

Papel da Ecocardiografia na Avaliação das Alterações Cardiovasculares em Recém-Nascidos Prematuros de Muito Baixo Peso, com Ênfase na Presença do Canal Arterial

Echocardiography Role in Assessing Cardiovascular Changes in Very Low Birth Weight Babies, With Emphasis on the Presence of the Ductus Arteriosus

Adriana Mello Rodrigues dos Santos^{1,2}, Zilda Maria Alves Meira¹, Maria do Carmo Nunes Pereira¹

Universidade Federal de Minas Gerais¹; Hospital Sofia Feldman², Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumo

O trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica sobre as alterações cardiovasculares em neonatos prematuros. Tais alterações têm elevada prevalência nas unidades de terapia intensiva neonatal, bem como há necessidade frequente de tratamento específico e implicações prognósticas. A revisão foi realizada de forma não sistematizada, a partir das seguintes fontes de pesquisas: PubMed, BVS e Medline.

Foram definidas as causas de tais alterações hemodinâmicas, os métodos frequentemente utilizados para sua detecção e propostas alternativas mais objetivas e eficientes nesta avaliação, enfatizando-se diferentes parâmetros ecocardiográficos bem como as limitações de cada método.

Introdução

As alterações do sistema cardiovascular são frequentes em neonatos prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas), notadamente nos prematuros de muito baixo peso, ou seja, com peso de nascimento inferior a 1.500 g, geralmente com idade gestacional também inferior a 30 semanas. Tais alterações ocorrem desde as primeiras horas de vida¹⁻⁴, por causas diversas, listadas a seguir:

a) o miocárdio do prematuro, por conter menos tecido contrátil em relação à criança maior, pode ser incapaz de se adaptar ao aumento da resistência vascular sistêmica consequente à saída da placenta da circulação e à vasoconstrição periférica desencadeada pela liberação de hormônios durante o parto;⁵⁻⁷

b) recém-nascidos prematuros (RNPT) de muito baixo peso nascidos de mães com corioamnionite; em contrapartida, podem apresentar disfunção miocárdica associada à

hipotensão com débito cardíaco normal ou até aumentado (resistência vascular sistêmica baixa);

c) neonatos prematuros com histórico de sofrimento perinatal podem exibir disfunção miocárdica e/ou resposta vasomotora anormal;⁸

d) RNPT podem manifestar hipotensão e/ou baixo fluxo sistêmico secundários a um canal hemodinamicamente significativo, associado ou não ao fluxo da esquerda para a direita através do septo interatrial, ainda que clinicamente silenciosos.^{5,7,9} Nesse caso, se forem usados inotrópicos que aumentem a resistência vascular sistêmica em relação à resistência vascular pulmonar, pode-se paradoxalmente reduzir o fluxo sistêmico, a despeito da correção da hipotensão arterial ou até mesmo agravar a hipotensão sistêmica ao se aumentar o fluxo pulmonar através do canal arterial;^{4,7,10}

e) a hipotensão e/ou baixo fluxo sistêmico podem ocorrer por insuficiência adrenal relativa⁷ e resistência a inotrópicos/vasopressores ou síndrome de resposta inflamatória sistêmica, como observado na sepse ou enterocolite necrosante;^{10,11}

f) instabilidade hemodinâmica neonatal pode ser causada por derrame pericárdico, por vezes associado ao uso de cateteres intracardíacos;⁵

g) baixo débito cardíaco pode ainda ser consequência de hipertensão pulmonar, por redução do enchimento ventricular esquerdo secundário à redução do retorno venoso pulmonar ou a efeitos mecânicos causados pela sobrecarga pressórica do ventrículo direito (VD).⁵

A adequação hemodinâmica do prematuro deve ser sempre avaliada de maneira global, levando-se em consideração, inclusive, possíveis efeitos deletérios de terapêuticas comumente utilizadas no período neonatal. Nesse contexto, ressalta-se o uso da ventilação mecânica, muitas vezes imprescindível ao tratamento desses recém-nascidos (RN), mas que pode causar redução do retorno venoso sistêmico, aumento da resistência vascular pulmonar e até disfunção miocárdica, quando são utilizadas pressões médias mais altas em vias aéreas.¹² Nesses casos, a ventilação mecânica poderia melhorar a oxigenação arterial, mas ao reduzir a perfusão sistêmica comprometeria a oxigenação tecidual.⁴

O entendimento apropriado da hemodinâmica sistêmica em neonatos, entretanto, é bastante limitado. O impacto da

Palavras-chave

Ecocardiografia; Recém-Nascido de Muito Baixo Peso; Prematuro; Canal Arterial.

Correspondência: Adriana Mello Rodrigues dos Santos •

Av. Prof. Alfredo Balena, 190, sala 533. CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: amellor.santos@gmail.com

Artigo enviado em 16/11/2015; revisado em 13/12/2015; aprovado em 18/01/2016.

DOI: 10.5935/2318-8219.20160014

prematuridade nesse contexto é ainda mais desconhecido e a aquisição desse conhecimento esbarra em preceitos técnicos^{7,13} e éticos.¹⁴ Como consequência, o tratamento das alterações cardiovasculares em RNPT raramente é baseado em sua fisiopatologia.¹¹ O que se pode verificar na prática diária é o tratamento desses neonatos com infusões endovenosas de soluções fisiológicas, por vezes em grande volume. Entretanto, já foi demonstrado que não há depleção de volume na maioria dos prematuros hipotensos nas primeiras horas de vida.⁶

Ocorre, ainda, administração de vasopressores e/ou inotrópicos, com pouco enfoque à etiologia, fase ou fisiopatologia da instabilidade hemodinâmica. É possível notar diferentes padrões na forma de tratar esses prematuros, relacionados às unidades neonatais em que serão tratados e não propriamente aos parâmetros clínicos.^{1,7,15,16} Salienta-se a limitada capacidade que o miocárdio do prematuro tem em aumentar a contratilidade e o volume de ejeção em resposta às sobrecargas volumétricas.⁵ Além disso, na maioria das unidades de terapia intensiva (UTI) neonatal, os parâmetros hemodinâmicos usados são, em sua maioria, clínicos, incluindo tempo de enchimento capilar, diurese, amplitude de pulsos arteriais e pressão arterial (PA) não invasiva. Sabe-se, no entanto, que tais parâmetros não se correlacionaram com medidas mais objetivas de fluxo sistêmico, notadamente nas primeiras 24 horas de vida.^{2,5,11,12,17-19}

O enfoque no tratamento da hipotensão arterial é particularmente comum nas unidades neonatais de terapia intensiva,^{1,7} o que deve ser realizado com algumas importantes ressalvas. A hipotensão é definida como o nível de PA em que há perda da autorregulação de fluxo sanguíneo aos órgãos-alvo. Níveis decrescentes de PA além desse “limiar de autorregulação” atingem níveis de perda de função e, finalmente, atingindo o “limiar isquêmico”, resultam em isquemia tecidual e lesão permanente.^{7,20} Não são conhecidos os níveis de PA que causariam perda de autorregulação ou isquemia tecidual permanente nos RNPT de muito baixo peso.^{1,11,15,21,22} Entretanto, sabe-se que níveis mais baixos de PA são mais comuns em idades gestacionais menores e são menos frequentes naqueles com idades pós-natais maiores.^{1,6}

Na prática clínica, em geral, utiliza-se a PA média, já que essa é considerada mais representativa da pressão de perfusão que as pressões sistólica e diastólica.^{6,15} Além disso, define-se hipotensão como a PA média abaixo do quinto ou 10º percentil para a idade gestacional e pós-natal. No primeiro dia de vida, esses valores se equivalem à idade gestacional em semanas.^{2,3,7,11,12,20,23} A escolha desse parâmetro pode ser contestada, já que o objetivo clínico deveria ser a manutenção de níveis pressóricos acima de um limiar seguro, e não um valor de referência de normalidade baseado em critérios estatísticos.²¹

Alguns estudos postulam que o limiar de autorregulação fique em torno de 30 mmHg mesmo nos RNPT de baixo peso extremo (peso de nascimento inferior a 1.000 g) no primeiro dia de vida. Utilizando-se o parâmetro de PA média equivalente à idade gestacional em semanas, pode-se deixar os mais prematuros, que são os mais vulneráveis, expostos aos riscos da perda da autorregulação.^{15,20} Além disso, a PA é determinada pela interação entre débito cardíaco e resistência vascular sistêmica. Idealmente, portanto, deve-se monitorar

débito cardíaco e/ou resistência vascular sistêmica além da medida da PA para uma avaliação mais acurada da condição cardiovascular.^{12,15} Individualmente, níveis pressóricos são pouco preditivos da perfusão tecidual e oferta de oxigênio tecidual.^{1,2,5,6,8,19,21} Alguns autores especulam se o cérebro do RN muito prematuro, imediatamente após o parto, seria considerado órgão não vital e, portanto, possivelmente mal perfundido na fase compensada do choque, quando os níveis de PA são ainda normais.^{7,20}

Canal arterial no RNPT

A prevalência do canal arterial no grupo de RNPT extremos (idade gestacional inferior a 30 semanas) é elevada, variando de 50% a 100% nos primeiros dias de vida em diferentes séries, dependendo do critério diagnóstico e das idades gestacionais e pós-natais.^{5,13,19,24-30} A prevalência relaciona-se ao inverso da idade gestacional e várias morbidades estão associadas à sua presença, principalmente nos RN de baixo peso extremo: hemorragia peri e intraventricular (HPIV), enterocolite necrosante (ECN), hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar (DBP), aumento da permanência hospitalar e morte.^{2,3,29,31-42}

Relação causal direta entre essas complicações e hiperfluxo pulmonar/hipofluxo sistêmico, ambos presentes no RNPT com canal arterial hemodinamicamente significativo,⁴³ foi considerada verdadeira até os últimos anos. Entretanto, alguns trabalhos não demonstraram redução da maioria dessas comorbidades ou de suas consequências como a sobrevivência livre de sequelas neurológicas,^{31,44} com a profilaxia ou o tratamento (farmacológico ou cirúrgico) para fechamento do canal arterial. Ressalta-se que esses estudos não foram desenhados para definir o papel do canal na predição de desfechos clínicos adversos.^{30-32,39}

Alguns autores passaram a questionar se o canal arterial não seria apenas um “marcador” de gravidade associado à prematuridade e não um fator causal, ou seja, o canal arterial seria patente nos RNPT mais graves e por isso também as complicações como HPIV, ECN, DBP e morte.^{24,45,46} Outros autores passaram a interrogar até mesmo se tais morbidades não seriam causadas pela terapia, farmacológica ou cirúrgica, instituída para tratamento dos RN com canal arterial.^{39,45,47-52}

Como consequência, têm-se observado condutas diversas em relação ao tratamento dos RNPT com canal arterial, não apenas entre centros considerados de excelência, mas até em um mesmo centro, dependendo do neonatologista assistente.^{30,47,50,53} Essa falta de consenso reflete o escasso conhecimento que a literatura forneceu nos últimos anos. Os trabalhos são conflitantes, por estudarem grupos pequenos e, portanto, com reduzido poder estatístico,⁵⁴ incluindo populações diferentes em relação às idades gestacionais,⁵⁵ grau de comprometimento hemodinâmico, dimensão dos canais arteriais,^{30,56-58} idades pós-natais e, conseqüentemente, tempos de exposição também diferentes.⁴⁶ Os estudos não foram desenhados para avaliar o papel de um canal arterial persistente nas morbidades neonatais, mas para detectar a relação entre tratamento e o fechamento do canal.

Finalmente, todos os trabalhos têm tratamento de “resgate” caso o canal persista.^{46,55,59} Quando os prematuros anteriormente randomizados para o não tratamento do canal arterial permaneciam sintomáticos, eram então tratados. Dessa forma, os resultados dos estudos evidenciam a capacidade de fechamento do canal arterial com determinada droga e não os possíveis benefícios do fechamento em comparação ao não tratamento do canal arterial.^{24,32,43,46,60-62}

É importante salientar que, diante das evidências científicas e da incidência relativamente elevada de fechamento espontâneo do canal arterial em prematuros de maiores idades gestacionais e maiores pesos ao nascimento,^{34,63} ao longo de períodos de tempo bastante variáveis, a abordagem do canal arterial modificou-se,^{53,56,64} com tendência à redução da indicação ou adiamento do tratamento clínico⁶⁵ para oclusão do canal. Consequentemente, observou-se aumento da necessidade de tratamento cirúrgico do canal arterial,⁴³ notadamente nas menores idades gestacionais.⁶⁴

Fechamento cirúrgico do canal arterial

Até recentemente, o procedimento para correção cirúrgica do canal era considerado seguro. Atualmente, no entanto, complicações perioperatórias como baixo fluxo coronariano pré-operatório, hipotensão sistêmica, disfunção miocárdica, deterioração respiratória e perda da capacidade de autorregulação cerebral foram relatadas^{43,46,47,56,61,66} e podem estar implicadas na gênese de possíveis eventos adversos a longo prazo. Por outro lado, alguns estudos não identificaram a ligadura cirúrgica como preditor de desenvolvimento neurológico desfavorável,^{45,54} mas sim as comorbidades a ela associadas, como prematuridade e ventilação mecânica prolongada.⁵⁴

Outros autores associaram o pior desenvolvimento neurológico às ligaduras cirúrgicas do canal realizadas precocemente (menos de 10 dias de vida).⁶⁷ A DBP e a retinopatia da prematuridade podem também estar associadas à ligadura cirúrgica do canal em prematuros,^{45,50,68} existindo ainda um debate quanto à segurança de todos os procedimentos anestésico-cirúrgicos na população neonatal e especificamente na de RNPT.^{54,69} Ainda não se tornou evidente a causa da pior evolução neurológica, bem como da associação com retinopatia da prematuridade em pacientes submetidos a ligadura cirúrgica do canal. As lesões podem ter precedido a cirurgia em alguns pacientes, os pacientes submetidos à cirurgia podem ser mais doentes que os tratados clinicamente ou a lesão pode ter resultado de alterações perioperatórias como hipotermia, manuseio excessivo durante o transporte ou exposição direta às drogas anestésicas.⁶⁹

A despeito de certa controvérsia, deve-se considerar a correção cirúrgica do canal arterial quando há contraindicação ao tratamento medicamentoso ou quando o canal arterial persiste com repercussão hemodinâmica após o tratamento farmacológico. Observou-se aumento da mortalidade de quatro a oito vezes no grupo de neonatos que manteve canal arterial significativo após tratamento medicamentoso, em relação aos sem canal arterial significativo ou com canal fechado após tratamento medicamentoso, mesmo se ajustando para fatores de confusão, como idade gestacional e escore de gravidade.^{35,41}

Tratamento farmacológico do canal arterial no RNPT

Contrariando a tendência atual em questionar os reais benefícios do fechamento do canal arterial em RNPT, alguns trabalhos demonstraram efeitos hemodinâmicos bastante indesejáveis do canal arterial já nas primeiras horas de vida, detectados ao estudo ecocardiográfico,^{2,4,13,25,26,33,60,61,70-74} postulando-se, portanto, o tratamento farmacológico precoce. O tratamento pré-sintomático precoce do canal arterial em prematuros selecionados difere do que já foi descrito na literatura como profilaxia. Profilaxia é definida como o tratamento de todos os RNPT, tendo ou não um canal arterial pérvio. Nesse caso, cerca de 60% dos RN recebiam a medicação desnecessariamente.^{42,60} O tratamento pré-sintomático precoce contradiz paradigmas anteriores, que consideravam “normal” a existência de um canal arterial nos primeiros dias de vida de um RNPT.⁶⁰

Como não se dispõem de estudos clínicos aleatorizados comparando o uso de inibidores da cicloxigenase de forma profilática, pré-sintomática precoce, sintomática precoce ou sintomática tardia, com o tratamento cirúrgico ou mesmo com o não tratamento, não se pode fazer recomendação específica.^{61,62,75}

Apesar de os efeitos colaterais dos inibidores da cicloxigenase serem considerados reversíveis em sua maioria, tem sido enfatizado o aumento do risco de DBP quando a indometacina é utilizada em RNPT sem canal arterial,⁵² além do aumento do risco de perfuração intestinal quando esse inibidor da cicloxigenase é usado em associação aos corticosteróides.^{24,51,76}

Como há indícios de efeitos deletérios do canal em prematuros, inclusive aumento de mortalidade,^{35,41} bem como possíveis complicações advindas da profilaxia, especialmente nos RN que recebem a droga desnecessariamente por não terem um canal arterial, além de possíveis sequelas após fechamento cirúrgico do canal, o tratamento medicamentoso pré-sintomático torna-se alternativa interessante. A diferenciação entre prematuros com canal arterial hemodinamicamente significativo e prematuros cujo canal arterial representa uma adaptação fisiológica no período transitório,^{25,27,56,60,73} a partir dos achados ecocardiográficos, permite selecionar o subgrupo de maior risco à exposição ao canal arterial e que teriam mais benefício com o tratamento.³

Ecocardiografia funcional no RNPT

A ecocardiografia funcional poderia, portanto, tornar-se ferramenta fundamental na tomada de decisão do tratamento medicamentoso ou cirúrgico do canal arterial, evitando exposição aos anti-inflamatórios não esteróides (AINES), ao restringir-se o uso dessas drogas aos prematuros que realmente apresentem canal hemodinamicamente significativo e limitando o tempo de exposição a essas drogas.^{62,73} Além disso, o tratamento farmacológico precoce antes do surgimento de sinais clínicos como sopro, precórdio hiperdinâmico e pulsos amplos,^{72,77} possível com o uso da ecocardiografia funcional, está associado à redução da necessidade de cirurgia.⁴⁶

Logo, são necessárias avaliações e validações de protocolos de ecocardiografia para melhor avaliação hemodinâmica de prematuros e, para tal, a literatura sugere a inclusão dos seguintes parâmetros:

Artigo de Revisão

1) estimativa da magnitude e direção do fluxo sanguíneo através do forame oval. O fluxo interatrial da esquerda para a direita pode incrementar o hiperfluxo pulmonar e reduzir o fluxo sistêmico, ambos já causados pelo canal arterial,^{4,13,25,78-80} em geral considera-se significativo o diâmetro do forame oval maior que 3 mm;⁷⁹

2) estimativa da magnitude do fluxo de sangue da aorta para a artéria pulmonar através do canal. Alguns autores consideram significativo diâmetros do canal arterial superiores a 1,5 mm correlacionando esse ponto de corte com a possibilidade de complicações.^{3,13,56,81,56,81} No entanto, essa estimativa não está relacionada apenas ao diâmetro ductal^{13,26} (Figura 1), mas também às resistências vasculares sistêmica e pulmonar, bem como à contratilidade do miocárdio imaturo.

Com esse objetivo, a avaliação das velocidades média e diastólica final em artéria pulmonar esquerda (APE)^{13,26,43,82} (Figura 2), bem como a mensuração do gradiente de pressão entre aorta e artéria pulmonar através do canal arterial poderiam ser utilizados como medidas adjuvantes à aferição direta do diâmetro do canal arterial.

2.1) A **velocidade diastólica média em APE** é obtida no corte paraesternal sagital esquerdo alto (corte do canal) com a amostra de volume do Doppler pulsátil posicionada em terço proximal dessa artéria, realizando-se a planimetria da integral da área sob a curva de velocidade em função do tempo (IVT). O programa do aparelho de ecocardiografia, dividindo a IVT pela duração do ciclo cardíaco, em segundos, fornece

a velocidade média. A **velocidade diastólica final** é aferida neste mesmo local. Considera-se velocidade diastólica média em APE elevada quando $\geq 0,42$ m/s²⁶ e velocidade diastólica final aumentada quando $\geq 0,20$ m/s^{26,74} (Figura 2).

2.2) **Direção do fluxo e gradiente de pressão entre aorta e artéria pulmonar através do canal arterial** podem ser avaliados no corte paraesternal esquerdo sagital alto, tentando-se minimizar o ângulo entre o feixe de ultrassom e o fluxo de sangue através do canal arterial. O fluxo através do canal é em geral da esquerda para a direita, mesmo nas primeiras horas de vida, mas também é frequente o achado de fluxo bidirecional;^{60,74} nesses casos, quando a direção do fluxo da direita para a esquerda é maior que 60% da duração da sístole, a pressão pulmonar em geral é suprassistêmica.⁸³ Através do gradiente entre aorta e artéria pulmonar e obtendo-se a PA sistólica, de forma invasiva (em geral através de cateter de artéria umbilical) ou não, é possível a estimação da pressão sistólica em artéria pulmonar. Por exemplo: em um RN com fluxo através do canal da esquerda para a direita, velocidade máxima de fluxo pelo canal de 3 m/s (gradiente aorta- artéria pulmonar de 36 mmHg calculado pela equação de Bernoulli) e PA sistólica de 65 mmHg, estima-se que a pressão sistólica em artéria pulmonar seja de 29 mmHg (65 mmHg – 36 mmHg). Canais arteriais pequenos, com sinais de restrição têm, em geral, fluxo contínuo com velocidades máximas superiores a 2 m/s,⁵⁶ enquanto canais amplos têm fluxo pulsátil com velocidades inferiores a 1,5 m/s;²⁷

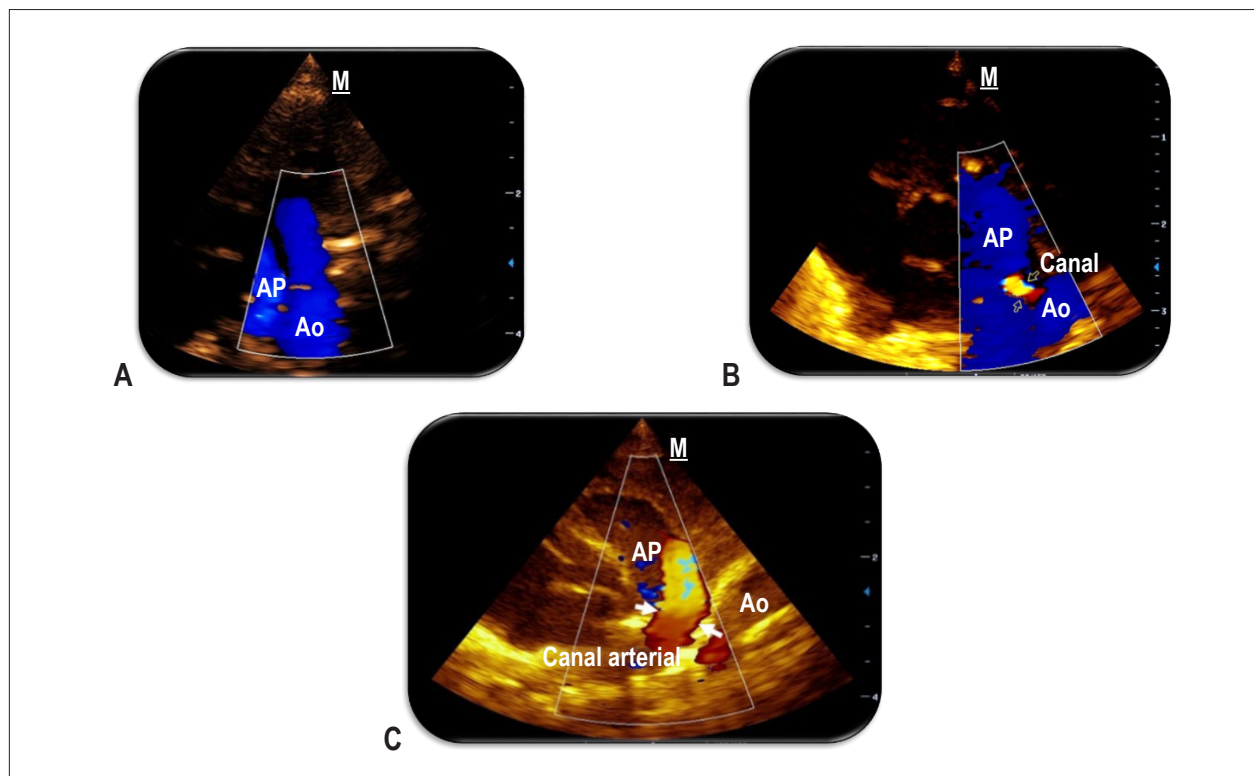


Figura 1 – Corte paraesternal esquerdo alto. Ao = aorta; AP = artéria pulmonar. A: Canal arterial fechado; B: Canal arterial pequeno (1 mm) com fluxo da esquerda para a direita; C: Canal arterial amplo (3,1 mm) com fluxo da esquerda para a direita. Fonte: Arquivo pessoal da autora AMRS.

3) avaliação da *performance* miocárdica que não poderá ser realizada por meio da fração de ejeção ou fração de encurtamento, já que tais medidas encontram-se superestimadas na vigência de um canal arterial. Nessa situação, os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo (VE) podem estar aumentados por aumento do retorno venoso pulmonar, e os diâmetros sistólicos reduzidos pela redução da pós-carga, que passa a ser definida não apenas pela resistência vascular sistêmica, mas também pela resistência vascular pulmonar^{13,43,65,66}. Uma opção interessante poderia ser, portanto, a relação entre a velocidade de encurtamento circunferencial das fibras miocárdicas corrigida pela frequência cardíaca (VEC_{FC}) e o estresse de parede sistólico (EPS), medida menos influenciada pela frequência cardíaca, pré e pós-carga.⁸⁴⁻⁸⁸

$$VEC_{FC} = \frac{\text{(encurtamento circunferencial / tempo de ejeção do VE)}}{\sqrt{R} - R}$$

onde o encurtamento circunferencial = [(circunferência diastólica final – circunferência sistólica final) / circunferência diastólica final], obtidos no corte paraesternal eixo curto, ao nível dos folhetos da valva mitral; o tempo de ejeção do VE é obtido através de um traçado ao modo M da valva aórtica com velocidade de 100 mm/s, medindo-se o tempo entre a abertura e o fechamento desta valva; e a raiz quadrada do intervalo R-R ($\sqrt{R} - R$) é utilizada para se corrigir o tempo de ejeção para uma FC de 60 bpm. Os valores normais para bebês prematuros nas primeiras horas de vida é de 0,8 circ/s ± 0,15.

$$EPS \text{ (g/cm}^2\text{)} = \frac{0,34 \times PAS \times DSVE}{PPVE_s \times (1 + PPVE_s / DSVE)}$$

onde PAS é a pressão arterial sistólica, DSVE é o diâmetro sistólico do VE, calculado dividindo-se a circunferência sistólica final por π em vez de medir o diâmetro no modo bidimensional, com o objetivo de reduzir erros devidos às distorções na geometria do VE (que são frequentes, principalmente em decorrência ao achatamento do septo

interventricular); e $PPVE_s$ é a espessura sistólica da parede posterior do VE.

O EPS corresponde ao cálculo da pós-carga; a VEC_{FC} mede a rapidez com que o miocárdio se contrai (e não a distância que ele contrai como medimos na fração de encurtamento). No entanto, a medida da VEC_{FC} também é influenciada pela pré e pós-cargas, assim com a fração de encurtamento. Dessa forma, idealmente devemos calcular a relação entre VEC_{FC} e EPS, que é utilizada como índice de contratilidade miocárdica. Existe uma relação inversa entre VEC_{FC} e EPS em neonatos prematuros normais. Em relação a crianças maiores, o miocárdio do prematuro tem maior contratilidade basal, mas uma menor reserva cardíaca, significando que, diante de um aumento da pós-carga, a VEC_{FC} declina mais rapidamente nos prematuros em relação às crianças maiores⁸⁶ (Figura 3).

Além disso, os bebês que evoluem com baixo fluxo sistêmico também têm uma curva mais íngreme da relação entre VEC_{FC} e EPS demonstrando uma pior habilidade do miocárdio dessas crianças ao lidar com aumentos da pós-carga⁸⁹ (Figura 4).

4) estimar a adequação da circulação sistêmica, que não poderá ser analisada apenas pela mensuração do débito cardíaco do VE ou do VD, pela alta frequência de fluxos através do canal arterial e septo interatrial.^{4,18,19,25,71} Nesse contexto, as mensurações do fluxo em veia cava superior (VCS), padrão de fluxo diastólico em aorta descendente e em artéria mesentérica superior, aparecem como interessantes alternativas.^{18,28,70,71} mas ainda necessitam de validação na prática diária. Além disso, algumas dessas medidas são tecnicamente mais elaboradas.¹⁸

4.1) O **fluxo em VCS** pode ser utilizado como estimativa do fluxo sanguíneo sistêmico, por representar o retorno venoso da parte superior do corpo e cérebro.^{2,5,70}

$$\text{Fluxo VCS} = \frac{IVT \text{ da VCS} \times 3,14 \times \text{diâmetro médio VCS}^2 \times FC}{4}$$

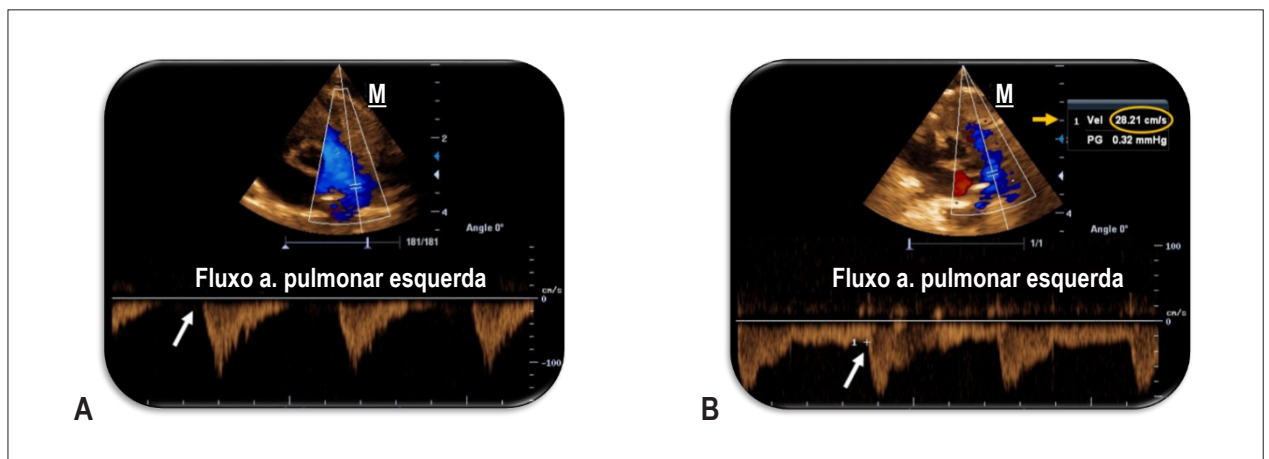


Figura 2 – As setas brancas apontam as velocidades diastólicas finais em artéria pulmonar esquerda (APE). A: Velocidade diastólica final em APE de 0 cm/s em RN de 29 semanas, 13 horas de vida e canal arterial de 1 mm; B: Velocidade diastólica final em APE de 28,21 cm/s em RN de 29 semanas e 3 dias, 9 horas de vida e canal arterial de 2,1 mm. Fonte: Arquivo pessoal da autora AMRS.

onde IVT da VCS = curva da velocidade em função do tempo, obtida no corte subcostal coronal, integrando-se tanto as velocidades positivas quanto as negativas, caso existentes, e obtendo-se a média de 10 ciclos cardíacos consecutivos; $3,14$ é o número π ; o diâmetro médio da VCS é obtido no corte paraesternal longitudinal direito, próximo à desembocadura da VCS em átrio direito, ao modo M , e a média de 10 diâmetros máximos e 10 diâmetros mínimos consecutivos é obtida (Figura 5).

Os valores de referência para o fluxo em VCS , durante as primeiras 48 horas de vida são de 40 a 120 mL/kg/min.¹³ Baixo fluxo em VCS é associado a canal arterial com repercussão hemodinâmica nas primeiras 24 horas de vida e fluxos inferiores a 30 mL/kg/min, nas primeiras horas de vida, são notadamente associados a hemorragia intracraniana e leucomalácia;² no entanto, o cálculo do fluxo em VCS é tecnicamente elaborado e demorado, sendo, pois, mais utilizado no campo da pesquisa não tendo se incorporado às técnicas de avaliação clínica rotineiras.

4.2) O **padrão de fluxo diastólico normal em aorta descendente** pós-ductal é anterógrado. O “roubo” progressivo de fluxo através do canal arterial causa redução do fluxo diastólico em aorta descendente, inicialmente tornando-o ausente e com canais arteriais maiores o fluxo diastólico passa a ser reverso^{18,28} (Figura 6).

4.3) A hipoperfusão intestinal é um fator de risco conhecido para enterocolite necrosante. O canal arterial em prematuros está associado ao risco de enterocolite e alterações adversas no fluxo sanguíneo abdominal, como redução da pressão de perfusão e aumento da resistência.^{59,71,90-92} O **padrão de fluxo em artéria mesentérica superior (AMS)** é estudado no corte subcostal sagital abdominal. O Doppler pulsátil é posicionado em AMS próximo à sua origem da aorta e a correção de ângulo (quando o ângulo entre o feixe de ultrassom e o fluxo da AMS é superior a 20°) geralmente é necessária. Além das velocidades sistólica máxima, diastólica final e média, é possível o cálculo do índice de pulsatilidade (IP),

que é uma medida da variabilidade da velocidade do sangue em determinado vaso (Figura 7) através da seguinte fórmula:⁹³

$$IP = \frac{(\text{velocidade sistólica AMS} - \text{velocidade diastólica final AMS})}{\text{Velocidade média AMS}}$$

Com o aumento progressivo do “roubo” diastólico pelo canal arterial observam-se redução ou ausência de fluxo diastólico e, posteriormente, reversão do fluxo diastólico em AMS.^{56,92} Recentemente, a autora AMRS observou, em sua dissertação de mestrado, IP aumentado ($\geq 1,38$), já nas primeiras 24 horas de vida, em prematuros de 26 a menos de 30 semanas que, posteriormente, necessitaram de tratamento para fechamento do canal arterial.⁷⁴

5) avaliar sinais de sobrecarga volumétrica esquerda como no estudo da relação entre diâmetros de átrio esquerdo (AE) e aorta. Tal relação é tradicionalmente aferida na existência de canal arterial, devendo ser feitas algumas ressalvas à sua medida. O aumento do AE e da pré-carga do VE, por aumento do retorno venoso pulmonar, pode não ocorrer quando há grande fluxo da esquerda para a direita através do septo interatrial.^{25,80} Diante disso, a redução da pré-carga poderia implicar, inclusive, redução adicional do fluxo sanguíneo sistêmico.^{43,79} Dessa forma, um canal arterial grande associado a um fluxo exuberante da esquerda para a direita através do forame oval com consequentes diâmetros de AE normais ou pouco aumentados poderia sinalizar a possibilidade de inadequação do fluxo para a circulação sistêmica e suas possíveis consequências, como ECN, HPIV e insuficiência renal.⁶⁵ Além disso, aumentos dos diâmetros da aorta ascendente podem acompanhar canais arteriais de maiores diâmetros, refletindo aumento da pré-carga e a clássica relação entre os diâmetros de AE e aorta poderia resultar normal.³⁶ Outras medidas que poderiam corroborar a sobrecarga volumétrica esquerda são a velocidade máxima do jato de regurgitação mitral superior a 2 m/s, além de indícios de elevadas pressões de enchimento em câmaras esquerdas: relação E/A mitral > 1 em canais moderados e $> 1,5$ em

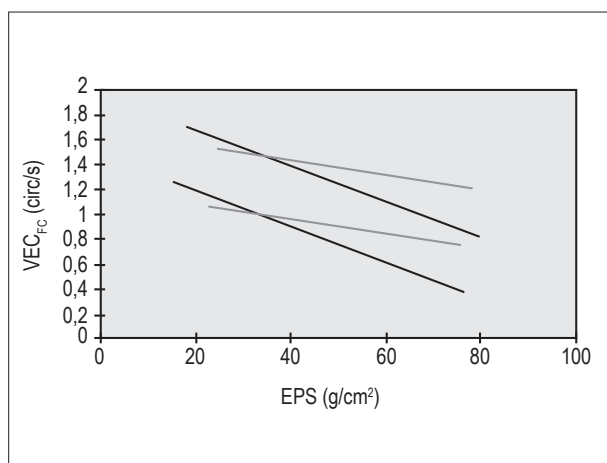


Figura 3 – Intervalo de confiança de 95% da relação entre VEC_{Fc} e EPS em prematuros normais (linha preta) e crianças maiores (linha cinza). Adaptado de Barlow et al.

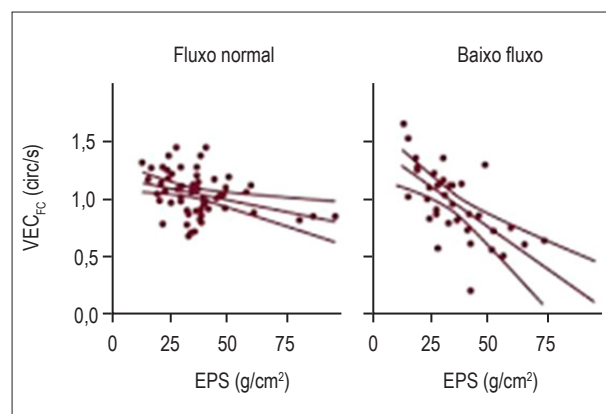


Figura 4 – Relação entre a velocidade de encurtamento circunferencial (VEC_{Fc}) e estresse de parede sistólico (EPS) em bebês com fluxo sistêmico adequado (esquerda) e baixo fluxo sistêmico (direita). Os bebês que evoluíram com baixo fluxo sistêmico têm curva mais íngreme sugerindo resposta miocárdica limitada em resposta ao aumento da pós-carga (EPS). Adaptado de Osborn et al.

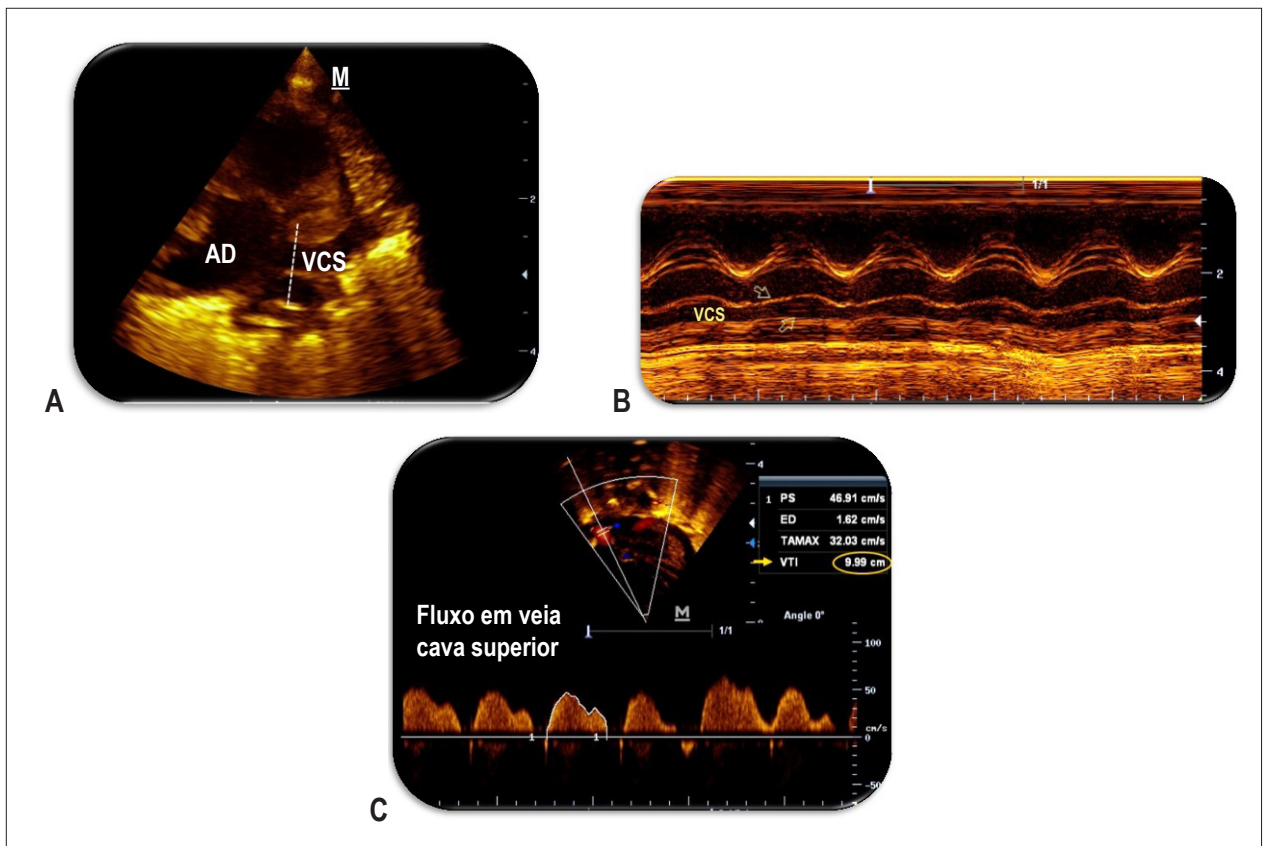


Figura 5 – A: VCS no corte paraesternal longitudinal direito. A linha pontilhada aponta o local onde é realizado o corte transversal ao modo M, próximo da desembocadura em átrio direito; B: Modo M da VCS, onde são aferidos seus diâmetros máximos e mínimos, em cm; C: Fluxo de VCS ao Doppler pulsátil, no corte subcostal coronal, para cálculo da área sob a curva de velocidade em função do tempo, em cm. AD = átrio direito. Fonte: Arquivo pessoal da autora AMRS.

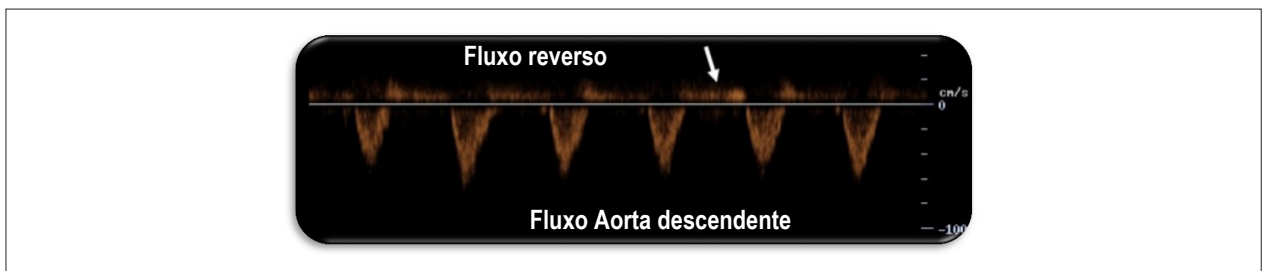


Figura 6 – Corte paraesternal sagital alto, fluxo em aorta descendente ao Doppler pulsátil. Presença de fluxo reverso diastólico. Fonte: Arquivo pessoal da autora AMRS.

canais grandes.^{56,60,66} Todos, porém, de difícil interpretação na concomitância de comunicações da esquerda para a direita através do septo interatrial;

6) estudo anatômico completo usando a análise sequencial segmentar previamente à avaliação funcional é primordial, já que algumas cardiopatias congênitas, como drenagem anômala total de veias pulmonares e coarctação de aorta, causam instabilidade hemodinâmica neonatal e são de difícil detecção.⁵ É necessário o reconhecimento de estruturas consideradas normais, como a veia cava superior esquerda persistente. Esta modificaria a interpretação de dados ecocardiográficos como o fluxo em veia

cava superior (direita), perdendo importância no diagnóstico de baixo débito cardíaco sistêmico.

Existe controvérsia na literatura quanto aos parâmetros clínicos e ecocardiográficos que deveriam ser levados em consideração na avaliação da repercussão hemodinâmica e, consequentemente, na decisão quanto à necessidade de tratamento do canal arterial. Alguns autores defendem que diante de canal arterial com fluxo predominante da esquerda para a direita, o diâmetro do canal seria o determinante primário da repercussão hemodinâmica e a direção do fluxo diastólico em aorta descendente e a velocidade de

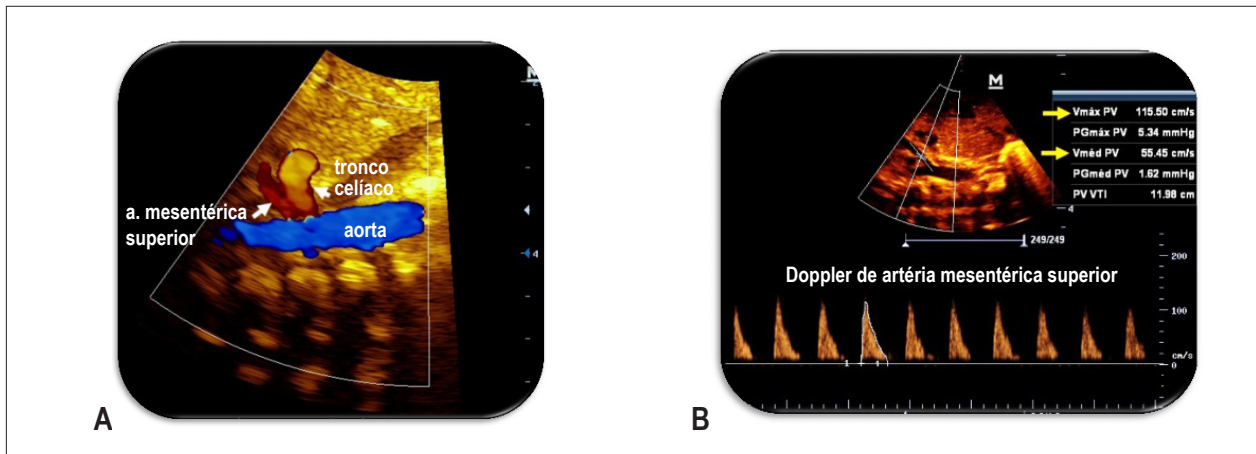


Figura 7 – A: Fluxo em aorta abdominal, mesentérica superior e tronco celíaco ao mapeamento de fluxo em cores; B: Fluxo em artéria mesentérica superior ao Doppler pulsátil, obtido após correção do ângulo entre o fluxo da referida artéria e o feixe de ultrassom. Velocidade sistólica máxima de 115,5 cm/s, velocidade diastólica final de 0 cm/s e velocidade média de 55,45 cm/s, resultando em índice de pulsatilidade de 2,08. Recém-nascido com idade gestacional de 28 semanas e 5 dias, com canal arterial de 2,2 mm; exame realizado com 14 horas de vida. Fonte: Arquivo pessoal da autora AMRS.

fluxo diastólico em artéria pulmonar esquerda as medidas adjuntas confirmatórias,⁸³ enquanto outros autores advogam a necessidade de parâmetros clínicos e ecocardiográficos para um estadiamento do significado hemodinâmico do canal arterial.⁵⁶

Acrescenta-se a esses desafios a possibilidade de que mesmo diante do fechamento espontâneo do canal arterial em determinado prematuro²⁴ a constatação de sobrecarga hemodinâmica ou de redução do fluxo sanguíneo sistêmico nas primeiras horas de vida possa resultar em sequelas futuras, ainda que o canal se feche, espontaneamente ou não, posteriormente.^{28,60,62} O período de maior vulnerabilidade neurológica em prematuros são as primeiras 12 a 24 horas pós-natal, período no qual já foi demonstrada a correlação entre canal arterial significativo, baixo fluxo em veia cava superior e HPIV.²

Outras técnicas de monitorização hemodinâmica no RNPT

Desafios futuros incluem o uso de técnicas de monitorização hemodinâmica contínuas,⁹⁴ pois mesmo a ecocardiografia funcional realizada à beira do leito pelo neonatologista, e não como interconsulta pelo cardiologista pediatra, ainda é um método de avaliação intermitente. Destaca-se a necessidade de avaliações repetidas desses bebês prematuros pois é frequente o achado de hipertensão pulmonar com padrão de fluxo em canal arterial bidirecional e até predominante da artéria pulmonar em direção a aorta nas primeiras horas de vida, quando a resistência pulmonar é alta, seguido de queda da resistência pulmonar com aumento do fluxo da aorta em direção à artéria pulmonar levando ao hiperfluxo pulmonar e hipofluxo sistêmico com todas as complicações relacionadas (hemorragia pulmonar, HIC, ECN, insuficiência renal e outros).

Medidas não invasivas de débito cardíaco e fluxo sanguíneo cerebral como a velocimetria elétrica por bioimpedância torácica, a *Near-infrared spectroscopy* (NIRS) e o eletroencefalograma de amplitude integrada parecem

promissoras, justamente por serem tecnologias aplicáveis à beira do leito de forma contínua. Essas medidas ainda necessitam de validação, principalmente na população de RNPT.^{20,95,96} O uso de biomarcadores como o peptídeo natriurético tipo B (BNP), a porção aminoterminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) e a troponina T associados aos parâmetros clínicos e ecocardiográficos também tem sido proposto na avaliação desses pacientes e na predição de subgrupos de alto risco de complicações hemodinâmicas.⁹⁷⁻⁹⁹

Espera-se que o uso combinado de algumas dessas técnicas possa, no futuro, agregar informações mais robustas acerca da situação hemodinâmica dos prematuros em UTI neonatal. Parece improvável que apenas um parâmetro hemodinâmico seja suficiente para retratar o fluxo sanguíneo sistêmico e cerebral de maneira contínua e em tempo real, nessa população.²⁰ A monitorização hemodinâmica mais adequada desses RN poderá ser útil na escolha e também na titulação das drogas vasoativas, bem como na decisão quanto ao tratamento, contribuindo para a redução da morbidade e mortalidade associadas aos distúrbios cardiovasculares nos RNPT.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Santos AMR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos AMR, Meira ZMA, Pereira MCN.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado da Universidade Federal de Minas Gerais.

Referências

1. Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea TM, Van Marter LJ, Bednarek F, et al. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics*. 2007;119(2):273-80.
2. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(3):F188-94.
3. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75(3):F183-6.
4. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;74(2):F88-94.
5. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPIC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1057-78.
6. Engle WD. Blood pressure in the very low birth weight neonate. *Early Hum Dev*. 2001;62(2):97-130.
7. Kluckow M, Seri I. Clinical presentation of neonatal shock. The very low birth weight neonate during the first postnatal day. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology questions and controversies: hemodynamics and cardiology*. Philadelphia:Saunders/Elsevier;2012.p.237-67.
8. Kluckow M. Functional echocardiography in assessment of the cardiovascular system in asphyxiated neonates. *J Pediatr*. 2011;158(2Suppl):e13-8.
9. Urquhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child*. 2003;88(1):85-6.
10. Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):221-38.
11. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol*. 2006;26 (Suppl 1):S8-13.
12. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1996;129(4):506-12.
13. Evans N. Functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology questions and controversies: hemodynamics and cardiology*. 2nd ed. Philadelphia:Saunders/Elsevier;2012.Chap.5.
14. Batton BJ, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al. Feasibility study of early blood pressure management in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2012;161(1):65-9.e1.
15. Engle WD. Definition of normal blood pressure range: the elusive target. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology questions and controversies: hemodynamics and cardiology*. 2nd ed. Philadelphia:Saunders/Elsevier;2012.p.49-77.
16. Vain NE, Barrington KJ. Feasibility of evaluating treatment of early hypotension in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2012;161(1):4-7.
17. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Murdoch IA. Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child*. 1997;77(6):516-8.
18. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Echocardiographic assessment of blood flow volume in the superior vena cava and descending aorta in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(1):F24-8.
19. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(2):F168-73.
20. McLean CW, Noori S, Cayabyab RG, Seri I. Cerebral circulation and hypotension in the premature infant: diagnosis and treatment. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology questions and controversies- neurology*. 2nd ed. Philadelphia:Saunders/Elsevier;2012. p.3-25.
21. Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol*. 2007;27(8):469-78.
22. Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(4):F241-4.
23. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Arch Dis Child*. 1992;67(10 Spec):1221-7.
24. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):F498-502.
25. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr*. 1994;125(5 Pt 1):778-85.
26. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(5):F419-22.
27. Visconti LF, Morhy SS, Deutsch ADA, Tavares GMP, Wilberg TJM, Rossi FdS. Características clínicas e ecocardiográficas associadas à evolução do canal arterial em recém nascidos com peso de nascimento inferior a 1500g. *Einstein*. 2013;11(3):317-23.
28. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res*. 2008;63(1):89-94.
29. Cassidy G, Crouse DT, Kirklín JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med*. 1989;320(23):1511-6.
30. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012;160(6):929-35.
31. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1966-72.
32. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(2):146-51.
33. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000;137(1):68-72.
34. 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;117(4):1113-21.
35. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? *The Western Australian*

Artigo de Revisão

- experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F235-9.
36. Afiune JY, Singer JM, Leone CR. Evolução ecocardiográfica de recém-nascidos com persistência do canal arterial. *Jornal de Pediatria.* 2005;81(6):454-60.
37. Sadeck L. Persistência do canal arterial no recém-nascido pré-termo: quando e como tratar. in: Procanoy RS, Leone CR. PRORN - Programa de atualização em neonatologia. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Pediatria/Artmed Panamericana; 2008.p.133-53.
38. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr.* 1978;93(4):647-51.
39. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 7:CD000174.
40. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics.* 1994;94(5):719-23.
41. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):e138-44.
42. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F99-F104.
43. Clyman R, Noori S. The very low birth weight neonate with hemodynamically significant ductus arteriosus during the first postnatal week. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology: questions and controversies: hemodynamics and cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012.p.269-91.
44. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, et al. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics.* 2005;115(6):1529-35.
45. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics.* 2007;119(6):1165-74.
46. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr.* 2007;150(3):216-9.
47. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral autoregulation in neonates with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;160(6):936-42.
48. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2002;161(4):202-7.
49. Tatli MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2004;93(7):999-1001.
50. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr.* 2007;150(3):229-34.
51. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucutt SW, Thilo EH, Mamm MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics.* 2004;114(6):1649-57.
52. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr.* 2006;148(6):730-4.
53. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012;161(4):689-94.
54. Filan PM, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW, Inder TE. Neurologic outcomes in very preterm infants undergoing surgery. *J Pediatr.* 2012;16(3):409-14.
55. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD003481.
56. 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(1):F424-7.
57. Gupta S, Wyllie JP. The patent ductus arteriosus controversy. *J Pediatr.* 2012;161(2):370-1.
58. Knight DB, Laughon MM. Evidence for active closure of patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr.* 2008;152(3):446-7; author reply 7-8.
59. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr.* 1996;128(5 Pt 1):601-7.
60. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1995;127(5):774-9.
61. New South Wales (NSW Government). Ministry of Health. Royal Prince Alfred Hospital Newborn Gaie. RPA newborn care neonatal guidelines. Guidelines RPAHNC. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Sidney; 2014.
62. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol.* 2010;30 (Suppl):S31-7.
63. 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;25(10):661-6.
64. Clyman RI, Saha S, Jobe A, Oh W. Indomethacin prophylaxis for preterm infants: the impact of 2 multicentered randomized controlled trials on clinical practice. *J Pediatr.* 2007;150(1):46-50.
65. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate.* 2006;89(4):330-5.
66. Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr.* 2007;150(6):597-602.
67. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piecuch RE, Johnson BC, Golden S, Moon-Grady AJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following two different treatment approaches (early ligation and selective ligation) for patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;161(6):1065-72.
68. Clyman R, Cassidy G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2009;154(6):873-6.
69. Surgery and the tiny baby: sensorineural outcome at 5 years of age. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *J Paediatr Child Health.* 1996;32(2):167-72.
70. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(3):F182-7.
71. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2003;45(3):255-62.
72. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child.* 1992;67(10 Spec N):1169-73.
73. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care.* 2003;3(4):168-77.

74. Santos A. Clinical and echocardiographic data, in the first 24 hours of life, associated with the need for treatment of the ductus arteriosus in premature infants. (Dissertação): Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
75. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD003951.
76. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr.* 2005;146(5):632-7.
77. Davis P, Turner-Gomes S, 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;149(10):1136-41.
78. Hiraishi S, Agata Y, Saito K, Oguchi K, Misawa H, Fujino N, et al. Interatrial shunt flow profiles in newborn infants: a colour flow and pulsed Doppler echocardiographic study. *Br Heart J.* 1991;65(1):41-5.
79. Evans N, Iyer P. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1994;125(5 Pt 1):786-92.
80. Afiune JY, Leal SMB, Andrade JL. Avaliação ecocardiográfica das alterações cardiovasculares funcionais do recém nascido. *Rev Bras Ecocardiografia.* 2002;15(2):41-62.
81. Evans N, Iyer P. Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;72(3):F156-61.
82. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G, Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 2001;43(2):146-51.
83. Musewe NN, Poppe D, Smallhorn JF, Hellman J, Whyte H, Smith B, et al. Doppler echocardiographic measurement of pulmonary artery pressure from ductal Doppler velocities in the newborn. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(2):446-56.
84. Rowland DG, Gutgesell HP. Use of mean arterial pressure for noninvasive determination of left ventricular end-systolic wall stress in infants and children. *Am J Cardiol.* 1994;74(1):98-9.
85. Rowland DG, Gutgesell HP. Noninvasive assessment of myocardial contractility, preload, and afterload in healthy newborn infants. *Am J Cardiol.* 1995;75(12):818-21.
86. Barlow AJ, Ward C, Webber SA, Sinclair BG, Potts JE, Sandor GG. Myocardial contractility in premature neonates with and without patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(2):102-7.
87. Igarashi H, Shiraishi H, Endoh H, Yanagisawa M. Left ventricular contractile state in preterm infants: relation between wall stress and velocity of circumferential fiber shortening. *Am Heart J.* 1994;127(5):1336-40.
88. Takahashi Y, Harada K, Kishkurno S, Arai H, Ishida A, Takada G. Postnatal left ventricular contractility in very low birth weight infants. *Pediatr Cardiol.* 1997;18(2):112-7.
89. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Left ventricular contractility in extremely premature infants in the first day and response to inotropes. *Pediatr Res.* 2007;61(3):335-40.
90. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):184-8.
91. Ichihashi K, Shiraishi H, Endou H, Kuramatsu T, Yano S, Yanagisawa M. Cerebral and abdominal arterial hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr Jpn.* 1990;32(4):349-56.
92. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child.* 1990;65(10 Spec N.):1067-71.
93. Gosling RG, Lo PT, Taylor MG. Interpretation of pulsatility index in feeder arteries to low-impedance vascular beds. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1(3):175-9.
94. Noori S, Drabu B, Soleymani S, Seri I. Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F340-3.
95. Osypka M, Soleymani S, Seri I, Noori S. Assessment of cardiac output in neonates. In: Kleinman CS, Seri I (editors). *Hemodynamics and cardiology: neonatology, questions and controversies.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012. p.125-149.
96. Victor S, Weindling M. Near-infrared spectroscopy and its use for the assessment of tissue perfusion in the neonate. In: Kleinman CS, Seri I (editors). *Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012. p.110-132.
97. Buddhe S, Dhuper S, Kim R, Weichbrod L, Mahdi E, Shah N, et al. NT-proBNP Levels Improve the Ability of Predicting a Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Birth-Weight Infants. *J Clin Neonatol.* 2012;1(2) 82-6.
98. 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;96(2):F133-7.
99. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(6):F407-12.