados Unidos, registraram índices de encerramento do CA de 80% após administração de indometacina nas crianças com peso ao nascer inferior a 1750 gramas, se administrada até 14 dias de vida. O uso da indometacina foi menos eficaz nos neonatos mais prematuros. Os autores demonstraram melhores resultados com o avançar da idade gestacional, registrando-se índices de encerramento de 47% e 75% para RNPT com IG de 27 a 29 semanas e após 30 semanas, respectivamente ⁽⁸⁾. A idade pós-natal no momento do tratamento é outro fator importante na avaliação da eficácia do tratamento. A administração da indometacina, ainda na primeira semana de vida, relaciona-se com um maior índice

de encerramento do CA e com necessidade de doses menores. Essa relativa falha no tratamento tardio é observada apesar de serem mantidas no plasma, concentrações terapêuticas eficazes. Podem observar-se dois tipos de falência de tratamento: a total ausência de resposta à indometacina e a reabertura após o encerramento ou constrição inicial. Este segundo tipo é particularmente comum entre os prematuros extremos. O curso mais prolongado da indometacina, superior a três doses, tem sido proposto como tentativa de reduzir a probabilidade de reabertura do CA. Entretanto, estudos recentes demonstraram com a realização de ecocardiograma seriado, que o curso de curta duração, administrado no início da primeira semana de vida é tão eficaz quanto o tratamento prolongado^(47,48).

O ibuprofeno é outro AINE derivado do ácido carboxílico grupo ácido aril- propiônico. Algumas investigações registraram que seu uso não altera o fluxo sanguíneo cerebral, intestinal e renal. Além disso, parece ampliar a auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral e possuir propriedades neuroprotetoras do estresse oxidativo. Recomendam-se três doses endovenosas com intervalo de 24 horas entre elas, sendo a primeira de 10mg/kg e as subsequentes de 5mg/kg. Caso haja falha, recomenda-se um segundo ciclo de ibuprofeno. As contraindicações ao seu uso são as mesmas da indometacina. O ibuprofeno é um medicamento tão eficaz quanto a indometacina e, segundo revisões na literatura, não há diferença estatisticamente significativa entre os dois quanto à mortalidade, riscos de displasia broncopulmonar e hemorragia cerebral. Há registros de menores índices de oligúria transitória e enterocolite necrosante⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Entretanto, houve relatos de hipertensão pulmonar fatal com a administração do ibuprofeno^(52,53). Atualmente, as duas medicações referidas são consideradas eficazes para o encerramento do CA patente em recém-nascidos prematuros^(48,51).

Diversos estudos têm sido destinados a analisar as consequências do encerramento profilático do canal arterial desde o primeiro dia de vida. As últimas revisões do Cochrane evidenciaram, que não houve melhora do prognóstico em longo prazo dos RNPT que receberam tratamento profilático em relação ao grupo controle sem tratamento. Logo, abordar sistematicamente todos RNPT com a administração de AINEs inibidores da ciclooxigenase como drogas profiláticas, não é prática preconizada devido aos seus potenciais efeitos colaterais e falta de evidência de benefício aos pacientes^(54,55).

Apesar dos bons resultados no encerramento ductal, a indicação ampla de intervenção cirúrgica tem sido cada vez mais questionada. O procedimento apresenta complicações inerentes aos processos invasivos como pneumotórax, quilotórax, infecções e paralisia de cordas vocais. No estudo realizado por Moin *et al.* (2003), em mais de 50% dos prematuros com peso de nascimento menor que 1000g houve necessidade de suporte inotrópico no pós-operatório devido à hipotensão grave. Nemorofsky *et al.* (2008) não recomendam a cirurgia, mesmo diante de grandes *shunts* transductais. Por outro lado, Clyman *et al.* (2007) e Malviya *et al.* (2008) preconizam a laqueação nos RNPT com CA moderado ou grande e que apresentaram falência ou contra-indicação ao uso da indometacina, especialmente na população

de risco para desenvolver maior número de sequelas sistêmicas e pulmonares^(42,56-59).

CONCLUSÕES

A patência do canal arterial ainda é preocupante nos RNPT e sua prevalência é inversamente proporcional à idade gestacional e peso de nascimento, com registro mais frequente nos RN com menos de 30 semanas de IG e PN menor que 1000g.

O CAHS é responsável por hipoperfusão de vários órgãos sistêmicos, hiperfluxo pulmonar e isquemia miocárdica. As principais complicações observadas são: insuficiência cardíaca, hemorragia cerebral peri-intraventricular, disfunção renal, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar e hemorragia pulmonar.

O diagnóstico clínico-radiológico precoce nos prematuros é difícil e não específico, sendo necessária a realização rotineira de Ecocardiograma/Doppler na população de alto risco. Os principais achados de ecocardiográficos de CAHS são: diâmetro do canal arterial > 1,5mm; índice de pulsatilidade transductal > 4 : 1; volume de fluxo através do canal arterial > 300ml/kg/min; relação AE / Ao > 1,5 e fluxo diastólico em torno de zero ou reverso em carótidas, artéria cerebral média, aorta descendente pós-ductal, artérias renais e mesentéricas.

Além das medidas suportivas iniciais, a terapêutica específica com indometacina ou ibuprofeno deve ser considerada o mais precoce possível para os RNPT com canal arterial hemodinamicamente significativo. O tratamento medicamentoso profilático não é recomendado, devido à falta de evidências de seus benefícios em longo prazo e risco de comorbidades relacionadas às drogas disponíveis. A abordagem cirúrgica deve ser reservada para os RNPT com *shunts* transductais amplos com repercussão clínica e hemodinâmica que apresentaram falha ou contra-indicação à terapia medicamentosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudolph AM. The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation* 1970; 41:343.
2. Clyman RI. Developmental physiology of the ductus arteriosus. In: Long WA. *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders; 1990. p.64–75.
3. Gittenberger-de-Groot AC, Van Erbruggen I, Moolaert JM.: The ductus arteriosus in the preterm infant: Histologic and clinical observations. *J Pediatr*. 1980; 96(1): 88–93.
4. Moore P, Brook MM, Heyman MA. Patent ductus arteriosus. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents: including the fetus and young adults*. 7th Ed. Baltimore, Williams and Wilkins; 2008. p. 683–702.
5. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1890.

6. Huhta JC. Patent ductus arteriosus in the preterm neonate. In Long WA. *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders; 1990. p.389–400.
7. Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr* 1993; 122:S59.
8. Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr*. 1984 Jun; 104 (6): 915-20.
9. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006 Apr; 117 (4): 1113–21.
10. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child*. 1993; 68: 58–61.
11. El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Ligation of the patent ductus arteriosus in preterm infants: understanding the physiology. *J Pediatr* 2013; 162:1100.
12. Sehgal A, McNamara PJ. Coronary artery perfusion and myocardial performance after patent ductus arteriosus ligation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jun; 143(6):1271-8.
13. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Mar; 96(2):F133-7.
14. El-Khuffash AF, Molloy EJ. Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants. *J Pediatr*. 2008 Sep; 153(3):350-3.
15. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996 Apr; 128 (4): 470–8.
16. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000 Jul; 137 (1): 68–72.
17. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003; 8: 63-71.
18. Sehgal A, Tran H, Carse E. Doppler manifestations of ductal steal: role in decision making. *Eur J Pediatr*. 2011 Jun; 170(6):795-8.
19. Sehgal A, Coombs P, Tan K, McNamara PJ. Spectral Doppler waveforms in systemic arteries and physiological significance of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2011 Mar; 31(3):150-6.
20. Martin CG, Snider AR, Katz SM, et al. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982; 101:587.
21. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121:142.
22. Coombs RC., Morgan MEI., Durbin GM. Gut blood flow velocity in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1067-1071.. 1990; 111: 579-87.
23. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr*. 1994 Aug; 125 (2): 270-7.
24. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010 Apr; 30 (4): 241-52.
25. Sehgal A, McNamara PJ. The ductus arteriosus: a refined approach! *Semin Perinatol*. 2012 Apr; 36(2):105-13.
26. El-Khuffash AF, McNamara PJ. The patent ductus arteriosus ligation decision. *J Pediatr*. 2011 Jun; 158(6):1037-8.
27. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007; 92(6): 498–502.
28. Clyman RI, Jobe A, Heymann M, et al. Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J Pediatr* 1982; 100:101.
29. Kääpä P, Seppänen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:115.
30. Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: 1987-1989. *Early Hum Dev* 1991; 27:65.
31. Burnard ED. The cardiac murmur in relation to symptoms in the newborn. *Br Med J*. 1959; 1: 134–8.
32. Davis P, Turner GS, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995 Oct; 149 (10): 1136–41.
33. Jacob J, Gluck L, DiSessa T, et al. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. *J Pediatr* 1980; 96:79.
34. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010; 125:1020.
35. Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr* 2011; 100:231.
36. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995; 127:774.
37. Thankavel PP, Rosenfeld CR, Christie L, Ramaciotti C. Early echocardiographic prediction of ductal closure in neonates ≤ 30 weeks gestation. *J Perinatol* 2013; 33:45.
38. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F424.
39. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr* 2009; 168(8): 907-914.
40. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piecuch RE, et al. Neurodevelopmental outcomes following two different treatment approaches (early ligation and selective ligation) for patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2012; 161:1065.

41. Saldeño YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J Perinatol* 2012; 32:953.
42. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007; 150:216.
43. Thibeault DW, Emmanouilides GC, Dodge ME, Lachman R. Early functional closure of the ductus arteriosus associated with decreased severity of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Dis Child*. 1977 Jul; 131 (7): 741-5.
44. Betkurer MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1981; 68: 99–102.
45. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308:743.
46. Noori S, Seri I. Treatment of the patent ductus arteriosus: when, how, and for how long? *J Pediatr* 2009; 155:774.
47. Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. *J Pediatr* 2009; 155:819.
48. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
49. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, et al. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:423.
50. Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012; 102:9.
51. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
52. Amendolia B, Lynn M, Bhat V, et al. Severe pulmonary hypertension with therapeutic L-lysine ibuprofen in 2 preterm neonates. *Pediatrics* 2012; 129:e1360.
53. Bellini C, Campone F, Serra G. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus. *CMAJ* 2006; 174:1843.
54. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010.
55. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011.
56. Moin F., Kennedy K.A., Moya F.R. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol*. 2003 Aug; 20 (6): 313–20.
57. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants >1000 grams. *Am J Perinatol*. 2008 Nov; 25 (10): 661–6.
58. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; Issue 1.
59. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 138–44.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Avenida do Contorno 4852 sala701 - Funcionários
Belo Horizonte – Brasil CEP 30.110-090
Tel (55 31) 32255387
carolbraganca@hotmail.com

Recebido a 8.07.2014 | Aceite a 30.08.2014