



Data de Submissão: 07/03/2018

Data de Aprovação: 28/07/2018

ARTIGO ORIGINAL

Perfil epidemiológico de prematuros abaixo de 1500g, portadores de persistência do canal arterial

Epidemiological profile of prematures below 1500g, bearers of persistence of the arterial canal

Anelise Maria Fonseca Pinheiro¹, Anna Christina do Nascimento Granjeiro Barreto², Melina Tertulino de Lima³, Fernanda Priscila Soares da Costa Menezes⁴, Márcia Silva Moisés Filgueira de Negreiros⁴

Palavras-chave:

permeabilidade do canal arterial, neonatologia, prematuro, epidemiologia, recém-nascido de muito baixo peso.

Resumo

Objetivos: Descrever o perfil epidemiológico dos recém-nascidos muito baixo peso ao nascer, com diagnóstico de persistência do canal arterial (PCA), na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) em maternidade escola, no ano de 2015. **Métodos:** Estudo transversal. Foi realizada coleta de informações de banco de dados, em qual constavam todos os bebês que estiveram internados na UTI neonatal e que foram avaliados pela cardiologia pediátrica em 2015. A amostra consistiu em todos os bebês que tiveram peso ao nascer menor que 1500 gramas e diagnóstico de PCA, com avaliação de informações do pré-natal, características epidemiológicas, morbidades no período neonatal e tratamento. A análise estatística descritiva foi realizada com o programa PSPP 1.0.1. **Resultados:** A amostra final consistiu em 28 recém-nascidos. Dos bebês com PCA, 67,8% tinham peso ao nascimento menor que 1000g. O PCA foi tratado com ibuprofeno em 25% dos recém-nascidos. A sepse tardia foi observada em 89,3%. A ventilação mecânica esteve presente em 89,3% dos bebês e 64,2% eram dependentes de oxigênio aos 28 dias de vida. **Conclusões:** A maioria dos pacientes estudados utilizaram ventilação mecânica e a maior parte deles eram dependentes de O₂ aos 28 dias de vida; a prevalência de PCA é maior em prematuros extremo baixo peso ao nascer; o tratamento medicamentoso foi necessário em poucos pacientes; a sepse foi uma afecção frequente nos pacientes com PCA. São necessários mais estudos com amostras maiores e prospectivos no intuito de melhor avaliar fatores de risco, tratamento e morbidade em curto e longo prazo relacionadas a PCA.

¹ Médica Residente Do Programa De Neonatologia na Maternidade Escola Januário Cicco - MEJC/UFRN.

² Doutorado - Neonatologista na Maternidade Escola Januário Cicco - MEJC/UFRN, Natal, RN, Brasil.

³ Cardiologista pediátrica - Cardiologista pediátrica na Maternidade Escola Januário Cicco - MEJC/UFRN, Natal, RN, Brasil.

⁴ Neonatologista na Maternidade Escola Januário Cicco - MEJC/UFRN, Natal, RN, Brasil.

Endereço para correspondência:

Anelise Maria Fonseca Pinheiro.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Maternidade Escola Januário Cicco, Gerência de Ensino e Pesquisa, Residência Médica em Neonatologia. Rua Raimundo Chaves, nº 2189, Candelária, bl D, Apto 301, Natal, RN, Brasil. CEP: 59064-390. E-mail: anelisepinheirof@gmail.com

Keywords:

Patent Ductus
Arteriosus,
Neonatology,
Preterm,
Epidemiology.

Abstract

Objective: To provide an epidemiological description of neonates with very low birth weight diagnosed with patent ductus arteriosus (PDA) at the neonatal intensive care unit (NICU) of a teaching maternity hospital in 2015. **Methods:** This cross-sectional study included the records of neonates admitted to the NICU assessed by a pediatric cardiologist in 2015. The population comprised all neonates weighing less than 1500 grams at birth diagnosed with a PDA with records of prenatal care, epidemiological data, neonatal morbidities, and treatment. Descriptive statistical analysis was performed on software package PSPP version 1.0.1. **Results:** The study enrolled 28 neonates. More than two thirds (67.8%) of the neonates with a PDA weighed less than 1000 grams. Ibuprofen was prescribed to 25% of the neonates to treat PDA. Late-onset sepsis was seen in 89.3% of the patients. Mechanical ventilation was offered to 89.3% of the neonates and 64.2% were dependent on oxygen therapy at the age of 28 days. **Conclusions:** Most of the patients were on mechanical ventilation and most relied on oxygen therapy at the age of 28 days. Prevalence of a PDA was higher in neonates with extremely low birth weight. Few patients required drug therapy. Sepsis was a frequent event in individuals with a PDA. Larger prospective studies are required to refine the assessment of risk factors, treatment, and the short- and long-term morbidity of patients diagnosed with PDA.

INTRODUÇÃO

O canal arterial (CA) é um ducto ou vaso que possibilita o *shunt* fetal necessário durante a vida pré-natal, desviando sangue da circulação pulmonar para a circulação sistêmica. Durante a adaptação pós-natal, ocorre redução da resistência vascular pulmonar, da pressão arterial pulmonar e aumento da resistência vascular sistêmica, proporcionando mudança no fluxo do canal para o sentido aorta-artéria pulmonar.

Isso ocorre através de processos complexos que envolvem o clampeamento do cordão umbilical, a respiração e ventilação alveolar, a produção de mediadores endógenos no endotélio vascular pulmonar, entre outros. Em bebês termos saudáveis e recém-nascidos prematuros (RNPT), o CA geralmente se fecha na primeira semana de vida. O não fechamento deste ducto até o final da primeira semana define a persistência do canal arterial (PCA)^{1,2}. Nos prematuros é comum ocorrer este fechamento ainda mais tardiamente³.

A PCA é uma alteração muito frequente em RNPT, acometendo cerca de um terço dos bebês com idade gestacional de nascimento (IGN) menor que 30 semanas, podendo chegar a 70% nos menores de 28 semanas⁴. O mecanismo principal no prematuro é a imaturidade da parede vascular. Esta entidade geralmente está associada com várias comorbidades, como sepse neonatal e hemorragia pulmonar, porém a relação causal da PCA com outras afecções ainda não está bem definida^{5,6}.

No Brasil, segundo um estudo da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, a incidência desta afecção foi de 48,5%, de um total de 441 RNPT com muito baixo peso ao nascer. Quando dividido por peso, a porcentagem foi de 58% nos menores que 1000 gramas⁷.

Os sintomas clínicos nos RNPT geralmente são inespecíficos e podem surgir tardiamente². O ecocardiograma trans-torácico é o padrão ouro atual para diagnóstico do PCA, por ser um exame realizado à beira leito, indolor e acessível, além de contribuir, como afirmam Curty & Castilho⁸, para definição dos pacientes que necessitarão de tratamento.

Já é conhecido que a PCA com repercussão hemodinâmica pode elevar a morbidade e mortalidade dos portadores,

porém ainda não são bem conhecidos todos os riscos e benefícios que as várias terapêuticas existentes podem levar para o paciente⁹. A discussão entre tratar ou não a PCA é um tema bem controverso, com ambiguidade em várias áreas do manejo¹⁰. Segundo Clyman & Liebowitz¹¹, ainda é incerta a necessidade de tratamento para fechamento do CA no período neonatal. O estudo de Härkin et al.¹² concluiu associação significativa entre o tratamento de PCA e morbidade grave, sobretudo, aumento da displasia broncopulmonar (DBP) grave. Porém, apesar das consequências descritas, ainda são necessários mais estudos sobre os riscos de não tratar os pacientes com repercussão hemodinâmica¹³.

O tratamento medicamentoso com ibuprofeno e indometacina é uma opção para neonatos portadores de PCA com repercussão hemodinâmica, porém, ao longo dos anos, o uso destas terapias vem diminuindo, devido a relatos de que terapias medicamentosas ou cirúrgicas podem ter desfechos neurológicos desfavoráveis e aumento da morbidade¹⁴. Quanto ao tratamento profilático com ibuprofeno ou indometacina, este tem sido desencorajado devido ao fechamento espontâneo em grande parte dos bebês (60%) e aos efeitos colaterais das drogas. A longo prazo, não há evidências na redução de mortalidade ou no neurodesenvolvimento da criança^{2,15}.

A ligadura cirúrgica do CA pode ser aventada quando houver um CA grande, com repercussão hemodinâmica, dependência de ventilação mecânica e falha do tratamento medicamentoso. É um procedimento com riscos de complicações, portanto, a indicação deve ser criteriosa⁴. Vários estudos mostram que a ligadura cirúrgica está associada ao desenvolvimento de doença pulmonar crônica, independentemente da idade gestacional ao nascimento¹⁶.

A ligadura cirúrgica percutânea é bem estabelecida em lactentes, porém ainda requer dados para ser realizada com segurança em RNPT < 32 semanas^{17,18}.

Diante da importância dessa morbidade nos bebês prematuros, este estudo teve o objetivo de descrever o perfil epidemiológico dos recém-nascidos (RN) com PCA, o que corroborará a um melhor planejamento e capacitação da equipe multiprofissional para manejo destes pacientes, com

diagnóstico e tratamento adequados e atualizados, havendo uma melhora na qualidade de assistência a estas crianças.

MÉTODOS

Amostra

Foram analisados todos os bebês internados na UTIN de uma maternidade escola em Natal, no Rio Grande do Norte, no ano de 2015, que tiveram peso ao nascer menor que 1500 gramas (g) e diagnóstico de PCA.

Tipo de estudo

Estudo observacional, transversal, retrospectivo, realizado por meio da coleta de informações em banco de dados, em qual constavam todos os bebês que estiveram internados na UTIN deste serviço e avaliados pela Cardiologia Pediátrica no ano de 2015.

Considerações éticas

Este estudo é continuação de um trabalho anteriormente aprovado pelo Comitê de Ética, com CAAE 59459116.9.0000.5292.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos do estudo todos os pacientes com anomalias cardíacas congênitas associadas a PCA e os com dados incompletos em banco de dados.

Variáveis de estudo

As variáveis categóricas foram: sexo, via de parto, relação entre o peso e IGN, uso materno de corticoide pré-natal, histórico de infecções, história de síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), presença de repercussão na PCA, tipo de tratamento realizado para a PCA, enterocolite necrotizante (ECN), leucomalácia periventricular (LPV), hemorragia intracraniana (HIC), hemorragia pulmonar e presença de DBP.

As variáveis quantitativas foram: idade materna, número de consultas no pré-natal da mãe, APGAR no 1º e 5º minutos de vida, peso ao nascimento, idade gestacional ao nascimento, tempo de ventilação mecânica, tempo de oxigenoterapia e idade do desfecho.

A relação entre o peso e IGN foi classificada de acordo com os gráficos do Intergrowth¹⁹. Consideramos adequados para idade gestacional (AIG) os pacientes com peso e estatura entre os percentis 10 e 90, pequeno para idade gestacional (PIG) os menores que o percentil 10 e o grandes para idade gestacional (GIG) os maiores que o percentil 90.

A duração da gestação foi avaliada pela data da última menstruação (DUM) e ultrassonografia obstétrica do primeiro trimestre, nos casos de DUM desconhecida.

O diagnóstico de PCA com repercussão hemodinâmica foi baseado em critérios clínicos e ecocardiográficos. Os critérios clínicos (Quadro 1) foram aumento da necessidade de suporte respiratório, impossibilidade de desmame ventilatório, hipotensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva²⁰. Os critérios ecocardiográficos (Quadro 2)

foram CA com diâmetro interno acima de 1,5mm, presença de fluxo turbulento com aumento da velocidade de fluxo sistólico na artéria pulmonar (quando esta velocidade é > 1,3 metros/segundo (m/s) sugere hiperfluxo pulmonar), avaliação da curva de fluxo ao Doppler do CA, dilatação de câmaras esquerdas e relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao) > 1,4 (Figura 1). Na avaliação da curva de fluxo ao Doppler do CA, quando o pico de fluxo sistólico do canal é quatro vezes maior que o pico diastólico, sugere repercussão do CA.

Atualmente, é rotina, na maternidade em qual foi realizado o estudo, a avaliação por ecocardiografia de todos os bebês com IGN menor que 28 semanas e peso ao nascimento menor que 1000g, além dos bebês que apresentam sintomatologia, como sopro cardíaco, dispneia ou cianose. Portanto, nem todos os bebês menores que 1500g realizaram ecocardiograma transtorácico, apenas os que apresentaram sintomas. No banco de dados utilizado não havia informações sobre a idade do RN no momento da realização do ecocardiograma.

Acerca da terapia da PCA, os informes sobre o uso de ibuprofeno foram apurados do banco de dados, porém não existiam informações sobre o tempo de vida do RN no momento do tratamento.

A sepse neonatal foi definida segundo as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A sepse precoce foi considerada quando as evidências de infecção (clínica, laboratorial ou microbiológica) ocorreram nas primeiras 48 horas de vida e a sepse tardia quando ocorreram com mais de 48 horas de vida²¹.

Foram considerados com HIC os pacientes com alterações em ultrassonografia (USG) transfontanelar, de acordo com a classificação descrita por Papile et al.²². A ausência ou presença de LPV também foi avaliada por USG transfontanelar. A hemorragia pulmonar foi caracterizada pela história de sangramento em aspiração de tubo orotraqueal e necessidade de aumento dos parâmetros da ventilação mecânica (VM). Definimos DBP os pacientes com dependência de oxigênio com 28 dias de vida²³. Foram diagnosticados com ECN aqueles que por motivos clínicos, laboratoriais ou radiológicos foram considerados com tal afecção, seguindo os critérios de Bell et al.²⁴. Foi registrado tempo de ventilação mecânica nos casos de VM invasiva (VM

Quadro 1. Critérios clínicos utilizados para avaliar repercussão do canal arterial.

Aumento da necessidade de suporte respiratório
Impossibilidade de desmame ventilatório
Hipotensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva

Quadro 2. Critérios ecocardiográficos utilizados para avaliar repercussão do canal arterial.

Canal com diâmetro interno acima de 1,5mm
Presença de fluxo turbulento com aumento da velocidade de fluxo sistólico na artéria pulmonar
Avaliação da curva de fluxo ao Doppler do CA
Dilatação de câmaras esquerdas
Relação AE/Ao >1,4

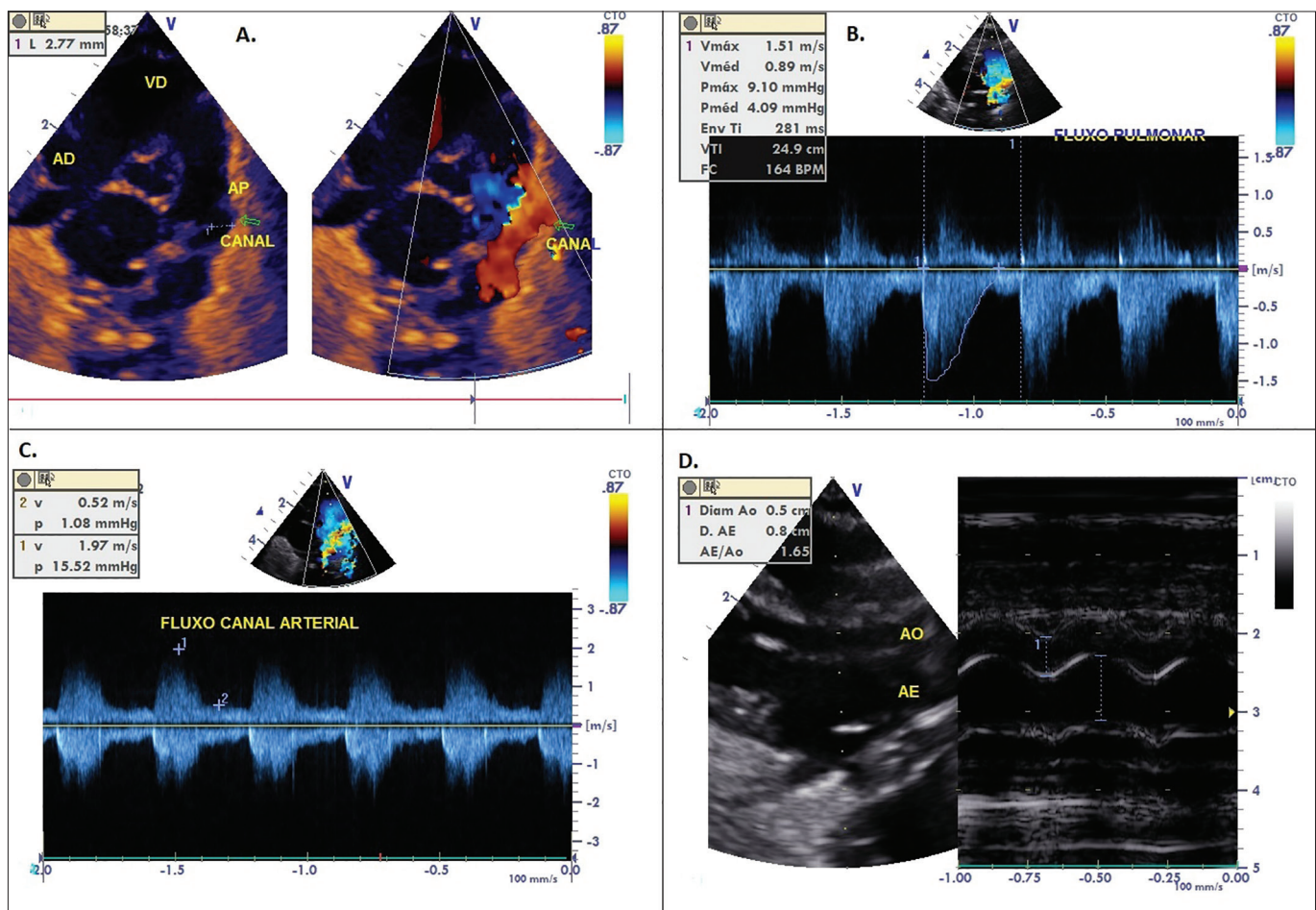


Figura 1. Imagens ecocardiográficas de um RNPT com PCA com repercussão: A) CA medindo 2,77mm; B) avaliação ao Doppler com velocidade de fluxo sistólico na artéria pulmonar > 1,3m/s, sugerindo hiperfluxo pulmonar; C) avaliação da curva de fluxo ao Doppler do CA mostrando um pico de fluxo sistólico (1) quatro vezes maior que o pico diastólico (2), o que fala a favor de repercussão do CA; D) Relação átrio esquerdo/aorta (AE/Ao) > 1,4.

convencional) e ventilação não invasiva. A ventilação não invasiva foi registrada quando os pacientes não utilizaram dispositivos invasivos (como a cânula orotraqueal) para serem ventilados.

A análise estatística foi realizada com o programa *PSPP versão 1.0.1* com análise descritiva dos dados, com cálculo de medidas de tendência central das variáveis quantitativas (média, mediana, quartil 25, quartil 75 e desvio padrão) e percentual das variáveis categóricas. A distribuição normal das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

RESULTADOS

O local no qual foi realizado o estudo é uma maternidade de alto risco, referência do Rio Grande do Norte para cardiopatias neonatais e partos prematuros. Há uma estimativa de que 30% dos partos que ocorrem neste estabelecimento são pré-termos, consequentemente, espera-se uma alta incidência de PCA. Durante o ano de 2015, dos 121 pacientes que internaram na UTIN e necessitaram de avaliação da Cardiologia Pediátrica, 58 bebês foram diagnosticados com PCA, 32 em crianças abaixo de 1500g e, destes, 4 foram excluídos da amostra devido a cardiopatias dependentes de canal arterial. A amostra final consistiu em 28 recém-nascidos.

Estratificando por peso, dos bebês diagnosticados com PCA, 67,8% tinham peso ao nascimento menor que 1000g.

A idade gestacional média do estudo foi de 27,3 semanas e a média do peso ao nascer foi 869,39g (Tabela 1). Desta amostra, 53,6% foram do sexo masculino (15/28). O PCA foi tratado com ibuprofeno em 25% (7/28) dos recém-nascidos (Tabela 2). A indometacina e a ligadura cirúrgica não foram utilizadas em nenhum paciente. Nasceram de parto cesáreo 67,9% da amostra e 25% (7/28) das mães tiveram doença hipertensiva da gestação (DHEG). Dos bebês, 89,3% (25/28) foram AIG, 10,7% foram PIIG. A porcentagem de uso de corticoide pré-natal foi de 39,3% (11/28). A hemorragia pulmonar esteve presente em 32,1% (9/28) e 78,6% (22/28) fizeram uso de surfactante.

Dos 28 pacientes, 23 fizeram USG transfontanelar, 1 não realizou e houve ausência desse dado em 4 bebês. Em 39,3% (11/28) houve algum grau de hemorragia peri-intraventricular. A frequência de sepse foi bem importante no nosso estudo, principalmente a tardia, pois 25 dos 28 pacientes tiveram este diagnóstico (89,3%). A sepse precoce apareceu em 42,9% (12/28). Nenhum dos bebês apresentou ECN, mas esta informação não foi encontrada em 25% dos bebês. A VM foi observada em 89,3% (25/28) e 64,2% (18/28) eram dependentes de oxigênio aos 28 dias de vida (DBP). Nenhum

Tabela 1. Características epidemiológicas de 28 recém-nascidos com diagnóstico de PCA em maternidade escola em Natal/RN no ano de 2015.

Variável	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Quartil 25	Quartil 75
Peso ao Nascimento (g)	28	869,39	804,00	233,400	678,50	1066,50
Idade gestacional ao Nascimento (semanas)	28	27,304	27,400	2,6020	24,500	28,200
Idade materna (anos)	28	26,00	27,59	6,459	24,00	34,00
Número de consultas no pré-natal	28	4,43	4,00	1,938	3,00	6,50
Apgar 1 min	28	5,68	6,00	2,610	4,00	8,00
Apgar 5 min	28	7,76	8,00	1,508	7,00	9,00
Tempo de ventilação mecânica (dias)	28	25,22	21,00	19,540	10,00	36,00
Tempo total de oxigenoterapia (dias)	28	42,38	37	22,953	27,50	51,50
Idade desfecho (dias)	28	77,44	83	26,646	51,25	93,75

Tabela 2. Características epidemiológicas de 28 recém-nascidos com diagnóstico de PCA em maternidade escola em Natal/RN no ano de 2015 - variáveis categóricas.

Variável	N	Sim (%)	Não (%)
Corticoide Antenatal	28	39,3	60,7
Hemorragia pulmonar	28	32,1	67,9
Uso de ventilação mecânica	28	89,3	10,7
Uso de oxigênio aos 28 dias de vida	28	64,2	35,8
Uso de surfactante	28	78,6	21,4
Uso de ibuprofeno	28	25	75
Hemorragia intraventricular	24	45,8	54,2
Sepse precoce	28	42,9	57,1
Sepse tardia	28	89,3	10,7
Enterocolite	28	0	100
Mãe com doença hipertensiva da gestação	28	25	75

dos 28 pacientes foi a óbito. Todos os bebês evoluíram ou para fechamento do canal, ou para PCA sem repercussão.

DISCUSSÃO

Neste estudo, a amostra foi pequena, mas pudemos perceber que a maioria dos bebês que apresentaram PCA necessitaram de ventilação mecânica. Pesquisas como a de Härkin et al.¹² já mostraram que a ventilação mecânica convencional é fator de risco independente para PCA que demanda tratamento. A presença de doença pulmonar e/ou ventilação mecânica aumenta a resistência no leito vascular pulmonar e, consequentemente, aumenta a pressão no canal arterial, favorecendo que este fique aberto, além de diminuir a eficácia dos mecanismos constritores, como a produção de endotelinas E1, presença de outros peptídeos como a bradicinina e o tromboxano A2 e queda nos níveis de prostaglandinas circulantes²⁵.

O fato de haver um maior número de pacientes com PCA nos extremos baixo peso (67,8%) condiz com o descrito na literatura, visto que já é bem definido que a incidência de PCA é

inversamente proporcional à IGN e ao peso no nascimento. No Brasil, a incidência chega a 58% nos RNPT menores de 1.000g⁷.

A presença de infecção no RNPT influencia na abertura do canal arterial, além de comprometer a resposta aos inibidores de ciclo-oxigenase, devido à liberação de prostaglandinas circulantes que promovem a reabertura do canal ou mantêm sua patência⁷. Neste estudo, 89,3% da amostra teve diagnóstico de sepse tardia, corroborando para a existência de tal relação.

O uso de manejo medicamentoso no trabalho em questão foi de 25% (7 bebês). Na literatura, há uma tendência em tratar cada vez menos a PCA, já que várias pesquisas mostram que não há redução da mortalidade, além de expor o recém-nascido a efeitos colaterais das drogas e não diminuir a incidência de DBP¹². Ainda não existem estudos que sustentem o abandono de terapias medicamentosas e cirúrgicas, apesar de haver evidências de que não melhoram os resultados a longo prazo^{15,19}.

Em bebês que evoluem com insuficiência cardíaca e/ou respiratória, devido a roubo do fluxo sistêmico e hiperfluxo pulmonar, há relatos de melhora dos sintomas quando ocorre o fechamento do canal, portanto, deve ocorrer uma avaliação criteriosa da repercussão do canal para realização do tratamento. É importante tentar medidas conservadoras, como restrição hídrica, uso de diuréticos, transfusão de concentrado de hemácias e ajuste da ventilação mecânica (hipercapnia permissiva, para reduzir a vasodilatação pulmonar; pressão positiva expiratória final mais alta, para aumentar a pressão pulmonar e reduzir o fluxo; redução do tempo de ventilação)²⁶.

Com relação à DBP, um estudo em 2009 afirmou que a exposição a um PCA sintomático por vários dias não aumenta a incidência desta enfermidade¹⁶. Outra pesquisa mais recente mostrou que a incidência de DBP foi menor nos casos de manejos expectantes de PCA do que nos tratados com indometacina ou ligadura cirúrgica¹³. Neste presente estudo, 20 pacientes com PCA foram pesquisados quanto a DBP e 64,2% destes ainda eram dependentes de oxigênio aos 28 dias de vida. Esta informação pode sugerir que a PCA aumente a incidência da DBP, porém o tempo de ventilação mecânica poderia justificar tal patologia, não sendo possível garantir esta associação.

O insucesso de múltiplos ensaios com intuito de demonstrar benefícios a longo prazo da aceleração do fechamento ductal implica que os vários desfechos relacionados com PCA, como por exemplo SDR severa, DBP, ECN, HIC, LPV, morte, podem estar ligados ao PCA devido a outros fatores comuns como a prematuridade ou infecção^{26,27}. Segundo Adzick et al.²⁸, não se pode esperar que o fechamento do PCA altere os resultados finais desses processos.

Um artigo publicado em 2012, cuja pesquisa englobou 177 bebês de muito baixo peso ao nascer e com idade gestacional ao nascimento > 25 semanas (um caso controle), concluiu que havia mais evidências de que a PCA não tem efeito significativo na morbidade e mortalidade em bebês muito baixo peso. DBP estava entre as morbidades avaliadas²⁵.

CONCLUSÃO

Podemos concluir com o presente estudo que a maioria dos pacientes estudados utilizaram ventilação mecânica e a maior parte deles eram dependentes de O₂ aos 28 dias de vida; a prevalência de PCA é maior em prematuros extremo baixo peso ao nascer; o tratamento medicamentoso foi necessário em poucos pacientes; a sepse foi uma afecção frequente nos pacientes com PCA. Esta pesquisa apresentou como fator limitante uma amostra pequena, visto que se restringiu ao ano de 2015 e alguns bebês que nasceram com menos de 1500g foram a óbito antes da avaliação da cardiologia, não constando em banco de dados utilizado para o estudo. São necessários mais estudos com amostras maiores e prospectivos no intuito de melhor avaliar fatores de risco, tratamento e morbidade em curto e longo prazo relacionadas à PCA.

REFERÊNCIAS

- Gillam-Krakauer M, Mahajan K. Patent Ductus Arteriosus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
- Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. Clin Perinatol. 2016;43(1):113-29.
- Deshpande P, Baczynski M, McNamara PJ, Jain A. Patent ductus arteriosus: The physiology of transition. Semin Fetal Neonatal Med. 2018;23(4):225-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.05.001>
- Gournay V. Prise en charge du canal artériel du prématuré: une approche factuelle. Arch Pediatr. 2017;24(2):175-9.
- Oncel MY, Erdevi O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. World J Clin Pediatr. 2016;5(1):75-81.
- Oncel MY, Erdevi O. Safety of therapeutics used in management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Curr Drug Saf. 2015;10(2):106-12.
- Luca AKC, Betilin MR, Rugolo LMSS. Nova abordagem da Persistência do Canal Arterial. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procianny RS, Leone CR, orgs. PRORN Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 10. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2013.
- Curty C, Castilho M. Utilização do ecocardiograma no diagnóstico de persistência de canal arterial na Maternidade Escola da UFRJ. Resid Pediatr. 2011;1(2):15-8.
- Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, Norman M, Källen K, Bonamy AK. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants. Neonatology. 2015;107(2):87-92.
- Prescott S. Near infrared spectroscopy and patent ductus arteriosus in the preterm neonate: A systematic review. J Neonatal Nurs. 2017;23(1):9-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnn.2016.07.002>
- Clyman RI, Liebowitz M. Treatment and Nontreatment of the Patent Ductus Arteriosus: Identifying Their Roles in Neonatal Morbidity. J Pediatr. 2017;189:13-7.
- Härkin P, Marttila R, Pokka T, Saarela T, Hallman M. Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. Nationwide cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(19):2576-83. DOI: [10.1080/14767058.2017.1347921](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1347921)
- Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. J Pediatr. 2016;177:66-71.e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.046>
- Janz-Robinson EM, Badawi N, Walker K, Bajuk B, Abdel-Latif ME; Neonatal Intensive Care Units Network. Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants Treated for Patent Ductus Arteriosus: A Population-Based Cohort Study. J Pediatr. 2015;167(5):1025-32.e3.
- Sehgal A, McNamara PJ. International perspective on management of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. Semin Fetal Neonatal Med. 2018;23(4):278-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2018.03.002>
- 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. DOI: [10.1542/peds.2006-3124](https://doi.org/10.1542/peds.2006-3124)
- Backes CH, Cheatham SL, Deyo GM, Leopold S, Ball MK, Smith CV, et al. Percutaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) Closure in Very Preterm Infants: Feasibility and Complications. J Am Heart Assoc. 2016;5(2):pii:e002923.
- Rodríguez Ogando A, Planelles Asensio I, de la Blanca ARS, Ballesteros Tejerizo F, Sánchez Luna M, Gil Jaurena JM, et al. Surgical Ligation Versus Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Weight Preterm Infants: Which are the Real Benefits of the Percutaneous Approach? Pediatr Cardiol. 2018;39(2):398-410.
- Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al.; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014;384(9946):857-68.
- Yeh TF, Goldbarg HR, Henek T, Thalji A, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. Causes of death and one-year follow-up. Am J Dis Child. 1982;136(9):803-7.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS) Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde (GGTES). Critérios Diagnósticos de Infecção Associada à Assistência à Saúde Neonatologia. Segurança do Paciente e Qual em Serviços de Saúde [Internet]. Brasília: ANVISA; 2017 [acesso 2018 Fev 5]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+3+-+Critérios+Diagnósticos+de+Infecção+Associada+à+Assistência+à+Saúde+Neonatologia/9fa7d9be-6d35-42ea-ab48-bb1e068e5a7d>
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. 1978;92(4):529-34.
- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr. 1979;95(5 Pt 2):819-23.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. 1978;187(1):1-7.
- Tauzin L, Joubert C, Noel AC, Bouissou A, Moulies ME. Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low-birthweight infants. Acta Paediatr. 2012;101(4):419-23.
- Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? J Perinatol. 2010;30(4):241-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2010.3>
- 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;128(4):470-8.
- Adzick NS, Harrison MR, deLorimier AA. Surgical clip ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. J Pediatr Surg. 1986;21(2):158.