



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Persistência do Canal Arterial (PCA) em Recém-Nascidos  
Prematuros: Estudo dos Marcadores Ecocardiográficos de  
Volume do Fluxo Transductal**

**Fernando de Freitas Martins**

**Rio de Janeiro  
Novembro de 2015**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**Persistência do Canal Arterial (PCA) em Recém-Nascidos  
Prematuros: Estudo dos Marcadores Ecocardiográficos de  
Volume do Fluxo Transductal**

**Fernando de Freitas Martins**

Tese apresentada à Pós-graduação em Pesquisa Aplicada a Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Dr José Maria de Andrade Lopes

**Rio de Janeiro  
Novembro de 2015**

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE  
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO  
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE  
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

M386 Martins, Fernando de Freitas.

Persistência do Canal Arterial (PCA) em Recém-Nascidos Prematuros:  
Estudo dos Marcadores Ecocardiográficos de Volume do Fluxo Transductal /  
Fernando de Freitas Martins. - Rio de Janeiro, 2015.  
134 f., il., tabs.

Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da  
Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2015.

Orientador: José Maria de Andrade Lopes

Inclui bibliografias

1. Permeabilidade do Canal Arterial. 2. Ecocardiografia. 3. Prematuro.  
4. Volume do fluxo transductal. I. Título.

CDD 22.ed. 616.07543

## Dedicatória

A meu pai, Adhemar, exemplo de dedicação à família, amor e generosidade em quem procuro espelhar-me em cada momento de minha vida.

À minha esposa Renata, com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho, companheirismo e irrestrito apoio sempre.

As minhas filhas Julia e Gabriela com carinho, amor e orgulho, apesar de todas as culpas decorrentes dos momentos de ausência em função deste estudo.

## Agradecimentos

Ao Dr José Maria de Andrade Lopes, meu orientador pelo apoio e dedicação ao longo do desenvolvimento deste trabalho, mas acima de tudo servir de inspiração desde o início de minha carreira como neonatologista.

Ao Dr Patrick J McNamara, meu orientador em Toronto, pela oportunidade de participar do grupo de estudos em hemodinâmica neonatal e de desenvolver esta pesquisa no Departamento de Neonatologia do Hospital for Sick Children em Toronto.

Aos colegas do Departamento de Neonatologia do Instituto Fernandes Figueira, especialmente o Dr João Henrique Carvalho Leme de Almeida e Dr José Roberto de Moraes Ramos, pelo apoio irrestrito e por ter permitido que desenvolvesse este estudo fora do país.

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

2D: imagens bidimensionais

ACM: artéria cerebral média

AE:Ao: relação átrio esquerdo-aorta

AMPc: adenosina monofosfato cíclico

APE: artéria pulmonar esquerda

AsAo: área de secção da aorta

ATP: adenosina trifosfato

BPD: displasia broncopulmonar

CA: canal arterial

DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

DVD: débito do ventrículo direito

DVE: débito do ventrículo esquerdo

ECG: eletrocardiograma

ECO: ecocardiograma

EP<sub>4</sub>: receptor de prostaglandina E<sub>2</sub> número 4

ERO: espécies reativas de oxigênio

FAC: fluxo na artéria celíaca

FCEV: fator de crescimento endotelial vascular

FE: fração de encurtamento

GMPc: guanina monofosfato cíclico

IVH: hemorragia intraventricular

IVT: integral da velocidade no tempo

NEC: enterocolite necrotizante

NIRS: espectroscopia de infravermelho próximo

ON: óxido nítrico

PCA: persistência do canal arterial/canal arterial patente

CAHs: canal arterial hemodinamicamente significativo

PC-MRI: ressonância magnética de contraste de fase

PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>

PGI<sub>2</sub>: prostacilcina I<sub>2</sub>

Q<sub>p</sub>: fluxo sanguíneo pulmonar

Q<sub>s</sub>: fluxo sanguíneo sistêmico

RMC: ressonância magnética cardíaca

ROP: retinopatia da prematuridade

SPLCA: síndrome pós-ligadura do CA

TNE: target neonatal ecocardiogram

TNF-  $\alpha$ : fator de necrose tumoral  $\alpha$

TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico

VCS: veia cava superior

VEVE: volume de ejeção do ventrículo esquerdo

Vmax: velocidade máxima



## Resumo

**Introdução:** O ecocardiograma é o padrão-ouro para o diagnóstico do canal arterial patente em prematuros. Permite a confirmação diagnóstica e a avaliação indireta do volume do fluxo transductal através dos marcadores ecocardiográficos de hiperfluxo pulmonar e hipofluxo sistêmico. A definição da significância hemodinâmica do PCA ainda é alvo de controvérsia. Alguns autores propõem o uso de apenas um parâmetro, como o tamanho do canal arterial, enquanto outros defendem que um conjunto de marcadores ecocardiográficos seria capaz de expressar com mais precisão as repercussões hemodinâmicas de um canal arterial patente. Recentemente, estudos de ressonância magnética cardíaca de contraste de fase apontaram que o parâmetro ecocardiográfico melhor associado a um volume de fluxo transductal aumentado é a presença de fluxo diastólico reverso na aorta descendente. A correlação deste parâmetro ecocardiográfico com os demais marcadores de volume do fluxo transductal não foi investigada.

**Objetivos:** Estudo 1) Avaliar qual forma de definição do tamanho do canal arterial tem a melhor correlação com os marcadores ecocardiográficos do volume de fluxo transductal; e investigar a capacidade dos marcadores ecocardiográficos de volume do fluxo transductal de discriminar a gravidade do PCA baseada no tratamento utilizado. Estudo 2) Investigar a correlação interparamétrica dos marcadores ecocardiográficos de volume do fluxo transductal com a presença de fluxo diastólico reverso na aorta descendente; e identificar, para cada marcador

ecocardiográfico, valores associados a intensidade do volume do fluxo transductal, baseado no risco de apresentar um fluxo reverso na aorta descendente.

**Metodologia:** Este é um estudo multicêntrico, retrospectivo de pacientes nascidos com <30 semanas de idade gestacional, que tiveram ao menos uma avaliação ecocardiográfica para diagnóstico/avaliação do canal arterial nos primeiros 30 dias de vida. Estudo 1) A correlação entre os marcadores ecocardiográficos do volume do fluxo transductal e as formas de definir o tamanho do canal arterial foi testada utilizando regressão linear ou logística univariada. O efeito do agrupamento decorrente da existência de mais de um ecocardiograma por paciente foi testado através da Análise de Modelos Mistos com Medidas Repetidas. As medidas de correlação utilizadas foram o coeficiente de determinação ( $r^2$ ) ou Critério de Informação de Akaike corrigido para amostras finitas (AICc). Estudo 2) Utilizando apenas o primeiro ecocardiograma realizado em cada paciente, foram identificadas três categorias diagnósticas: PCA ausente, PCA presente com fluxo diastólico não reverso e PCA presente com fluxo diastólico reverso. Os valores encontrados nos grupos para cada marcador ecocardiográfico foram comparados utilizando-se Análise de Variância (ANOVA). A correlação entre os marcadores ecocardiográficos do volume do fluxo transductal e a presença de fluxo diastólico reverso na aorta descendente foi testada com o uso da Regressão de Poisson. Usando um gráfico de dispersão com os valores obtidos para cada marcador no eixo x e a taxa de risco de apresentar um fluxo diastólico reverso na aorta descendente no eixo y foram

definidos limites de valores correspondentes à intensidade do volume do fluxo transductal.

### **Resultados:**

Estudo 1) Identificamos 104 pacientes com uma mediana (IQR) de idade gestacional e peso de nascimento de 25,4(25-26,3) semanas e 810 (740-920) gramas. Os pacientes que receberam tratamento para o PCA apresentaram valores dos marcadores ecocardiográficos do volume do fluxo transductal diferentes dos pacientes que não necessitaram. O débito cardíaco esquerdo foi o único parâmetro que conseguiu discriminar os três grupos de pacientes (não tratado, tratamento farmacológico e ligadura cirúrgica). Encontramos uma correlação fraca entre as formas de definição do tamanho do canal arterial e cada marcador de volume do fluxo isoladamente. Baseado no coeficiente de determinação, a medida do diâmetro do canal arterial foi o marcador que apresentou o melhor desempenho.

Estudo 2: Analisando dados de 145 recém-nascidos pretermo, observamos um aumento da proporção de ecocardiogramas com fluxo diastólico reverso na aorta descendente de acordo com a categoria de diâmetro do canal arterial, alcançando 77% nos ecocardiogramas com CA  $\geq 2.5$  mm. Foram identificadas diferenças significativas entre os valores dos parâmetros ecocardiográficos dos pacientes sem e com diagnóstico de PCA. Na análise de regressão de Poisson encontramos correlação estatisticamente significativa, porém fraca, entre os valores dos marcadores ecocardiográficos estudados e a presença de fluxo

diastólico reverso na aorta descendente. O marcador com a melhor associação foi o fluxo diastólico anormal na artéria celíaca ( $r^2$ : 0.24). Baseado nos níveis da taxa de risco de haver um fluxo diastólico reverso na aorta descendente (Regressão de Poisson) foram identificados pontos de corte para cada marcador ecocardiográfico e definidas categorias de intensidade do volume do fluxo transductal.

### **Conclusão:**

No presente estudo foi possível demonstrar que, em recém-nascidos pretermo com diagnóstico de PCA, existe uma associação entre os marcadores ecocardiográficos de hiperfluxo pulmonar e hipofluxo sistêmico e a intensidade do volume do fluxo transductal. Porém, isoladamente cada parâmetro ecocardiográfico tem coeficiente de determinação baixo, o que sugere ser inadequado o uso de um único marcador para definir a severidade das consequências hemodinâmicas de um PCA.

Uma avaliação ecocardiográfica abrangente, que inclua tanto o diâmetro do canal arterial quanto marcadores do volume do fluxo transductal, deve ter a capacidade de diagnosticar e classificar com mais acurácia as repercussões hemodinâmicas de um canal arterial patente.

A avaliação da correlação entre os diferentes níveis de intensidade do volume de fluxo transductal, definidos na avaliação ecocardiográfica, e as condições clínicas do paciente no momento do exame deve ser realizada prospectivamente.

Palavras chave: persistência do canal arterial; volume do fluxo transductal; marcadores ecocardiográficos; pretermo.

## Abstract

**Introduction:** Echocardiography is the gold standard for patent ductus arteriosus diagnosis in preterm infants. Echocardiogram provides diagnostic confirmation and indirect assessment of transductal shunt volume through markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion. PDA hemodynamic significance definition is a controversial topic. Some authors advocate the use of only one parameter, such as ductus arteriosus size, while others argue that a set of echocardiographic markers would be able to better express the hemodynamic effects of a patent ductus arteriosus. Recently, cardiac phase-contrast MRI studies demonstrated that the echocardiographic parameter best associated with an increased transductal shunt volume is the presence of reverse diastolic flow in descending aorta. The correlation of this echocardiographic parameter with other shunt volume markers was not previously investigated.

**Objectives:** Study 1) To study which definition of ductus arteriosus size has the best correlation with echocardiographic markers of shunt volume; and to investigate the ability of echocardiographic markers of shunt volume to discriminate PDA severity based on levels of treatment groups. Study 2) To investigate the interparametric correlation of echocardiographic markers of shunt volume with the presence of reversed diastolic flow in the descending aorta; and to identify, for each echocardiographic marker, values associated with the intensity of transductal shunt volume, based on the risk of having a reversed diastolic flow in the descending aorta.

**Methodology:** This was a multicenter, retrospective, observational study of patients born with <30 weeks gestational age, with at least one echocardiography assessment of the ductus arteriosus in the first 30 days of life. Study 1) Correlation of echocardiographic markers of transductal flow volume and PDA size definitions was tested using univariate linear or logistic regression. Mixed models analysis with repeated measures was used to test the effect of the clustering on measures of association. We used coefficient of determination ( $r^2$ ) or Akaike Information Criterion corrected for finite samples (AICc) to quantify association measures. Study 2) Using only the first echocardiogram performed on each patient, three diagnostic categories were identified: no PDA, PDA with not reversed diastolic flow and PDA with reversed diastolic flow. Values for each echocardiographic marker were compared using Analysis of Variance (ANOVA). Correlation between echocardiographic markers of shunt volume and presence of reversed diastolic flow in the descending aorta was tested using the Poisson Regression Analysis. Using a scatter plot of values obtained for each marker on the x axis and risk rate of having a reversed diastolic flow in descending aorta on y axis we defined threshold values associated to shunt volume intensity.

### **Results:**

Study 1) We identified 104 patients with a median (IQR) gestational age and birth weight of 25.4 (25 to 26.3) weeks and 810 (740-920) grams. Patients that received PDA treatment presented with different values of echocardiography markers of shunt volume when compared to non-treated patients. Left ventricle output was the only parameter able to discriminate the three groups of patients (untreated,

pharmacological and surgical). We found a weak correlation between PDA size definitions and shunt volume markers. Based on the correlation coefficient PDA diameter had the best performance.

Study 2: We analyzed data from 145 preterm newborns, and we found an increased proportion of echocardiograms with reversed diastolic flow in the descending aorta according to ductus arteriosus diameter, reaching 77% in echocardiograms with PDA  $\geq 2.5$  mm. Statistically significant differences were identified between values of echocardiography parameters found in patients with and without PDA. Poisson Regression Analysis found a weak, statistically significant correlation between echocardiographic markers studied and presence of reversed diastolic flow in the descending aorta. The marker with the best association was abnormal diastolic flow in the celiac artery ( $r^2$ : 0,24). Based on the risk rate of having a reversed diastolic flow in the descending aorta (Poisson Regression) we identified cutoff points and shunt volume intensity categories.

### **Conclusion:**

We demonstrated that, in preterm newborns with PDA diagnosis, there is an association between echocardiographic markers pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion and shunt volume intensity. However, individual echocardiography parameters had a low correlation coefficient, which suggests that is inappropriate to use a single marker to define PDA related hemodynamic disturbance.



A comprehensive echocardiographic evaluation that includes both PDA diameter and markers of transductal shunt volume might have the ability to diagnose and classify more accurately the hemodynamic effects of a patent ductus arteriosus.

Correlation between shunt volume intensity, defined by echocardiographic evaluation, and patient's clinical status should be tested prospectively.

Keywords: patent ductus arteriosus; transductal shunt volume; echocardiography markers; preterm.

## **Sumário**

### **Capítulo 1**

Introdução	1
Marco Teórico	5
Detalhamento Metodológico	23
Referências	30

### **Capítulo 2**

Ecocardiograma na Persistência do Canal Arterial	40
Referências	63

### **Capítulo 3**

#### **Artigo 1: Comprehensive Appraisal of Relationship of Patent Ductus Arteriosus**

Diameter to Shunt volume	72
Referências	90
Figura 1	96
Tabela 1	97
Tabela 2	98
Tabela 3	99

Tabela 4 100

Tabela 5 101

**Artigo 2:** Persistent Ductus Arteriosus in preterm infants: Correlation of diastolic flow reversal at descending aorta and markers of Shunt volume. 102

Referências 123

Tabela 1 129

Tabela 2 129

Tabela 3 130

Tabela 4 131

Figura 1 132

Tabela 5 132

#### **Capítulo 4**

Considerações Finais 133

## Capítulo 1

### 1 Introdução

A persistência do canal arterial (PCA) é frequente em recém-nascidos prematuros.<sup>1</sup> Sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional. O diagnóstico de PCA está associado ao aumento de morbidades como hemorragia pulmonar<sup>2</sup>, displasia broncopulmonar (DBP), enterocolite necrotizante (NEC) e hemorragia cerebral (HIC)<sup>3</sup>, assim como ao aumento da mortalidade.<sup>4</sup> Nas últimas três décadas diversos estudos controlados foram realizados tendo como objetivo o fechamento do canal arterial, seja através de métodos farmacológicos ou cirúrgicos. Estes estudos mostraram que o tratamento reduz a prevalência do PCA no grupo de intervenção, mas não tem impacto na prevalência de morbidades associadas ao PCA, ou no neurodesenvolvimento.<sup>5-7</sup>

A falta de padronização e conseqüente grande variabilidade da definição da população de estudo pode, em parte, explicar estes resultados.<sup>8</sup> Em muitos estudos o diagnóstico de PCA foi clínico ou baseado em apenas 1 parâmetro ecocardiográfico, como o tamanho do canal arterial ou a relação diâmetro do átrio esquerdo diâmetro da aorta (AE/Ao).<sup>9, 10</sup> Os estudos sobre o tratamento do PCA não levaram em consideração o conceito de que as repercussões clínicas de um PCA estão associadas ao volume de fluxo através do canal arterial aberto e à capacidade de adaptação do paciente a esta condição hemodinâmica.<sup>11</sup>

Nos estudos de intervenção é fundamental que haja uma clara definição da população estudada. Uma seleção inadequada dos pacientes pode dificultar a

avaliação do impacto da intervenção terapêutica. Considerando este conceito a definição de PCA hemodinamicamente significativa deveria incluir uma avaliação ecocardiográfica completa associada a dados que indicassem a condição clínica do paciente no momento do diagnóstico.

O ecocardiograma é o exame complementar considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da PCA. Este exame possibilita a visualização direta do canal arterial, a definição do padrão do fluxo transductal e a estimativa indireta do volume do fluxo transductal através dos marcadores de hiperfluxo pulmonar/sobrecarga de coração esquerdo e hipofluxo sistêmico.<sup>12</sup>

Uma avaliação ecocardiográfica abrangente, considerando os valores de um conjunto de marcadores relacionados ao volume do fluxo transductal, possibilitaria classificar os pacientes considerando a intensidade das repercussões hemodinâmicas associadas à presença de um PCA. Esta classificação poderia ser utilizada tanto na seleção dos pacientes participantes de futuros estudos quanto na tomada de decisão a beira do leito.

A definição ecocardiográfica de canal arterial hemodinamicamente significativo deveria considerar dois conceitos. O primeiro é de que o volume do fluxo transductal determina as condições clínicas dos pacientes prematuros com diagnóstico de canal arterial patente, e o segundo é de que é possível estimar a intensidade do fluxo transductal através da análise dos marcadores de hiperfluxo pulmonar e hipofluxo sistêmico.

Realizamos dois estudos com o objetivo de avaliar os parâmetros ecocardiográficos associados ao volume do fluxo transductal.

No primeiro estudo investigamos, dentre as três formas mais comuns de definição do tamanho do canal arterial (diâmetro, diâmetro indexado ao peso, diâmetro indexado ao diâmetro da arterial pulmonar esquerda), qual a que apresenta a melhor associação com os marcadores ecocardiográficos do volume do fluxo transductal. Baseado nos resultados desta fase do estudo, definimos qual forma de descrição do tamanho do canal arterial deveria ser utilizada na fase seguinte da pesquisa.

No segundo estudo investigamos a correlação interparamétrica entre os marcadores de volume do fluxo transductal e o parâmetro ecocardiográfico que havia mostrado a melhor associação com o volume do fluxo aumentado, em estudos hemodinâmicos de ressonância magnética cardíaca.<sup>13</sup> Considerando que a presença de fluxo reverso na aorta descendente representava um fluxo transductal elevado, utilizamos a taxa de risco de apresentar este parâmetro ecocardiográfico para definir valores limites para cada variável ecocardiográfica de hiperfluxo pulmonar e hipofluxo sistêmico. Definimos então faixas de valores de cada variável correspondentes a três categorias de volume de fluxo. O próximo passo será avaliar a correlação entre as categorias de volume do fluxo transductal e as características clínicas no momento do ecocardiograma.

Esta tese esta organizada da seguinte forma:

No Capítulo 1 apresentamos além desta introdução, o referencial teórico a respeito da importância do estudo da persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros e o detalhamento da metodologia empregada para alcançarmos os objetivos da pesquisa.

No Capítulo 2 apresentamos uma revisão detalhada sobre a avaliação ecocardiográfica do canal arterial dando especial ênfase aos marcadores do volume do fluxo transductal.

No Capítulo 3 reproduzimos os dois estudos descritos acima completos e preparados para envio para publicação. O primeiro artigo foi encaminhado para publicação no Journal of The American Society of Echocardiography, estando ainda em fase de análise inicial. O segundo artigo encontra-se em fase de revisão final pelos autores antes de ser encaminhado para publicação em periódico a ser definido.

No Capítulo 4 são apresentadas as considerações finais e recomendações derivadas desta pesquisa.

## **1.1 Marco Teórico**

### ***O Canal Arterial***

O canal arterial (CA) é a comunicação vascular existente entre a artéria pulmonar e a aorta descendente. Na vida fetal devido à elevada resistência vascular pulmonar, o sangue oxigenado proveniente da placenta, é desviado para circulação sistêmica permitindo uma oferta tecidual de oxigênio adequada às necessidades do feto. Aproximadamente 65% do débito cardíaco passam pelo ventrículo direito, apenas 5-10% deste total chegam à circulação pulmonar, e o restante é desviado para a artéria aorta descendente. A vasoconstrição precoce do CA é associada a sobrecarga ou falência do ventrículo direito.<sup>14</sup>

Na vida fetal o CA é mantido patente pela ação da prostaglandina E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>) e da prostaciclina I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>). PGE<sub>2</sub> é produzida pela placenta e por vários tecidos fetais, incluindo o CA. Os níveis sanguíneos de PGE<sub>2</sub> são mais altos no feto que na mãe, em parte devido ao menor metabolismo decorrente do baixo fluxo sanguíneo pulmonar. A ativação dos receptores da PGE<sub>2</sub> determina aumento das concentrações de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) que inibe a quinase de cadeia leve de miosina resultando em relaxamento do CA.<sup>15</sup>

Após o nascimento, o fechamento espontâneo do CA ocorre em duas fases. Na primeira fase, o aumento da tensão de oxigênio decorrente da exposição ao sangue arterial induz vasoconstrição dos músculos lisos do CA, ocasionando o fechamento funcional do CA. Além disso, a retirada da placenta (menor produção)



e o aumento do catabolismo pulmonar de  $PGE_2$  e de  $PGI_2$  determinam um rápido declínio nos seus níveis sanguíneos, contribuindo para vasoconstrição.<sup>15</sup>

Na segunda fase, a vasoconstrição ocasiona hipóxia isquêmica da camada média muscular do CA e aumento da produção de fator de crescimento endotelial vascular (FCEV). A depleção de adenosina trifosfato (ATP) causa morte celular no músculo liso e o FCEV induz a proliferação da *vasa vasorum* na parede do CA e atração de células mononucleares para a luz do canal, resultando na formação de aglomerados celulares. A adesão de plaquetas promove o fechamento trombótico do CA. Isto leva ao fechamento anatômico da luz do CA, transformando-o no ligamento arterioso.<sup>1, 15</sup>

Nos recém-nascidos a termo o canal arterial fecha espontaneamente algumas horas após o nascimento, estabelecendo assim o padrão circulatório tipo adulto.<sup>16</sup> Em recém-nascidos prematuros porém, o canal arterial pode permanecer aberto, e quando hemodinamicamente significativo estando associado a repercussões cardiorrespiratórias de curto prazo e a importantes morbidades neonatais.<sup>4, 17</sup>

### ***Imaturidade Fisiológica e Persistência do Canal Arterial***

O recém-nascido prematuro tem um risco aumentado de patência do CA quando comparado ao nascido a termo, devido a diferenças histológicas e metabólicas significativas. Isto demonstra o caráter evolutivo dos mecanismos associados ao fechamento funcional e anatômico do CA. Nos recém-nascidos a termo o CA tem parede espessa, muscularizada e é evolutivamente programado

para fechar. Já no pretermo o CA apresenta parede fina, é menos muscularizado, e não apresenta a mesma tendência ao fechamento.<sup>3, 18</sup>

No recém-nascido pretermo a imaturidade das vias bioquímicas que induzem vasoconstrição pode afetar o fechamento do canal arterial. Primeiro, o recém-nascido pretermo tem uma sensibilidade aumentada a  $PGE_2$  e ao óxido nítrico (ON), que agem através da guanina monofosfato cíclico (GMPc) e do AMPc relaxando as células do músculo liso do CA. Estudo em modelo animal demonstrou uma menor capacidade de degradação do cGMP e do cAMP, causando um maior efeito vasodilatador da  $PGE_2$  e do ON.<sup>19</sup> Além disso, enquanto nos recém-nascidos a termo a formação de isoprostanos, decorrente do aumento da tensão de oxigênio observada após o nascimento, resulta em constrição do CA, em recém-nascidos prematuros têm um efeito vasodilatador paradoxal. Isto ocorre devido a mudanças na expressão dos receptores de tromboxano  $A_2$  e  $EP_4$ .<sup>19</sup> Finalmente, o recém-nascido prematuro tem sensibilidade ao oxigênio reduzida. As vias que promovem vasoconstrição do canal arterial da Rho/Rho quinase dependem de espécies reativas de oxigênio (ERO) derivadas da mitocôndria. No entanto, a imaturidade dos sensores redox da mitocôndria resulta em uma menor produção de ERO tanto basal, como em resposta ao aumento da tensão de oxigênio, quando comparado ao observado em recém-nascidos a termo.<sup>20</sup> A consequência fisiológica é uma vasoconstrição menor e mais lenta do CA.

A vasoconstrição inadequada determina um início insuficiente da fase hipóxico-isquêmica do fechamento do CA. O espessamento da camada íntima, necessário para o fechamento do CA, ocorre através de um processo que consiste

de deposição de matriz extracelular, degradação da camada média e migração de células de músculo liso da camada média para o espaço subendotelial. Estas mudanças acontecem durante o segundo e terceiro trimestres, o que faz com que estes mecanismos estejam menos desenvolvidos em prematuros extremos. Isto explica porque quanto menor a idade gestacional maior o risco de “reabertura” do CA, após um fechamento confirmado por ecocardiograma.<sup>21</sup>

Outros fatores associados ao período pós-natal contribuem para a patência do CA. Os baixos níveis de cortisol eventualmente observados em recém-nascidos prematuros estão associados à PCA.<sup>22</sup> Estudos em ovelhas demonstraram que a administração de glicocorticoides causa fechamento do CA; e o uso de betametasona antenatal reduz a incidência de PCA em pretermos humanos.<sup>23, 24</sup> As plaquetas são necessárias para o fechamento anatômico do CA, a trombocitopenia é comum em prematuros extremos e é um preditor independente da PCA hemodinamicamente significativa.<sup>25, 26</sup> Além disso, níveis elevados de mediadores inflamatórios, associados a quadros infecciosos, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), podem ser encontrados em prematuros. Estes mediadores podem induzir liberação de prostaglandinas e oxigênio reativo e afetar a função plaquetária, aumentando o risco de patência do CA.

### ***Transição Fetal-Neonatal e Canal Arterial Patente***

Na transição da vida fetal para a neonatal ocorre um aumento da resistência vascular sistêmica secundária a saída da placenta e ao clampeamento do cordão umbilical. Isto coincide com a expansão pulmonar, aumento da tensão alveolar de

oxigênio e vasodilatação arteriolar pulmonar com consequente redução da resistência vascular pulmonar. A direção do fluxo pelo canal arterial modifica-se do padrão direito-esquerdo intrauterino para bidirecional (esquerdo-direito na sístole e direito-esquerdo na diástole) e posteriormente totalmente esquerdo-direito, refletindo uma resistência arterial pulmonar sub-sistêmica na sístole e na diástole. A direção do fluxo transductal dá uma medida do gradiente de resistência/pressão entre a circulação pulmonar e a sistêmica.

Se o canal arterial permanece aberto após o nascimento, a queda da resistência vascular pulmonar resulta em fluxo da artéria aorta para a artéria pulmonar (esquerdo-direito). O sangue flui através do CA continuamente, durante a sístole e a diástole, porque a resistência/pressão da artéria pulmonar é menor que a pressão aórtica. Isto causa sobrecarga de volume na artéria pulmonar, veias pulmonares, átrio esquerdo e ventrículo esquerdo. A sobrecarga de volume é diretamente proporcional ao volume do fluxo transductal.

O volume do fluxo pelo canal arterial obedece à Lei de Poiseuille cuja equação ( $Q = \pi \Delta P r^4 / 8L \eta$ ) demonstra que o volume do fluxo (Q) é diretamente proporcional à diferença de pressão ( $\Delta P$ ) entre a circulação sistêmica e pulmonar e a quarta potência do raio (r) do canal arterial e inversamente proporcional à viscosidade (L) do sangue e ao comprimento do canal (n).

O fluxo pulmonar aumentado pode levar a edema pulmonar alveolar, diminuição da complacência pulmonar e consequente aumento da necessidade de assistência respiratória. O aumento do fluxo sanguíneo para o coração esquerdo

ocasiona aumento do volume e da pressão média e diastólica final no átrio e ventrículo esquerdos. O ventrículo esquerdo responde com aumento do volume sistólico ejetado, podendo acontecer hipertrofia miocárdica. Na circulação sistêmica ocorre “roubo” de fluxo diastólico da aorta descendente para artéria pulmonar através do CA. A menor pressão de perfusão coronariana, o aumento da tensão miocárdica de oxigênio, devido à dilatação do ventrículo esquerdo, o tempo diastólico mais curto, devido à taquicardia, e ao aumento da demanda por oxigênio podem estar associados à isquemia subendocárdica. A presença de fluxo diastólico reverso na aorta abdominal e nas artérias esplâncnicas é um achado comum em pacientes com PCA. O canal arterial hemodinamicamente significativo na primeira semana de vida pode estar associado à hipotensão diastólica e a sinais de perfusão tecidual prejudicada em órgãos-alvo, incluindo acidose metabólica, distensão abdominal, intolerância alimentar e insuficiência renal aguda. No entanto, a associação causal entre o “roubo” de fluxo diastólico e morbidades comuns da prematuridade, como a enterocolite necrotizante, ainda permanece indeterminada.<sup>2, 27, 28</sup>

## ***Diagnóstico da Persistência do Canal Arterial***

### *Diagnóstico Clínico*

Os sinais clínicos da PCA em recém-nascidos prematuros estão relacionados à sobrecarga de volume e consequente dilatação do coração esquerdo, e ao “roubo” de fluxo diastólico da aorta para a artéria pulmonar. Precórdio dinâmico e sopro holosistólico audível na borda esternal esquerda alta são característicos e associados à hipotensão diastólica, pressão de pulso aumentada e pulsos periféricos amplos. A diminuição da complacência pulmonar leva a aumento do trabalho respiratório e da necessidade de suporte respiratório, incluindo ventilação mecânica.

Na primeira semana de vida o exame clínico é pouco sensível em diagnosticar uma PCA hemodinamicamente significativa, quando comparado a ecocardiografia. Davis et al. compararam dados de exame físico e de ecocardiograma, entre o terceiro e o sétimo dia de vida, em 100 pacientes com peso de nascimento <1750g.<sup>29</sup> Skelton et al. avaliaram 55 recém-nascidos de muito baixo peso nos primeiros sete dias de vida.<sup>30</sup> O sinal clínico que apresentou a mais alta razão de verossimilhança (odds ratio) foi o sopro cardíaco característico, enquanto que a presença de pulsos amplos mostrou-se um sinal clínico pouco relevante. O aparecimento dos sinais clínicos ocorre em média 1,8 dias depois do diagnóstico ecocardiográfico de um CA hemodinamicamente significativo.<sup>30</sup> Os sinais clínicos de PCA geralmente estão presentes após a primeira semana de vida.<sup>30</sup>

### *Eletrocardiograma*

Recém-nascidos com pequeno volume de fluxo esquerdo-direito pelo CA geralmente tem um eletrocardiograma (ECG) normal. Um CA grande, com sobrecarga de volume do coração esquerdo, pode apresentar taquicardia sinusal, aumento do átrio esquerdo e hipertrofia de ventrículo esquerdo. Pacientes com aumento da pressão arterial pulmonar podem apresentar hipertrofia ventricular direita. No entanto, o ECG não é um exame de rastreamento confiável para identificar um CA hemodinamicamente significativo.<sup>31</sup>

### *Radiografia de tórax*

Um canal arterial com fluxo transductal pequeno pode não apresentar alterações na radiografia de tórax. No entanto, pacientes com grande volume de fluxo esquerdo-direito pelo canal podem apresentar cardiomegalia e aumento da trama vascular pulmonar refletindo a congestão vascular pulmonar.

### *Ecocardiograma*

O ecocardiograma (ECO) é o principal método diagnóstico para detecção do canal arterial patente. Este exame não invasivo é considerado o padrão ouro para o diagnóstico e para definição da repercussão hemodinâmica secundária a PCA. O ecocardiograma permite definir com precisão informações sobre a patência do CA e seu grau de constrição, confirmar a presença e direção de qualquer fluxo transductal e fornecer informações indiretas relacionadas ao volume do fluxo transductal através dos marcadores ecocardiográficos de hiperfluxo pulmonar/sobrecarga de coração esquerdo e hipofluxo sistêmico.<sup>32, 33</sup>

Uma revisão detalhada dos marcadores ecocardiográficos utilizados na avaliação do canal arterial patente em pacientes prematuros é apresentada no **Capítulo 2.**

### *Ressonância Magnética Cardíaca*

Recentemente, a ressonância cardíaca com contraste de fase foi incorporada ao arsenal propedêutico das consequências hemodinâmicas da persistência do canal arterial em prematuros.<sup>34, 35</sup> Groves et al. demonstraram ser possível realizar a avaliação das estruturas cardíacas, da função miocárdica e das condições hemodinâmicas de recém-nascidos prematuros com o uso da Ressonância magnética cardíaca com contraste de fase (PC-MRI), sem a necessidade de anestesia, sedação ou manobras de apneia. Broadhouse et al<sup>36</sup> estudando uma coorte de 75 pacientes, sendo 15 com diagnóstico de PCA, com idade gestacional de 32 (24<sup>+3</sup>–38) semanas e peso de nascimento de 1510 (525–3760) g, relataram ser possível estimar o volume do fluxo transductal baseado na diferença entre o débito de ventrículo esquerdo e o fluxo sanguíneo sistêmico. O fluxo sanguíneo sistêmico foi estimado pela soma do fluxo sanguíneo da parte superior (medido pelo fluxo na parte proximal da veia cava superior) e da parte inferior do corpo (medido na aorta descendente). Eles mostraram que mesmo em pacientes com PCA e com um elevado volume de fluxo transductal, o fluxo sanguíneo da parte superior do corpo esta relativamente bem mantido.

O parâmetro ecocardiográfico que melhor se correlacionou com o aumento do volume de fluxo transductal na PC-MRI foi a presença de reversão do fluxo



sanguíneo diastólico na aorta descendente, que apresentou um coeficiente de correlação de 0,84, comparado com 0,63 e 0,59 do diâmetro do canal arterial e da relação AE:Ao, respectivamente.<sup>13</sup> Mesmo tendo estudado um pequeno número de pacientes fora do período de transição, sem suporte respiratório e estáveis clinicamente, estes achados contribuem para melhor compreender as alterações hemodinâmicas relacionadas a um canal arterial patente em pretermos.

A PC-MRI pode aumentar a capacidade de se estimar o volume do fluxo transductal, mas são necessários mais estudos para que o seu uso seja possível na prática clínica diária. Além disso, o seu uso impõem a necessidade de muitos recursos para transportar o pacientes para o local de realização do exame, já que esta tecnologia não esta disponível em muitos serviços.

#### *Repercussões Clínicas da Persistência do Canal Arterial*

A associação do diagnóstico de PCA em recém-nascidos pretermo e sinais clínicos é conhecida desde o final dos anos 1950. Burnard<sup>37-39</sup> publicou uma série de estudos descrevendo a associação entre sopro cardíaco e aumento do volume cardíaco com piora respiratória. A melhora do quadro clínico foi associada com a diminuição do tamanho do coração na radiografia de tórax, e o ressurgimento do sopro cardíaco estava correlacionado com a piora respiratória. Burnard associou a piora do quadro clínico ao diagnóstico de PCA.

Estudando um modelo animal com cães em 1964, Rudolph AM et al.<sup>40</sup> estabeleceu as bases hemodinâmicas das manifestações clínicas do PCA. Eles descreveram que, em havendo uma conexão entre a aorta e a artéria pulmonar, o

gradiente de pressão entre a circulação pulmonar (pressão mais baixa) e a circulação sistêmica (pressão mais alta) favorece o fluxo de sangue em direção ao leito pulmonar. Isto leva a uma diminuição da pressão sistólica do ventrículo esquerdo e da aorta, a um aumento da pressão diastólica pulmonar e no átrio e ventrículo esquerdos, e a um aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Ele também demonstrou que, durante a diástole, o sangue flui preferencialmente para o leito vascular pulmonar de baixa resistência levando a uma reversão do fluxo na aorta descendente, distal a conexão.

#### *Manifestações Clínicas Agudas da Persistência do Canal Arterial*

As consequências clínicas da PCA nos órgãos e sistemas não dependem apenas da presença de um canal arterial patente, mas também do volume e padrão do fluxo transductal, dos mecanismos de compensação do coração e demais órgãos, do tempo de exposição, da presença de outras doenças e do grau de imaturidade.

Os sintomas respiratórios são secundários ao hiperfluxo/congestão pulmonar, que por sua vez pode levar ao extravasamento de fluidos e proteínas plasmáticas e à redução da complacência pulmonar. Clinicamente ocorre um aumento da necessidade de suporte respiratório, dificuldade de desmame respiratório ou até mesmo hemorragia pulmonar.<sup>2, 41-43</sup>

As consequências hemodinâmicas são secundárias a sobrecarga do coração esquerdo e a hipoperfusão sistêmica, que se manifestam nos primeiros dias de vida por aumento da pressão de pulso, hipotensão arterial devido à baixa pressão

diastólica e sinais clínicos de hipoperfusão de órgãos como intestino (dificuldade de progressão da dieta, distensão abdominal, NEC) e rins (insuficiência renal aguda).<sup>44-46</sup>

Estudando bebês de <1000 g durante a primeira semana de vida, Evans et al. demonstraram que a pressão arterial média é significativamente menor em crianças com uma PCA hemodinamicamente significativa, com redução tanto da pressão arterial sistólica quanto da diastólica, sem alteração na pressão de pulso.<sup>47</sup>

As repercussões clínicas agudas atribuídas ao PCA em prematuros melhoram após tratamento farmacológico e / ou cirúrgico.<sup>48</sup>

#### *Morbidades associadas à Persistência do Canal Arterial*

A PCA é comum em recém-nascidos prematuros e está associada à aumento da morbidade e da mortalidade neonatal. Um terço dos recém-nascidos de muito baixo peso (<1500g) e até 65% dos com idade gestacional <28 semanas têm diagnóstico de PCA.<sup>49</sup>

Apesar da causalidade nunca ter sido provada, a persistência do canal arterial em prematuros tem sido associada a morbidades como enterocolite necrotizante (NEC)<sup>50</sup>, displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia pulmonar e hemorragia intraventricular (HIC).<sup>51, 52</sup> Dados epidemiológicos apontam que em recém-nascidos de muito baixo peso (<1.500 g) com PCA, as chances de desenvolver DBP são 1,9 vezes maiores.<sup>53</sup> Noori et al.<sup>54</sup> observaram em neonatos com <29

semanas uma taxa de mortalidade oito vezes mais elevada no grupo de PCA persistente, quando comparado àqueles com canal arterial fechado.

### *Hemorragia Intraventricular (IVH)*

A instabilidade hemodinâmica do período perinatal está associada ao sangramento na matriz germinativa e sua extensão para o sistema ventricular, denominado hemorragia intraventricular (IVH).<sup>55</sup> A fisiopatologia desta morbidade inclui o fenômeno de isquemia-reperfusão. A maior parte (90%) das IVH ocorre na primeira semana de vida. Esta também é a época em que pode ocorrer o desvio de sangue da esquerda para a direita pelo CA, o que resulta em aumento do débito do ventrículo esquerdo e da perfusão cerebral (pré-ductal), podendo contribuir para reperfusão em prematuros de risco.<sup>56, 57</sup> A administração de indometacina profilática reduz todos os tipos de HIC, possivelmente por mitigar a emergência de um fluxo transductal significativo.<sup>58</sup>

A associação entre PCA e IVH é respaldada por vários ensaios clínicos e uma meta-análise que mostraram que o uso de indometacina profilática reduziu tanto a PCA sintomática quanto a IVH; porém sem impacto no neurodesenvolvimento no longo prazo.<sup>5, 59, 60</sup>

### *Displasia Broncopulmonar (DBP)*

Os recém-nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional que necessitam de suplementação de oxigênio ou ventilação com pressão positiva além de 36 semanas de idade gestacional corrigida recebem o diagnóstico de Displasia Broncopulmonar (DBP).<sup>61</sup> A fisiopatologia da DBP envolve imaturidade pulmonar, estresse oxidativo, e um desequilíbrio na relação entre proteases/anti-proteases e oxidantes/anti-oxidantes. A inflamação alveolar desencadeada por corioaminionite ou por efeito da ventilação mecânica determina o aparecimento de áreas heterogêneas de atelectasia, hiperinsuflação, fibrose, interrupção da alveolarização e diminuição do desenvolvimento microvascular. As provas de função pulmonar revelam diminuição da complacência, aumento da resistência e da reatividade das vias aéreas e alteração da relação ventilação/perfusão.<sup>61</sup>

O volume de fluxo aumentado pelo canal arterial leva a hiperfluxo pulmonar, sobrecarga de volume do coração esquerdo, edema intersticial pulmonar e diminuição da complacência pulmonar. O conseqüente aumento da necessidade de ventilação invasiva aumenta o risco de lesão pulmonar associada à ventilação mecânica que é um dos maiores responsáveis pelo desenvolvimento da DBP.

### *Enterocolite Necrotizante (NEC)*

A enterocolite necrotizante (NEC) é uma condição inflamatória intestinal que ocorre em recém-nascidos pretermo cuja incidência é inversamente proporcional a idade gestacional. A mortalidade em pacientes com este diagnóstico é alta, e os que sobrevivem de NEC grave têm uma alta incidência de atraso no

neurodesenvolvimento. A fisiopatologia da NEC não é completamente entendida. Observações epidemiológicas sugerem que predisposição genética, imaturidade intestinal, desequilíbrio do tônus da microvasculatura, colonização anormal do intestino, isquemia intestinal e uma mucosa intestinal altamente imunorreativa estão entre os fatores que predisõem ao desenvolvimento de NEC.<sup>62, 63</sup>

O PCA está associado à reversão do fluxo sanguíneo diastólico na aorta abdominal e na artéria mesentérica superior, o que pode contribuir para hipoperfusão intestinal e aumento do risco de NEC. Estudos com espectroscopia de infravermelho próximo (Near Infrared Spectroscopy-NIRS) demonstraram haver uma associação entre PCA grande e redução da oxigenação tecidual.<sup>64</sup> A associação entre PCA e NEC tem sido demonstrada de forma consistente em estudos observacionais.<sup>49, 65</sup> O tratamento farmacológico precoce ou a ligadura cirúrgica profilática estão associados a redução do risco de NEC.<sup>66, 67</sup> Estudos mais recentes sobre o uso de indometacina profilática ou tratamento precoce não demonstraram diferença na incidência de NEC.<sup>5, 68</sup>

A associação de PCA com estas morbidades, em si associadas a um pior neurodesenvolvimento,<sup>69</sup> tem sido a razão para a realização de estudos cujo objetivo é induzir o fechamento do CA.

#### *Abordagem terapêutica da Persistência do Canal Arterial*

A preocupação com as repercussões agudas e morbidades atribuídas a PCA levaram a três décadas de abordagem ativa no tratamento desta patologia, com o uso de estratégias farmacológicas ou cirúrgicas. No entanto, nem os estudos

originais, nem as meta-análises subsequentes, independente da estratégia terapêutica adotada - uso profilático, fechamento farmacológico precoce ou tardio, fechamento cirúrgico precoce ou tardio - ou do medicamento utilizado - indometacina ou ibuprofeno - mostraram redução significativa de morbidades neonatais importantes como NEC ou DBP ou melhora no desenvolvimento neurológico de longo prazo.<sup>6, 7, 53</sup>

Os benefícios do tratamento restringiram-se a maiores taxas de fechamento do canal arterial, menores taxas de fechamento cirúrgico e a alguns resultados específicos associados ao uso de indometacina profilática e ibuprofeno. O uso de indometacina profilática está associado a benefícios de curto prazo em prematuros, incluindo menor incidência de PCA sintomática, ligadura cirúrgica e hemorragia intraventricular grave, porém não se observaram efeitos sobre a mortalidade ou no desenvolvimento neurológico.<sup>5</sup> Uma atualização da meta-análise publicada recentemente, mostrou que o ibuprofeno é tão eficaz quanto a indometacina no fechamento do PCA e com menores riscos de insuficiência renal transitória e NEC.<sup>70</sup>

A impossibilidade de se demonstrar nos estudos publicados até o momento benefícios consistentes do tratamento do PCA pode ter várias justificativas.

Primeiro, as altas taxas de fechamento espontâneo no grupo controle, assim como altas taxas de *crossover* nos estudos de uso terapêutico podem ter influenciado nos resultados dos estudos e determinado a ausência de impacto nos desfechos neonatais.<sup>6, 16</sup> Segundo, os critérios utilizados para seleção dos

pacientes, levando em consideração critérios clínicos e ecocardiográficos subjetivos e mal definidos, também pode ter contribuído para falta de impacto do tratamento.<sup>8</sup> Terceiro, as diferentes formas de definição da significância hemodinâmica atribuída ao CA, geralmente limitadas e não padronizadas.<sup>8</sup> Finalmente, tanto no campo da pesquisa clínica como na beira do leito, neonatologistas tendem a avaliar o CA como uma condição “tudo ou nada”, sem considerar a variabilidade biológica, fisiológica e de maturação observada no na vida real.<sup>12</sup>

O diagnóstico ecocardiográfico do canal arterial, assim como a mensuração objetiva das repercussões hemodinâmicas atribuídas a ele, é passo fundamental na seleção dos pacientes que possam se beneficiar das intervenções atualmente disponíveis para tratamento do canal arterial patente. Uma definição abrangente da PCA hemodinamicamente significativa deve associar informações fornecidas pelo melhor teste diagnóstico, o ecocardiograma, e sinais clínicos, respiratórios e cardiológicos, atribuídos ao aumento do volume de fluxo transductal. Finalmente, a associação entre o diagnóstico clinico-ecocardiográfico do PCA e morbidades neonatais como displasia broncopulmonar, enterocolite necrotizante e hemorragia intraventricular, também deve ser considerada na avaliação do impacto de qualquer intervenção terapêutica proposta para um canal arterial patente em recém-nascidos prematuros.

Considerando os conceitos acima expostos, classificar adequadamente a intensidade das repercussões hemodinâmicas atribuídas a um PCA é o primeiro passo para se avaliar os possíveis benefícios das intervenções terapêuticas.



### ***Hipótese da Pesquisa***

A avaliação ecocardiográfica completa que considere os marcadores do volume do fluxo transductal permite classificar com maior precisão a intensidade das repercussões hemodinâmicas associadas à persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros.

### ***Objetivos da pesquisa***

a) Definir o parâmetro ecocardiográfico que deve ser utilizado para descrever o tamanho do canal arterial, dentre as formas atualmente utilizadas: diâmetro do canal, diâmetro indexado ao peso no momento do ecocardiograma ou diâmetro indexado ao diâmetro do ramo esquerdo da artéria pulmonar.

b) Investigar a correlação interparamétrica dos marcadores ecocardiográficos de volume do fluxo transductal com a presença de fluxo diastólico reverso na aorta descendente;

c) Identificar, para cada marcador ecocardiográfico, valores associados à intensidade do volume do fluxo transductal, baseado no risco de apresentar um fluxo reverso na aorta descendente.

## 1.2 Detalhamento Metodológico

### *Material e Métodos*

Realizamos um estudo retrospectivo, multicêntrico em recém-nascidos prematuros com menos de 30 semanas de idade gestacional ao nascimento e que tiveram uma avaliação ecocardiográfica para diagnóstico e/ou acompanhamento do canal arterial nos primeiros 30 dias de vida. Os pacientes com cardiopatias congênitas (com exceção de forame oval patente), síndrome genéticas e com fluxo pelo canal arterial exclusivamente direito-esquerdo foram excluídos da análise final.

No primeiro estudo decidimos selecionar todos os ecocardiogramas realizados a partir do sétimo dia de vida que evidenciavam um canal arterial patente. Ecocardiogramas com o canal arterial fechado foram excluídos da análise final.

No segundo estudo utilizamos apenas a primeira avaliação ecocardiográfica realizada em cada paciente para o diagnóstico do canal arterial.

O estudo foi realizado em pacientes internados nas unidades de tratamento intensivo neonatal do Hospital for Sick Children e do Sunnybrook Health Science Centre, localizados em Toronto, Canada, no período entre 1 de julho de 2011 e 30 de junho de 2014. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de ambos os hospitais.

A população de estudo foi identificada cruzando-se os dados dos laudos de ecocardiograma, o banco de dados do Programa de Ecocardiografia Funcional e

os prontuários eletrônicos de cada hospital. Foram coletados dados relativos à data de realização e indicação de cada estudo. Todos os pacientes elegíveis tiveram seus prontuários revisados para obtenção de dados demográficos e clínicos.

Desde 2011 todo paciente com suspeita clínica de canal arterial patente é submetido a uma avaliação ecocardiográfica padronizada como parte da consulta do grupo de ecocardiografia funcional de cada hospital, com o objetivo de apoiar o médico neonatologista no processo de tomada de decisão clínica. O grupo de ecocardiografia funcional é composto por neonatologistas com treinamento para realizar avaliação clínica e ecocardiográfica em recém-nascidos com instabilidade hemodinâmica. O objetivo da avaliação do grupo de ecocardiografia funcional em pacientes pretermos com suspeita clínica de PCA é tanto avaliar as repercussões hemodinâmicas como verificar a resposta ao tratamento. A avaliação inclui a revisão dos dados clínicos e a realização de ecocardiografia seguindo um protocolo padronizado. Todos os exames são revisados e laudados por neonatologistas que completaram treinamento específico de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia publicadas em 2011.<sup>32, 71</sup>

Os ecocardiogramas foram realizados com o aparelho de ecocardiograma Vivid E9 (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin), utilizando a sonda neonatal de 12 MHz. Todos os exames foram armazenados e revisados por um único operador que não tinha conhecimento dos dados clínicos do paciente no momento do exame. Uma média de três medidas consecutivas diferentes foi utilizada para

análise final com o objetivo de reduzir erros na coleta das informações. A variabilidade interobservador foi testada usando o Coeficiente de Concordância de Correlação de Lin<sup>72</sup> (Lin's Concordance Correlation Coefficient) em uma amostra de imagens de 20 pacientes que foi revisada independentemente por dois membros do grupo de pesquisa utilizando o mesmo programa de análise (EchoPAC; GE, Milwaukee, Wisconsin).

### *Dados Ecocardiográficos*

A avaliação ecocardiográfica consistiu em avaliar as características do canal arterial e as medidas indiretas do volume do fluxo transductal através dos marcadores de hiperfluxo pulmonar e hipofluxo sistêmico.<sup>32, 71</sup> Uma revisão detalhada dos aspectos técnicos destas medidas já foi publicada.<sup>71, 73</sup> Analisamos as seguintes medidas:

a) Tamanho do Canal Arterial: O diâmetro do canal arterial foi medido no ponto de menor calibre, geralmente na extremidade pulmonar (imagem em 2D). O diâmetro do canal arterial foi indexado ao peso no dia da avaliação ecocardiográfica (CA / Kg) e ao diâmetro da artéria pulmonar esquerda (imagens em 2D, corte ductal parasternal) (razão CA / APE).

b) Padrão e velocidade do fluxo transductal: (i) Velocidade de pico sistólica e diastólica do fluxo transductal (ii) Direção do fluxo transductal (direito-esquerdo, esquerdo direito, bidirecional) (Doppler pulsátil).

c) Marcador da pré-carga do coração esquerdo: A velocidade de pico da veia pulmonar na sístole (onda S) e na diástole (onda D), utilizando-Doppler pulsátil. A

definição do momento do ciclo cardíaco foi realizada baseada no eletrocardiograma

d) Marcadores de sobrecarga de pressão do coração esquerdo: (i) Velocidade de pico da onda de fluxo transmitral precoce (Onda E); Velocidade de pico da onda de fluxo transmitral tardia ou de contração atrial (Onda A); e a relação onda E/A (Doppler pulsátil); (ii) Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) que é o intervalo de tempo entre o fechamento da válvula mitral e a abertura da válvula aórtica.(Doppler pulsátil).

e) Marcadores de sobrecarga de volume do coração esquerdo: (i) Relação diâmetro do átrio esquerdo com o diâmetro da raiz da aorta (AE:Ao) (Modo-M); e (ii) Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) (M-mode).

f) Débito cardíaco do ventrículo esquerdo (DVE) (Doppler pulsátil e 2D).

g) Marcadores de hipoperfusão sistêmica: (i) padrão do fluxo diastólico na aorta descendente e na artéria celíaca (Doppler pulsátil).

#### *Dados clínicos*

Foram colhidos dados referentes a informações demográficas neonatais, ao nível de suporte terapêutico, as estratégias terapêuticas adotadas para o fechamento do canal arterial e morbidades neonatais. Os dados coletados foram: idade gestacional e peso ao nascimento, sexo, uso de corticoide antenatal, Escore SNAPP II<sup>74</sup>, necessidade de tratamento farmacológico ou cirúrgico do CA. Tempo de vida em dias, idade gestacional corrigida e no dia da realização da avaliação

ecocardiográfica. Dados relativos a importantes morbidades neonatais também foram coletados. Displasia broncopulmonar (BPD) definida como necessidade de qualquer suporte respiratório com 36 semanas de idade gestacional corrigida<sup>61</sup>. Enterocolite cirúrgica (NEC) definida como necessidade de colocação de dreno abdominal ou intervenção cirúrgica. Hemorragia Intraventricular (IVH) grau 3 ou 4, de acordo com a classificação de Papile et al<sup>75</sup>. Retinopatia da prematuridade (ROP) definida como necessidade de tratamento com laser ou com inibidores dos fatores de crescimento vascular endotelial<sup>76</sup>.

### *Análise Estatística*

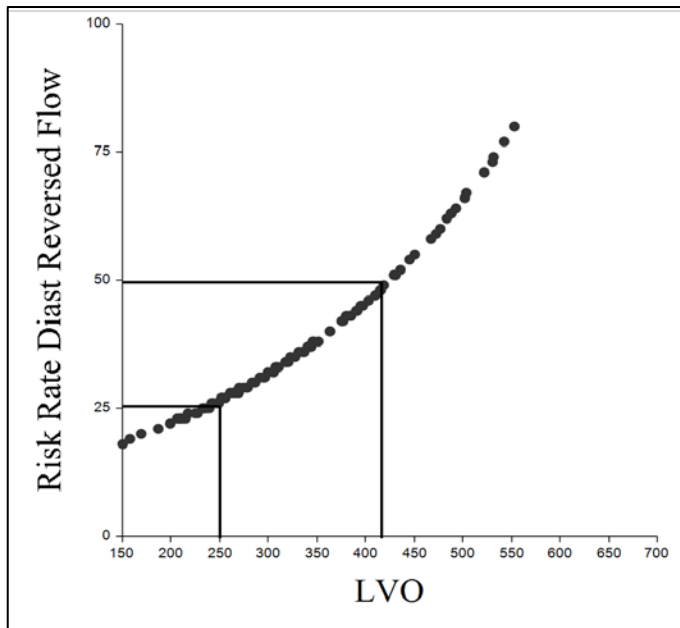
Estatística descritiva foi utilizada para análise dos dados demográficos, ecocardiográficos, terapêuticos e de morbidades. Os resultados são apresentados como média e erro padrão ou mediana e limite de confiança de 95%. A característica de normalidade das amostras foi testada usando o Teste de Shapiro-Wilk e apresentadas como média (desvio padrão) ou mediana (Variação interquartil) e comparados usando o Teste t de student, o Teste de Mann-Whitney U ou Análise de Variância (ANOVA) com correção de Bonferroni, conforme indicado. As variáveis categóricas são apresentadas como proporção e comparadas usando o Teste Chi quadrado ( $\chi^2$ ) ou Teste exato de Fisher, conforme indicado. A correlação entre as variáveis foi testada utilizando-se Regressão Linear, Regressão Logística ou Regressão de Poisson, conforme indicado e analisada com base no coeficiente de determinação r-quadrado ( $r^2$ ) ou pseudo r-quadrado (pseudo  $r^2$ ). Os dados com medidas repetidas para um mesmo paciente (dados ecocardiográficos) foram analisados utilizando-se a Análise de

Modelos Mistos com medidas repetidas com o objetivo de levar em conta os efeitos do agrupamento. Os resultados foram analisados com base nos valores do Critério de Informação de Akaike para amostras finitas (AICc). Esta é uma medida da qualidade relativa dos modelos estatísticos e oferece uma estimativa das informações perdidas quando um determinado modelo é utilizado para representar o processo que gerou os dados. Quanto menor o valor melhor é o modelo.<sup>77</sup> A variabilidade interobservador foi testada usando-se o coeficiente de correlação de Lin (coeficiente intraclasse) para variáveis contínuas e o Kappa para variáveis categóricas.<sup>72</sup>

No segundo estudo utilizamos a seguinte estratégia para definir os pontos de corte das categorias de intensidade do volume do fluxo transductal. Assumindo que a presença de fluxo reverso na aorta descendente representa o quadro hemodinâmico mais severo em um paciente com PCA, utilizamos os resultados da taxa de risco da Regressão de Poisson para definir os valores limites de cada variável. Elaboramos gráficos de dispersão colocando os valores percentuais da taxa de risco de haver um fluxo diastólico reverso na aorta descendente no eixo dos y e os resultados de cada variável ecocardiográfica contínua no eixo dos x. Inicialmente traçamos uma reta paralela ao eixo dos x que se inicia no valor da taxa de risco de 25% e encontra a linha de valores do gráfico de dispersão. A partir deste ponto traçamos outra reta agora paralela ao eixo dos y que termina no eixo dos x definindo assim o valor correspondente da variável estudada. O mesmo procedimento foi realizado para definir o valor de cada variável correspondente a taxa de risco de 50% de haver um fluxo reverso na aorta descendente.

Uma vez estabelecidos os valores limites de cada variável, correspondentes à taxa de risco de 25% e 50%, estabelecemos que os valores inferiores aos correspondentes a 25% seriam considerados associados a um volume de fluxo transductal baixo, os valores situados entre 25 e 50% a um volume de fluxo transductal moderado e os situados acima de 50% a um volume de fluxo transductal elevado. A **Figura 1** apresenta um exemplo da técnica descrita acima extraído do artigo 2.

**Figura 1:** Gráfico de dispersão utilizado para definição dos valores limites do débito cardíaco esquerdo



Utilizando três categorias de intensidade do volume de fluxo transductal minimizamos o risco de classificação equivocada dos pacientes.

Consideramos estatisticamente significativos valores de  $p < 0.05$ . Utilizamos o pacote estatístico NCSS 9 (Kaysville, Utah, USA) para realizar a análise dos dados.



### 1.3 Referências

1. Anilkumar M. Patent ductus arteriosus. *Cardiol Clin.* 2013;31(3):417-30.
2. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000;137(1):68-72.
3. Dice JE, Bhatia J. Patent ductus arteriosus: an overview. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007;12(3):138-46.
4. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol.* 2010;30 Suppl:S31-7.
5. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):CD000174.
6. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010;30(4):241-52.
7. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(2):F80-2.
8. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 2012;101(3):247-51.
9. 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.

10. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;70(2):F112-7.

11. Sehgal A, McNamara PJ. The ductus arteriosus: a refined approach! *Semin Perinatol.* 2012;36(2):105-13.

12. 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(6):F424-7.

13. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, et al. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed.* 2013;26(9):1135-41.

14. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int.* 2013;2013:676192.

15. Gournay V. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(11):578-85.

16. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F498-502.

17. Laughon M, Bose C, Benitz WE. Patent ductus arteriosus management: what are the next steps? *J Pediatr.* 2010;157(3):355-7.

18. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol.* 2001;6(1):49-61.

19. Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2008;64(5):477-81.

20. Kajimoto H, Hashimoto K, Bonnet SN, Haromy A, Harry G, Moudgil R, et al. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation*. 2007;115(13):1777-88.

21. Clyman RI. Ductus arteriosus: developmental response to endogenous prostaglandins, oxygen, and indomethacin. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*. 1980;7:887-90.

22. Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C, Gifford KL, Cook KL. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2000;105(2):320-4.

23. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(4):244-60.

24. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1981;98(1):123-6.

25. Sallmon H, Weber SC, Huning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, et al. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2012;130(3):e623-30.

26. Dani C, Poggi C, Fontanelli G. Relationship between platelet count and volume and spontaneous and pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2013;30(5):359-64.

27. Spach MS, Serwer GA, Anderson PA, Canent RV, Jr., Levin AR. Pulsatile aortopulmonary pressure-flow dynamics of patent ductus arteriosus in patients with various hemodynamic states. *Circulation*. 1980;61(1):110-22.

28. 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.

29. 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.

30. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(5):406-11.

31. Shipton SE, van der Merwe PL, Nel ED. Diagnosis of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in neonates-- is the ECG of diagnostic help? *Cardiovasc J S Afr*. 2001;12(5):264-7.

32. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(1):50-60.

33. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol*. 2012;36(2):114-22.

34. Groves AM. Cardiac magnetic resonance in the study of neonatal haemodynamics. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):36-41.

35. Groves AM, Chiesa G, Durighel G, Goldring ST, Fitzpatrick JA, Uribe S, et al. Functional cardiac MRI in preterm and term newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(2):F86-91.

36. Broadhouse KM, Finnemore AE, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Edwards AD, et al. Cardiovascular magnetic resonance of cardiac function and myocardial mass in preterm infants: a preliminary study of the impact of patent ductus arteriosus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:54.

37. Burnard ED. Changes in heart size in the dyspnoeic newborn baby. *Br Med J.* 1959;1(5136):1495-500.

38. Burnard ED. The cardiac murmur in relation to symptoms in the newborn. *Br Med J.* 1959;1(5115):134-8.

39. Burnard ED. A murmur that may arise from the ductus arteriosus in the human baby. *Proc R Soc Med.* 1959;52(1):77-8.

40. Rudolph AM, Scarpelli EM, Golinko RJ, Gootman NL. Hemodynamic Basis for Clinical Manifestations of Patent Ductus Arteriosus. *Am Heart J.* 1964;68:447-58.

41. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1978;92(3):467-73.

42. Naulty CM, Horn S, Conry J, Avery GB. Improved lung compliance after ligation of patent ductus arteriosus in hyaline membrane disease. *J Pediatr.* 1978;93(4):682-4.

43. Archer LN, Glass EJ, Godman MJ. The silent ductus arteriosus in idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73(5):652-6.

44. 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;125(2):270-7.

45. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child.* 1993;68(1 Spec No):58-61.

46. Evans N, Iyer P. Change in blood pressure after treatment of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Arch Dis Child.* 1993;68(5 Spec No):584-7.

47. 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 No):1169-73.

48. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: should we treat it? *J Paediatr Child Health.* 2012;48(9):753-8.

49. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Host B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F505-10.

50. Yee WH, Scotland J. Evidence-based Practice for Improving Quality Evidence Review G. Does primary surgical closure of the patent ductus arteriosus in infants <1500 g or <=32 weeks' gestation reduce the incidence of necrotizing enterocolitis? *Paediatr Child Health.* 2012;17(3):125-8.

51. Mitra S, Ronnestad A, Holmstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants--where do we stand? *Congenit Heart Dis.* 2013;8(6):500-12.

52. 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.

53. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics.* 1999;104(6):1345-50.

54. 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.

55. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):33-9.

56. 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.

57. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164(2):264-70 e1-3.

58. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6):F464-6.

59. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics.* 1994;93(4):543-50.

60. 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.

61. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.

62. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology.* 2014;106(4):289-95.

63. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:253-63.

64. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2011;31(7):460-4.

65. Saldeno YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J Perinatol.* 2012;32(12):953-8.

66. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr.* 2007;150(3):216-9.

67. Cassady G, Crouse DT, Kirklin 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.

68. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2001;138(2):205-11.



69. de Waal CG, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Walther FJ, NeoNed Study G, Group LNFS. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in The Netherlands in 2007. *PLoS One*. 2012;7(7):e41302.

70. 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.

71. 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 (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1057-78.

72. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989;45(1):255-68.

73. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr*. 2009;168(8):907-14.

74. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138(1):92-100.

75. 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.

76. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol. 2005;123(7):991-9.

77. Jones RH. Bayesian information criterion for longitudinal and clustered data. Stat Med. 2011;30(25):3050-6.

## Capítulo 2

### *Avaliação ecocardiográfica do Canal arterial em recém-nascidos prematuros*

O desenvolvimento de técnica de ecocardiografia que permitisse a confirmação da patência do canal arterial através da visualização direta somente foi possível na década de 1990.<sup>1, 2</sup> Antes os cardiologistas utilizavam parâmetros de sobrecarga de volume do coração esquerdo, como a relação entre o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro da aorta (AE:Ao) ou as dimensões do ventrículo esquerdo, e sinais ecocardiográficos de hipoperfusão sistêmica, como o padrão de fluxo diastólico na aorta descendente, para estimar as repercussões hemodinâmicas de um CA patente.<sup>3, 4</sup>

A evolução da qualidade das imagens e a consequente descrição de outros marcadores permite que hoje os neonatologistas tenham acesso a uma avaliação ecocardiográfica mais abrangente que é capaz de refletir com detalhes as repercussões hemodinâmicas do canal arterial patente. Estas expressam a relação entre o volume do fluxo transductal e a capacidade de adaptação da circulação pulmonar e sistêmica. No entanto, a medida direta do volume de fluxo de sangue através do CA não é possível com o uso da ecocardiografia.<sup>5</sup>

O volume de fluxo de um líquido através de um duto é definido pela Lei de Poiseuille ( $Q = \pi r^4 \Delta P / 8 l \eta$ ). O volume de fluxo (Q) pelo CA é diretamente relacionado ao raio do CA (r) e ao gradiente de pressão aorto-pulmonar ( $\Delta P$ ) e inversamente proporcional à extensão do CA (l) e a viscosidade sanguínea ( $\eta$ ). O ecocardiograma pode fornecer informações sobre todos estes parâmetros com

exceção da viscosidade, que pode ser estimada através da medida do hematócrito.

Os parâmetros ecocardiográficos utilizados na avaliação do PCA são capazes de:

- Avaliar a patência do canal arterial, seu diâmetro e anatomia, e a direção e velocidade do fluxo transductal

- Avaliar sinais de hiperfluxo pulmonar

- Avaliar os padrões de fluxo sistêmico

- Avaliar a função miocárdica

#### (1) Avaliação do Canal Arterial

##### a. Diâmetro do Canal Arterial

A definição da patência do CA envolve a visualização direta do mesmo com imagem bidimensional (2D) e a confirmação da presença de fluxo transductal com o uso do Doppler colorido.

A direção e velocidade do fluxo transductal esta diretamente relacionada ao gradiente de resistência/pressão entre as circulações sistêmica e pulmonar. Na vida fetal devido à resistência pulmonar elevada o sangue flui da circulação pulmonar (direita) para sistêmica (esquerda). Após o nascimento com a queda progressiva da resistência vascular pulmonar a direção do fluxo inverte progressivamente para da esquerda para direita.<sup>6</sup>

A medida do diâmetro interno do CA utilizando a imagem bidimensional e/ou o Doppler colorido permitem a detecção precoce do PCA hemodinamicamente significativo. Embora um diâmetro do CA >1,5 mm tenha um bom valor preditivo positivo para persistência do CA aberto, a medição tem suas limitações. O canal é um vaso dinâmico de arquitetura variável e com uma resposta ao tratamento imprevisível.<sup>5</sup> Fatores dependentes do operador também podem influenciar a precisão do diagnóstico, já que imagens bidimensionais de má qualidade ou ajuste excessivo no ganho do Doppler colorido podem gerar erros na estimativa do diâmetro transductal.<sup>7</sup>

Mesmo considerando essas limitações a definição mais aceita de PCA hemodinamicamente significativo (PCAHS) é um diâmetro interno do canal arterial > 1,5 mm. Esta definição é baseada na observação de que acima deste tamanho existe comprometimento do fluxo sanguíneo sistêmico, definido como fluxo diastólico anormal (ausente ou invertido) na aorta descendente,<sup>8, 9</sup> e tem sido utilizado na seleção de pacientes nos ensaios clínicos de tratamento do canal arterial.<sup>10</sup>

Muitos autores questionam o uso do diâmetro do CA para definir a significância hemodinâmica de um PCA. As razões vão desde os já mencionados problemas relacionados ao operador, até ao fato de que as consequências clínicas associadas ao PCA provavelmente estarem relacionadas ao volume de fluxo através do canal arterial e à capacidade do paciente imaturo de se adaptar. O diâmetro do PCA isoladamente pode não ser capaz de expressar todas as variáveis associadas aos problemas clínicos atribuídos ao PCA.<sup>6, 7</sup>

A medida do diâmetro interno não é a única forma de definir o tamanho do CA. Alguns autores utilizaram o diâmetro indexado ao peso do paciente no momento do ecocardiograma<sup>11-13</sup> enquanto outros a razão entre o diâmetro do CA e o diâmetro do ramo esquerdo da artéria pulmonar<sup>14-16</sup> para definir o tamanho do CA e conseqüentemente sua gravidade.

Indexar o diâmetro do CA ao peso do paciente é biologicamente plausível, considerando que um CA de 2 mm provavelmente teria uma repercussão hemodinâmica diferente em um paciente de 500 g quando comparado á outro paciente de 1500 g. Da mesma forma utilizar a razão entre duas estruturas anatomicamente relacionadas, em que os valores de apenas uma varia em função da gravidade da doença obedece a mesma lógica.

A correlação destas três formas de definição do tamanho do canal arterial com os demais parâmetros ecocardiográficos associados ao volume do fluxo pelo CA nunca foi estudada comparativamente, e é importante passo em direção a padronização dos parâmetros ecocardiográficos utilizados na definição da significância hemodinâmica de um PCA em futuros estudos.

#### b. Padrão e Velocidade do Fluxo Transductal

A caracterização do padrão e direção do fluxo através do CA é importante para guiar as decisões sobre o tratamento. O que define a direção e o volume do fluxo é a diferença de resistência/pressão entre a circulação pulmonar e sistêmica.<sup>17</sup> Os padrões de fluxo transductal no Doppler pulsátil estão definidos como restritivo, em fechamento ou não restritivo, pulsátil.<sup>18, 19</sup>

Um recém-nascido com um PCA hemodinamicamente significativo terá caracteristicamente um fluxo esquerdo-direito pelo canal com padrão de fluxo pulsátil e a velocidade de pico sistólica elevada. A velocidade de pico diastólica é geralmente muito baixa e eventualmente zero. Isto implica em dizer que as pressões pulmonar e aórtica são iguais no final da diástole. A relação das velocidades de pico sistólica/diastólica pode ser tão grande quanto 4:1. Quando o fluxo é não restritivo a velocidade de pico sistólica geralmente é menor que 1,5 m/s.<sup>20</sup> Quando o canal está fechando a velocidade de fluxo acelera no vaso mais estreito, levando a redução da relação sistólica/diastólica da velocidade de pico.

A mensuração do volume de fluxo transductal forneceria uma estimativa mais exata da repercussão hemodinâmica; no entanto, este cálculo não é possível com técnicas de imagem 2D convencionais devido à tortuosidade do canal, a variabilidade de diâmetro transductal em todo o seu curso, e a característica do fluxo, que é turbulento em vez de laminar.<sup>6, 17</sup>

## (2) Sinais de Hiperfluxo Pulmonar

O desvio de sangue da esquerda para a direita através do CA aumenta o fluxo sanguíneo pulmonar, conseqüentemente, aumentando o volume de sangue que chega ao coração esquerdo.

Não existem medidas ecocardiográficas diretas do aumento do fluxo sanguíneo pulmonar em pacientes com PCA, mas é possível ter uma estimativa através dos parâmetros que indicam aumento da pré-carga do coração esquerdo. A sobrecarga de volume/pressão no coração esquerdo é expressa pelas medidas de

volume das cavidades cardíacas esquerdas assim como pelos padrões de fluxo intracavitário ao Doppler. Naturalmente, estas medidas são úteis apenas na ausência de defeitos cardíacos congênitos.<sup>17</sup>

#### a. Avaliação do Fluxo na Artéria Pulmonar

Fluxo na artéria pulmonar é em geral laminar e exclusivamente sistólico com uma  $V_{max} < 1,5$  m/s. A presença de fluxo da esquerda para a direita no CA leva a presença de fluxo diastólico na artéria pulmonar e nos seus ramos, além de turbulência no fluxo sistólico ao Doppler. Estudos demonstraram que a magnitude do fluxo diastólico na artéria pulmonar e no ramo esquerdo tem boa correlação com a magnitude do fluxo da esquerda para a direita no CA.<sup>21</sup>

Hajjar et al.<sup>13</sup> demonstraram que a medida da velocidade de fluxo média e diastólica final na artéria pulmonar esquerda (APE), respectivamente, de  $> 0,42$  e  $> 0,20$  m/s é capaz de identificar um fluxo elevado da esquerda para a direita pelo CA, definido por uma relação débito cardíaco/fluxo de veia cava superior  $> 4$  com uma sensibilidade e especificidade acima de 90%. Recentemente, Weiss et al.<sup>22</sup> observaram que pacientes com menor velocidade do fluxo diastólico na artéria pulmonar são mais propensos a ter fechamento espontâneo do CA. A associação entre os diversos padrões de fluxo no Doppler da artéria pulmonar com aspectos clínicos precisa ser investigada.

### (3) Pré-Carga do Coração Esquerdo

#### a. Velocidade do fluxo das Veias pulmonares



Fluxo venoso pulmonar é bifásico em indivíduos normais. A primeira fase do fluxo ocorre na sístole ventricular (onda S) coincidindo com a fase de relaxamento atrial. A segunda fase ocorre na diástole ventricular (onda D), começa com a abertura da válvula mitral e corresponde a queda de pressão atrial no início da diástole. Quando o átrio contrai e a pressão no átrio esquerdo aumenta, pode ocorrer um fluxo retrogrado do átrio em direção as veias pulmonares (onda A). O fluxo venoso pulmonar é inversamente relacionado à pressão do átrio esquerdo e as veias pulmonares funcionam como um reservatório do átrio esquerdo.<sup>23</sup>

A história natural do fluxo da veia pulmonar na vida fetal e na fase de transição é bem conhecida. Fluxo venoso pulmonar no feto é monofásico e contínuo com baixa velocidade, refletindo o baixo fluxo pulmonar e a baixa capacitância do sistema venoso pulmonar. Uma hora após o nascimento as velocidades aumentam drasticamente, sem uma mudança de padrão de fluxo. Durante as primeiras 24 h de vida ocorre uma diminuição progressiva das velocidades e, por volta do terceiro dia de vida, o padrão de fluxo muda de contínuo para bifásico. O aumento repentino no fluxo pulmonar após o nascimento é responsável pelo aumento das velocidades de pico registrado imediatamente após o nascimento. O fluxo da esquerda para a direita através do canal arterial também pode contribuir para o padrão de fluxo observado nos primeiros dias.<sup>23, 24</sup>

Em crianças normais, observa-se uma predominância diastólica e a relação S/D é  $<1$ .<sup>25</sup> O padrão de onda ao Doppler apresenta uma relação inversa com a pressão do átrio esquerdo.<sup>26, 27</sup> Harada et al. em um estudo sobre o fluxo sanguíneo transmitral e das veias pulmonares no primeiro dia de vida,

demonstraram haver uma correlação entre o tamanho do canal arterial e as velocidades de pico das ondas S e D. Demonstraram também haver correlação direta entre a velocidade de pico das ondas D pulmonar e E transmitral ( $r: 0.64, p < 0.01$ ). Estes resultados indicam que o fluxo venoso diastólico pulmonar é determinado pelos mesmos fatores que influenciam o fluxo transmitral. Estes autores sugerem que estas medidas podem refletir o aumento do volume circulatório pulmonar decorrente do fluxo transductal esquerdo-direito pelo canal arterial.<sup>28</sup>

Não existem estudos descrevendo o padrão de fluxo das veias pulmonares em recém-nascidos prematuros com persistência do canal arterial. Também não existem estudos descrevendo a relação deste marcador ecocardiográfico de fluxo sanguíneo pulmonar (pré-carga do coração esquerdo) com os demais marcadores ecocardiográficos de hiperfluxo pulmonar e sobrecarga de coração esquerdo, com o quadro clínico ou com as morbidades neonatais.

#### (4) Marcadores de Sobrecarga de Volume e Pressão do Coração Esquerdo

A medida do tamanho das câmaras cardíacas esquerdas oferece uma estimativa indireta da sobrecarga de volume e pressão a que esta submetido o coração esquerdo. O diâmetro das câmaras propriamente dito ou sua relação com outras estruturas anatomicamente relacionadas são as formas habitualmente utilizadas para estimar a sobrecarga de volume/pressão.

##### a. Relação Átrio Esquerdo-Aorta (AE:Ao)

A relação AE:Ao, obtida usando imagem em modo-M obtida no eixo cardíaco parasternal longo (longitudinal), foi descrita pela primeira vez por Silverman et al. em 1974 e é um dos marcadores de significância hemodinâmica do CA mais conhecidos.<sup>29</sup> Este marcador se baseia no fato do diâmetro da aorta ter um valor relativamente fixo para definir o grau de sobrecarga de volume do átrio esquerdo.

Iyer et al.<sup>30</sup> em 1994 avaliaram a acurácia deste marcador como medida de significância hemodinâmica do CA quando comparado a medida direta do diâmetro do CA. Mostraram que uma relação AE:Ao  $\geq 1.5$  tinha a melhor acurácia para discriminar um PCA  $\geq 1.5$  mm. Recomendaram que esta medição não devesse ser utilizada no primeiro dia de vida, devido à alta taxa de falsos-negativos e também apontaram para a influência do volume do fluxo inter-atrial, que funcionaria como uma válvula de decompressão atrial, nos resultados deste parâmetro.

Estudo publicado em 2005 avaliou a correlação entre a relação AE:Ao e outro marcador de volume de fluxo transductal, a relação débito do ventrículo esquerdo/fluxo da veia cava superior.<sup>13</sup> Neste estudo, uma relação AE:Ao  $\geq 1.4$  teve um sensibilidade de 92% e um especificidade de 91% para detectar uma relação débito cardíaco/fluxo da veia cava superior  $\geq 4$ , que seria considerada expressão de um volume de fluxo transductal elevado.

Outros fatores, além do fluxo inter-atrial, podem influenciar os resultados da relação AE:Ao. Estado de hidratação, função ventricular esquerda, regurgitação

mitral, assim como fatores dependentes do operador também podem levar a superestimar ou subestimar os resultados.<sup>17, 31</sup>

#### b. Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo (DDFVE)

O DDFVE é um marcador ecocardiográfico da pré-carga do ventrículo esquerdo. O tamanho do coração esquerdo reflete os efeitos crônicos da sobrecarga de volume causada pelo aumento da pré-carga do coração esquerdo, secundária ao aumento do fluxo esquerdo-direito pelo canal arterial. As dimensões do ventrículo esquerdo no final da diástole podem ser medidas com o uso do modo-M ou 2D. Um ventrículo esquerdo aumentado indica a presença de grande volume de fluxo pelo CA. Uma relação DDFVE:Ao  $>2.1:1$  está associada a volumes de fluxo aumentados.<sup>32</sup> Este parâmetro é utilizado para calcular a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo que é uma medida da função do ventrículo esquerdo.<sup>33</sup> Valores de referencia de acordo com a idade gestacional e peso já foram publicados.<sup>34</sup>

#### c. Padrão do Fluxo Transmitral

O fluxo transmitral tem duas fases: fluxo passivo precoce (onda E) e fluxo ativo ou atrial (onda A). O padrão de fluxo normal em neonatos, crianças e adultos jovens tem a maioria do fluxo transmitral ocorrendo na fase passiva precoce, o que determina uma relação E:A  $> 1,0$ . Em prematuros, o fluxo passivo transmitral (onda E) é menor do que o fluxo ativo (onda A), resultando em uma relação E:A  $<1,0$ . Isto se deve a características evolutivas do miocárdio do prematuro, como

baixa complacência miocárdica e desempenho diastólico prejudicado, que limitam o fluxo passivo de sangue.<sup>35</sup>

Em recém-nascidos prematuros, a presença de fluxo transductal da esquerda para a direita leva ao aumento da sobrecarga de pressão/volume do coração esquerdo. O aumento da pressão do átrio esquerdo aumenta a velocidade do fluxo transmitral passivo, o que causa uma pseudonormalização da relação E/A para valores  $>1,0$ , semelhante ao padrão normal do recém-nascido a termo.<sup>55,70</sup>

No entanto, este parâmetro é de utilidade limitada isoladamente e é improvável que seja válido na presença de um forame oval patente com fluxo interatrial. Estenose da válvula mitral e regurgitação mitral significativa também podem influenciar nos resultados deste marcador.<sup>33</sup>

#### d. Tempo de Relaxamento Isovolumétrico (TRIV)

O tempo de relaxamento isovolumétrico reflete o tempo entre o fechamento da válvula aórtica e a abertura da válvula mitral. O aumento da pressão intracavitária, secundário a sobrecarga de volume no coração esquerdo, determina diminuição do TRIV em neonatos com um PCAH.

Quando o coração esquerdo é exposto a um aumento da pressão atrial, a válvula mitral abre antes levando a um encurtamento do TRIV. Quanto maior a pressão atrial esquerda mais precocemente a válvula mitral se abre. O aumento da pré-carga provoca um encurtamento no tempo de relaxamento isovolumétrico.<sup>36</sup> Embora este parâmetro deva ser indexado à frequência cardíaca

em pacientes com mais de três meses de vida<sup>37</sup>, o TRIV independe da frequência cardíaca nos dois primeiros meses de vida e em pretermos.<sup>38</sup>

Em pacientes prematuros com PCA ocorre encurtamento do TRIV e os valores aumentam para os limites normais após o fechamento do CA.<sup>36</sup>

e. Volume de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (VEVE) e Débito do Ventrículo Esquerdo (DVE)

A avaliação do volume de ejeção do ventrículo esquerdo e do débito do ventrículo esquerdo fornece informações hemodinâmicas sobre a adequação do volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo. Considerando uma boa função ventricular, de acordo com a Lei Frank Starling, o VEVE aumenta com o aumento da pré-carga cardíaca esquerda.<sup>39, 40</sup>

A avaliação da VEVE e do DVE envolve a medida integral da velocidade no tempo (IVT) do fluxo de sangue no trato de saída do VE, obtido no corte apical de cinco câmaras utilizando Doppler; e a aferição do diâmetro da raiz da aorta no eixo longo parasternal utilizando modo-M. A área sob curva em cada batimento cardíaco é utilizada para calcular a integral da velocidade no tempo (IVT), que é uma medida da distância percorrida pelo sangue, em cada batimento cardíaco.<sup>5, 17</sup>

O volume de ejeção do ventrículo esquerdo é calculado utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{VEVE} = \text{medida da área de secção da aorta (AsAo)} \times \text{IVT/peso(kg)}$$

A medida da área de secção da aorta é calculada usando-se a seguinte fórmula:

$$AsAo = (\pi \text{ ou } 3.14) \times \text{diâmetro aortico}^2 / 4$$

DVE é calculado multiplicando-se VEVE pela frequência cardíaca e indexado pelo peso do paciente, e é expresso em ml/kg/min. Os valores normais variam de 170 a 320 ml/kg/min.<sup>41</sup>

Em pacientes com PCA o VEVE têm uma correlação positiva com o volume do fluxo esquerdo-direito pelo CA, devido a um aumento da pré-carga e uma diminuição da pós-carga do coração esquerdo.

No entanto, o aumento do débito do ventrículo esquerdo não significa um fluxo sanguíneo sistêmico adequado. Shimada et al.<sup>42, 43</sup> observaram que mesmo com um grande volume de fluxo pelo CA, o coração do pretermo é capaz de gerar um aumento do DVE suficiente para manter um fluxo cerebral normal, porém não é capaz de manter um fluxo sanguíneo pós-ductal adequado para os demais órgãos. Isto pode ser constatado na avaliação do padrão de fluxo nas artérias celíaca, mesentérica superior e renal, e é consequência da diminuição da pressão de perfusão (roubo de fluxo diastólico) e do aumento da resistência vascular periférica local. O aumento do DVE é dependente do VEVE, não estando relacionado ao aumento da frequência cardíaca.<sup>40, 42</sup>

A medida do débito do ventrículo direito (DVD) é realizada seguindo a mesma estratégia descrita acima. O diâmetro da artéria pulmonar é acessado usando o corte oblíquo no eixo longo parasternal. A IVT da artéria pulmonar também é

obtida na mesma imagem. DVD reflete o volume de sangue que retorna da circulação sistêmica, e na ausência de um fluxo transatrial significativo, pode ser utilizado como uma estimativa do fluxo sanguíneo sistêmico em recém-nascidos com PCA.<sup>41</sup>

O volume do fluxo transductal da esquerda para a direita pode ser expresso como uma razão entre o fluxo sanguíneo pulmonar ( $Q_p$ ) e o fluxo sanguíneo sistêmico ( $Q_s$ ), ou  $Q_p:Q_s$ . Em um quadro de fluxo transductal isolado,  $Q_p$  é representado pelo DVE, enquanto que  $Q_s$  é representado pelo DVD. É possível medir ambos no recém-nascido, no entanto o resultado desta medida pode sofrer influência da coexistência de fluxo pelo forame ovale da esquerda para a direita.<sup>6</sup>

Evans et al.<sup>9</sup> investigaram a relação  $Q_p:Q_s$  em uma coorte de recém-nascidos prematuros (<1500 g) com PCA e um fluxo inter-atrial pequeno, durante a primeira semana de vida. Neste estudo, a relação  $Q_p:Q_s$  apresentou uma correlação significativa com o diâmetro do CA no Doppler colorido, o VEVE e o DVE. O diâmetro foi a medida que apresentou a melhor correlação ( $r^2 = 0.8$ ), e um diâmetro >2 mm e a presença de fluxo diastólico reverso na aorta descendente estavam associados com uma relação  $Q_p:Q_s >1.7:1$ .

Phillipos et al.<sup>44</sup> demonstraram que um razão DVE/DVD próxima de 2 estaria associada a um aumento do risco de leucomalacia periventricular e hemorragia intraventricular. Na ausência de fluxo transatrial significativo, uma razão DVE/DVD igual a 2 indica um fluxo transductal próximo de 50% do DVE.



O uso da relação entre o DVE e o fluxo da veia cava superior (VCS) também foi proposto como um método adicional de avaliação do volume do fluxo transductal. O fluxo de VCS pode ser utilizado como um substituto do Qs e não sofre influência do fluxo inter-atrial.<sup>13</sup> Um diâmetro ductal  $>1.4$  mm/kg e uma relação AE:Ao  $>1.4:1$  estariam associados uma razão DVE:VCS  $>4$  (aproximadamente Qp:Qs  $>2$ ) com sensibilidade e especificidade maior que 90%.

Recentemente, Seghal et al.<sup>5</sup> investigaram a associação da razão DVE:VCS com o diâmetro do CA e concluíram que a razão DVE:VCS tinha uma sensibilidade de 83% e especificidade de 95% para detectar um CA  $\geq 3$ mm, com uma área sob a curva de 0,95 (intervalo de confiança[IC] 0,85- 0,99) na curva ROC.

O retorno venoso cefálico e cervical representam 4/5 do fluxo da VCS, logo esta medida poderia oferecer informações sobre a possível associação entre o fluxo sanguíneo regional e lesão cerebral.<sup>5</sup> Um fluxo da VCS diminuído está associado a um aumento da incidência de hemorragia intraventricular tardia, e pode ser um fator a mais na sequência de eventos que determina um pior desfecho do neurodesenvolvimento em prematuros.<sup>45</sup>

No entanto, o fluxo da VCS reflete o aporte sanguíneo apenas para a parte superior do corpo e não é possível inferir nenhuma informação sobre o aporte sanguíneo para fígado, rins e intestino. Além disso, em função dos mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, o fluxo de VCS pode não refletir o real desempenho cardíaco.<sup>46</sup>

A medida do diâmetro VCS a partir das 48 h de vida é difícil. Além disso, o diâmetro deste vaso varia significativamente durante o ciclo cardíaco, aumentando a possibilidade de erro nos cálculos volumétricos.

Recentemente o uso do fluxo da VCS em pacientes com PCA tem sido questionado. Usando estudos de fluxo com ressonância magnética cardíaca (RMC) como o padrão ouro, Groves et al.<sup>47</sup> demonstraram haver uma grande variabilidade inter-observador nas medidas do ecocardiograma, e Ficial et al.<sup>48</sup> apontaram para uma acurácia limitada na validação das medidas de fluxo sanguíneo da VCS. Embora estes resultados tenham sido questionados<sup>49</sup>, a RMC parece ser uma ferramenta promissora para validar os parâmetros ecocardiográficos de fluxo sanguíneo.<sup>50</sup>

#### (5) Hipofluxo Sistêmico

A magnitude do fluxo transductal entre a aorta descendente e a artéria pulmonar é dependente da diferença entre a resistência vascular sistêmica e pulmonar. Os efeitos fisiológicos incluem o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar durante a sístole e a reversão do fluxo aórtico normal anterógrado durante a diástole, o que também contribui para o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar. O efeito combinado da baixa pressão diastólica e da reversão do fluxo aórtico na diástole é a hipoperfusão regional, expressa por comprometimento do fluxo diastólico nos grandes vasos sistêmicos, incluindo as artérias cerebrais, esplâncnicas, e renais.<sup>17</sup>

As consequências clínicas da hipoperfusão sistêmica, incluindo insuficiência renal aguda, isquemia intestinal e lesão hipóxico-isquêmica cerebral, são morbidades frequentemente associadas ao PCA hemodinamicamente significativo,<sup>51</sup> porém ainda é incerto se a medida do fluxo diastólico reflete um fluxo sanguíneo anormal para os órgãos.<sup>52</sup>

A avaliação ecocardiográfica da relação entre o volume do fluxo transductal e o fluxo sanguíneo sistêmico pode ser indireta, tendo como exemplos a razão DVE/VCS e o fluxo da VCS, como já foi discutido, ou direta.

A avaliação direta do fluxo sanguíneo sistêmico é realizada através da caracterização dos padrões de fluxo sanguíneo arterial na sístole e na diástole.

#### a. Padrão de fluxo na Aorta Descendente

A avaliação não invasiva dos padrões de fluxo sanguíneo na aorta descendente foi estudada pela primeira vez por Serwer et al. em 1980.<sup>3</sup> Estudando pacientes com patologias que cursavam com escape no fluxo aórtico, como o PCA, eles observaram que o fluxo diastólico reverso na aorta descendente normalizava após a ligadura cirúrgica do CA. O mesmo grupo de estudiosos demonstrou que o fluxo diastólico reverso na aorta descendente estava associado ao aumento do volume de fluxo transductal.<sup>4</sup>

A associação entre a reversão do fluxo diastólico na aorta descendente e o volume do fluxo pelo CA tem sido estudada por muitos grupos.<sup>9, 53-55</sup>

Recentemente, Broadhouse et al.<sup>56</sup> demonstraram que a presença de reversão do fluxo diastólico na aorta descendente era o parâmetro ecocardiográfico com a melhor correlação com o volume do fluxo transductal medido usando PC-MRI ( $r^2=.84$ ), mesmo quando comparado ao diâmetro do CA ( $r^2=.63$ ).

A correlação deste parâmetro ecocardiográfico, indicativo do volume de fluxo transductal, com os demais marcadores ecocardiográficos não foi estudada. Talvez o uso de uma avaliação ecocardiográfica abrangente, utilizando os parâmetros melhor associados ao fluxo reverso na aorta descendente, incluindo ou não o tamanho do CA, possa oferecer um melhor entendimento das consequências hemodinâmicas do PCA e seja útil na prática clínica ou em futuros estudos sobre o tratamento do CA.

#### b. Padrão de Fluxo nas artérias Mesentérica superior, Celíaca e Renal

Wong et al. foram os pioneiros na avaliação do fluxo sanguíneo nas artérias abdominais com o Doppler.<sup>57</sup> Eles demonstraram que, em pacientes com PCA, o fluxo sanguíneo diastólico nas artérias mesentérica superior, celíaca e renal estava diminuído ou reverso, e retornava ao padrão normal anterógrado após o fechamento do CA.

Shimada et al.<sup>42</sup> estudando pacientes com  $<1000g$  nas primeiras 24 horas de vida, demonstraram que apesar do aumento do DVE, o fluxo sanguíneo esplâncnico e renal estava diminuído nos pacientes com PCA  $>1.5$  mm e doença de membrana hialina. As alterações de fluxo revertiam após o tratamento do PCA. Eles também observaram que, caso ocorresse o fechamento farmacológico

precoce, os efeitos cardiorrespiratórios das alterações no débito cardíaco e no fluxo sistêmico eram mínimos.

El-Khuffash et al.<sup>58</sup> propuseram o uso da relação entre o fluxo na artéria celíaca (FAC) e o débito do ventrículo esquerdo (DVE) para determinar a significância hemodinâmica do fluxo pelo PCA. Eles compararam os valores da razão FAC:DVE em 33 neonatos prematuros <1.500 g, com e sem PCAHs (CA > 1,4 mm e razão AE/Ao > 1,5) no terceiro dia de vida. Demonstraram que o fluxo celíaco representava 17% do fluxo sistêmico no primeiro dia de vida. No terceiro dia de vida este valor caiu para 7% nos pacientes com PCAHs, o que expressa o impacto do fluxo transductal esquerdo-direito no fluxo sanguíneo sistêmico. Após o fechamento do PCA esse valor voltou a níveis semelhantes ao do grupo controle. A associação deste marcador com os desfechos clínicos não foi testada.

### c. Padrão de Fluxo Sanguíneo Cerebral

A associação entre PCA e fluxo sanguíneo cerebral está bem estabelecida seja através da avaliação direta do padrão de fluxo arterial cerebral ou pelo uso de medidas indiretas, como o fluxo da VCS. Fluxo diastólico cerebral reverso ou ausente é observado em muitos pacientes com indicação de ligadura cirúrgica do CA, e raramente ocorre na ausência de um PCA patológico, devido a auto regulação do fluxo sanguíneo cerebral.<sup>17</sup>

Martin et al.<sup>59</sup> estudaram o padrão de fluxo sanguíneo cerebral em paciente prematuros com e sem PCA. Todos os pacientes sem PCA tinham um fluxo diastólico anterógrado na aorta descendente e nas artérias cerebrais. No grupo

com PCA a reversão do fluxo diastólico na aorta descendente estava associada com fluxo sanguíneo cerebral anormal, caracterizado por diminuição da velocidade sistólica ou fluxo diastólico reverso, que normalizou após o fechamento do CA.

Kupferschmid et al.<sup>53</sup> observaram que o fluxo cerebral estava anormal (fluxo diastólico ausente ou reverso) em todos os pacientes com CA sintomático e normal em todos os controles.

Recém-nascidos pretermo com PCA tem valores menores da velocidade diastólica final e média na artéria cerebral média (ACM) quando comparados aos controles.<sup>60</sup> Após o tratamento cirúrgico do CA, os valores de velocidade de fluxo na ACM aumentam, quando comparados aos valores obtidos antes do tratamento.

<sup>61</sup> A relevância clínica desta observação não está clara, no entanto pode haver uma ligação entre a presença de PCA e hemorragia intraventricular.<sup>5, 17, 55</sup>

## (6) Desempenho Miocárdico

### a. Desempenho Sistólico

O desempenho sistólico do ventrículo esquerdo pode ser avaliado através da fração de encurtamento (FE), da fração de ejeção (FEj) ou da velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras miocárdicas (VmECF).

A fração de encurtamento avalia a contratilidade do VE usando modo-M no eixo parasternal longo ou curto. É calculada medindo-se o diâmetro diastólico final (DDFVE) e o diâmetro sistólico final (DSFVE) do VE utilizando-se a seguinte fórmula:

$$FE(\%) = (DDFVE - DSFVE) \times 100 / DDFVE$$

Os valores neonatais normais para FE vão de 28-40%. FE não é uma medida confiável da função de VE nos primeiros dias de vida, já que as elevadas pressões ventriculares direitas comprometem a movimentação do septo interventricular. Em função desta observação, o uso desta medida na prática clínica não foi bem estudada em recém-nascidos.<sup>5</sup>

Recentemente, Broadhouse et al.<sup>62</sup> em um estudo de validação de valores utilizando PC-MRI sugeriram que a função ventricular medida utilizando a fração de ejeção está preservada em pacientes com PCA.

No entanto, McNamara et al.,<sup>63</sup> estudando pacientes submetidos a ligadura cirúrgica do CA, demonstraram que este procedimento está associado ao comprometimento do desempenho sistólico de VE, decorrente da modificação das

condições enchimento ventricular. Pretermos com peso <1000g têm maior risco de comprometimento da função sistólica de VE, que pode estar relacionado a diferenças de maturação e a menor tolerância às mudanças das condições de enchimento ventricular. Eles estudaram as mudanças que ocorrem na fisiologia cardiopulmonar após a ligadura cirúrgica do CA, que podem levar a Síndrome pós-ligadura do CA (SPLCA), e desenvolveram uma abordagem clínico-ecocardiográfica padronizada para evitar este grave problema clínico.<sup>64</sup>

#### b. Desempenho Diastólico

O desempenho diastólico está comprometido em recém-nascidos, porém a relevância clínica desta observação não está bem estabelecida. O enchimento diastólico é influenciado pela complacência da parede ventricular. Em adultos e crianças o fluxo transmitral ocorre em duas fases: uma fase precoce de fluxo passivo (onda mitral E) na qual ocorre a maior parte do enchimento e uma fase de contração atrial tardia (onda mitral A) na qual o terço restante do retorno venoso chega ao ventrículo. Em pacientes com disfunção diastólica, a maior parte do enchimento ocorre durante a fase atrial, pois a parede ventricular mais rígida impede o fluxo passivo precoce através da válvula mitral. O miocárdio fetal e do pretermo é caracterizado por comprometimento da função diastólica. Uma razão  $E:A < 1$  indica disfunção diastólica ou em outras palavras um ventrículo com complacência diminuída.<sup>17, 35</sup>



(7) Conclusão:

a) O ecocardiograma é uma ferramenta diagnóstica bem estudada para o diagnóstico do PCA e os avanços tecnológicos incorporados nas últimas três décadas possibilitaram obter informações mais precisas a cerca das repercussões hemodinâmicas do CA aberto em prematuros.

b) Os parâmetros ecocardiográficos são capazes de identificar pacientes com PCA e de estimar as consequências hemodinâmicas baseado nos marcadores de hiperfluxo pulmonar/sobrecarga do coração esquerdo e hipoperfusão sistêmica.

c) Não existe consenso sobre que marcador deve ser utilizado para definir um CA hemodinamicamente significativo em pacientes pretermos. Alguns autores afirmam que o tamanho do canal arterial é suficiente<sup>8, 9, 65</sup> enquanto outros indicam que a presença de fluxo reverso na aorta descendente é o melhor marcador relacionado ao volume do fluxo transductal<sup>47, 54</sup>. Provavelmente, uma avaliação ecocardiográfica completa, que inclua o conjunto dos parâmetros ecocardiográficos associados ao volume do fluxo transductal, seja capaz de melhor classificar a intensidade das consequências hemodinâmicas relacionadas ao PCA. Um sistema de estadiamento baseado neste critério diagnóstico poderia ser utilizado em decisões clínicas e em futuras pesquisas sobre o tratamento do CA patente.

**Referências:**

1. Huhta JC, Cohen M, Gutgesell HP. Patency of the ductus arteriosus in normal neonates: two-dimensional echocardiography versus Doppler assessment. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(3):561-4.
2. Rigby ML, Pickering D, Wilkinson A. Cross sectional echocardiography in determining persistent patency of the ductus arteriosus in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1984;59(4):341-5.
3. Serwer GA, Armstrong BE, Anderson PA. Noninvasive detection of retrograde descending aortic flow in infants using continuous wave doppler ultrasonography. Implications for diagnosis of aortic run-off lesions. *J Pediatr.* 1980;97(3):394-400.
4. Serwer GA, Armstrong BE, Anderson PA. Continuous wave Doppler ultrasonographic quantitation of patent ductus arteriosus flow. *J Pediatr.* 1982;100(2):297-9.
5. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):50-60.
6. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):114-22.
7. Sehgal A, McNamara PJ. The ductus arteriosus: a refined approach! *Semin Perinatol.* 2012;36(2):105-13.

8. 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.
9. 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.
10. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 2012;101(3):247-51.
11. Memisoglu A, Alp Unkar Z, Cetiner N, Akalin F, Ozdemir H, Bilgen HS, et al. Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015:1-4.
12. De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson AB, Storme L. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;161(3):404-8.
13. 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.
14. Sehgal A, Menahem S. Interparametric correlation between echocardiographic markers in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1212-7.
15. Ramos FG, Rosenfeld CR, Roy L, Koch J, Ramaciotti C. Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates. *J Perinatol.* 2010;30(8):535-9.

16. Havranek T, Rahimi M, Hall H, Armbrecht E. Feeding preterm neonates with patent ductus arteriosus (PDA): intestinal blood flow characteristics and clinical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(5):526-30.

17. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr.* 2009;168(8):907-14.

18. Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(3):F197-200.

19. Swensson RE, Valdes-Cruz LM, Sahn DJ, Sherman FS, Chung KJ, Scagnelli S, et al. Real-time Doppler color flow mapping for detection of patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(5):1105-12.

20. 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(6):F424-7.

21. Hiraishi S, Horiguchi Y, Misawa H, Oguchi K, Kadoi N, Fujino N, et al. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of shunt flow dynamics of the ductus arteriosus. *Circulation.* 1987;75(6):1146-53.

22. Weiss DM, Kaiser JR, Swearingen C, Malik S, Sachdeva R. Association of Antegrade Pulmonary Artery Diastolic Velocity with Spontaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol.* 2015;32(13):1217-24.

23. Hong YM, Choi JY. Pulmonary venous flow from fetal to neonatal period. *Early Hum Dev.* 2000;57(2):95-103.

24. Agata Y, Hiraishi S, Oguchi K, Nowatari M, Hiura K, Yashiro K, et al. Changes in pulmonary venous flow pattern during early neonatal life. *Br Heart J*. 1994;71(2):182-6.

25. Schroh AM, Laghezza LB, Dominguez PJ, Brandan V, Nento DE, Alvarez E, et al. Pattern of pulmonary venous flow in patients with ostium secundum atrial septal defect. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):244-9.

26. Smiseth OA, Thompson CR, Lohavanichbutr K, Ling H, Abel JG, Miyagishima RT, et al. The pulmonary venous systolic flow pulse--its origin and relationship to left atrial pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):802-9.

27. Gentile F, Mantero A, Lippolis A, Ornaghi M, Azzollini M, Barbier P, et al. Pulmonary venous flow velocity patterns in 143 normal subjects aged 20 to 80 years old. An echo 2D colour Doppler cooperative study. *Eur Heart J*. 1997;18(1):148-64.

28. Harada K, Takahashi Y, Shiota T, Tamura M, Takada G. Changes in transmitral and pulmonary venous flow patterns in the first day of life. *J Clin Ultrasound*. 1995;23(7):399-405.

29. Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. *Circulation*. 1974;50(4):821-5.

30. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994;70(2):F112-7.

31. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol*. 2001;6(1):49-61.

32. Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH, Brenner JI, Lang P, Dooley KJ, et al. Echocardiographic characteristics of premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1983;72(6):864-71.

33. 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 (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1057-78.

34. Skelton R, Gill AB, Parsons JM. Reference ranges for cardiac dimensions and blood flow velocity in preterm infants. *Heart*. 1998;80(3):281-5.

35. Schmitz L, Xanthopoulos A, Koch H, Lange PE. Doppler flow parameters of left ventricular filling in infants: how long does it take for the maturation of the diastolic function in a normal left ventricle to occur? *Pediatr Cardiol*. 2004;25(5):482-91.

36. Schmitz L, Stiller B, Koch H, Koehne P, Lange P. Diastolic left ventricular function in preterm infants with a patent ductus arteriosus: a serial Doppler echocardiography study. *Early Human Development*. 2004;76(2):91-100.

37. Schmitz L, Schneider MB, Lange PE. Isovolumic relaxation time corrected for heart rate has a constant value from infancy to adolescence. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(3):221-2.

38. Schmitz L, Xanthopoulos A, Lange PE. Isovolumic relaxation time shortens significantly during the three months after birth. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(3):275-6.

39. Mellander M, Larsson LE. Effects of left-to-right ductus shunting on left ventricular output and cerebral blood flow velocity in 3-day-old preterm infants with and without severe lung disease. *J Pediatr*. 1988;113(1 Pt 1):101-9.

40. Lindner W, Seidel M, Versmold HT, Dohlemann C, Riegel KP. Stroke volume and left ventricular output in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 1990;27(3):278-81.

41. 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.

42. 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.

43. 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;125(2):270-7.

44. Phillipos EZ, Robertson MA, Byrne PJ. Serial assessment of ductus arteriosus hemodynamics in hyaline membrane disease. *Pediatrics*. 1996;98(6 Pt 1):1149-53.

45. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):33-9.

46. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev*. 2005;81(5):423-8.

47. 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.

48. Ficial B, Finnemore AE, Cox DJ, Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, et al. Validation study of the accuracy of echocardiographic measurements of systemic blood flow volume in newborn infants. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(12):1365-71.

49. Kluckow MR, Evans NJ. Superior vena cava flow is a clinically valid measurement in the preterm newborn. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(7):794.

50. Ficial B, Groves AM. Superior vena flow quantification in the newborn: reply to a letter by Kluckow and Evans. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(7):794-6.

51. Teixeira LS, McNamara PJ. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2006;95(4):394-403.

52. Evans N, Kluckow M, Simmons M, Osborn D. Which to measure, systemic or organ blood flow? Middle cerebral artery and superior vena cava flow in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(3):F181-4.

53. Kupferschmid C, Lang D, Pohlandt F. Sensitivity, specificity and predictive value of clinical findings, m-mode echocardiography and continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1988;147(3):279-82.

54. 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.



55. 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;31(3):150-6.

56. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, et al. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed.* 2013;26(9):1135-41.

57. Wong SN, Lo RN, Hui PW. Abnormal renal and splanchnic arterial Doppler pattern in premature babies with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Ultrasound Med.* 1990;9(3):125-30.

58. El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology.* 2008;93(3):206-12.

59. Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1982;101(4):587-93.

60. Weir FJ, Ohlsson A, Myhr TL, Fong K, Ryan ML. A patent ductus arteriosus is associated with reduced middle cerebral artery blood flow velocity. *Eur J Pediatr.* 1999;158(6):484-7.

61. Hoodbhoy SA, Cutting HA, Seddon JA, Campbell ME. Cerebral and splanchnic hemodynamics after duct ligation in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2009;154(2):196-200.

62. Broadhouse KM, Finnemore AE, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Edwards AD, et al. Cardiovascular magnetic resonance of cardiac function and myocardial mass in preterm infants: a preliminary study of the impact of patent ductus arteriosus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:54.

63. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(1):150-7.

64. El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Ligation of the patent ductus arteriosus in preterm infants: understanding the physiology. *J Pediatr.* 2013;162(6):1100-6.

65. 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.

### Capítulo 3

#### **Artigo 1- Comprehensive Appraisal of Relationship of Patent Ductus Arteriosus Size to Shunt volume.**

Martins FF<sup>1,6</sup>, Resende MHF<sup>1</sup>, Javed H<sup>1</sup>, Weisz D<sup>1,4</sup>, Jain A<sup>5</sup>, Lopes JMA<sup>6</sup>, McNamara PJ<sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup>Division of Neonatology and Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Canada; <sup>2</sup>Department of Physiology, University of Toronto, Toronto, Canada; <sup>3</sup>Physiology & Experimental Medicine Program, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; <sup>4</sup>Department of Newborn and Developmental Paediatrics, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada; <sup>5</sup>Department of Neonatology, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada; <sup>6</sup>Department of Neonatology, Fernandes Figueira Institute, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

## **Abstract**

**Introduction:** After decades of clinical trials, Patent Ductus Arteriosus (PDA) treatment is still a controversial topic. The echocardiography definitions of hemodynamic significance used in treatment trials have mainly been based on ductal size and have not taken into account the magnitude of the volume of the transductal shunt. Indirect shunt volume appraisal using markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion provides a comprehensive evaluation of ductal hemodynamic significance. The association of different forms of PDA size appraisal with markers of PDA related shunt volume has not been investigated.

**Methods:** This was a multicentre retrospective observational study of infants <30 weeks gestation on whom a Target Neonatal Echocardiogram (TNE) for PDA assessment was performed between 7 and 30 days of life. We investigated the association of echocardiographic markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion with different definitions of ductal size [ductal diameter (DA); ductal diameter indexed to weight (DA/kg); ductal diameter indexed to left pulmonary artery diameter (DA/LPA)]. The primary aim was to determine which definition of PDA size estimate correlates best with markers of shunt volume. The secondary aim was to investigate the ability of echo markers to discriminate PDA severity according to level of treatment.

**Results:** We identified 104 infants with a median (IQR) gestation and birthweight of 25.4(25-26.3) weeks and 810 (740-920) grams. Echocardiograms were performed at a median 18(16-19) days of life. PDA treatment was needed in 77% of the patients, of whom 19% were treated with surgical ligation.

Echocardiography markers of shunt volume and PDA size definitions were able to discriminate non-treated from treated groups. Left ventricular output was the only echocardiographic parameter able to discriminate the three treatment groups (non-treated, pharmacological and pharmacological followed by ligation treatment). We found a weak correlation between all methods of PDA size definition and individual markers of shunt volume. Ductal diameter had the best performance compared to the other ductal size definitions.

**Conclusion:** PDA 2D diameter (non-indexed) demonstrated the highest degree of correlation with echocardiography markers of shunt volume, although the magnitude of the correlation was weak suggesting that there are additional major determinants of shunt volume. Markers of shunt volume have the ability to discriminate PDA treatment categories. A comprehensive echocardiographic evaluation which includes both ductal diameter and markers of shunt volume could provide a better appraisal of the hemodynamic effects of an open DA.

**Keywords:** Hemodynamic Significance; Targeted Neonatal Echocardiography; Persistent Ductus Arteriosus; Preterm.

## Background

Patent ductus arteriosus (PDA) is a common neonatal problem in preterm infants and is associated with both short (pulmonary hemorrhage, intraventricular hemorrhage) <sup>1, 2</sup> and long term (bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis) morbidities.<sup>3, 4</sup> Trials of pharmacological PDA treatment have demonstrated a higher rate of ductal closure in the intervention group; however, they failed to demonstrate any major benefit in reducing other neonatal morbidities.<sup>5</sup> Despite three decades of research and more than 50 clinical trials a comprehensive definition of hemodynamic significance is still lacking. The spectrum of clinical (acute and chronic) and echocardiography consequences are dependent on the volume of the transductal shunt, the time of exposure and the ability of the immature patient to adapt.<sup>6-8</sup> Although PDA shunt volume is proportional to ductal diameter, it will also be impacted by the pressure gradient between the systemic and pulmonary circulations. Two-dimensional echocardiography is the current diagnostic gold standard tool.<sup>9</sup> Although MRI assessment of PDA shunt volume has been performed it is not currently a feasible option for routine clinical care.<sup>10-12</sup>

The most commonly used definition of hemodynamic significance is based on transductal diameter <sup>6, 8, 13, 14</sup>, measured using two-dimensional or color Doppler imaging. Most validation studies were performed over twenty years ago, using low resolution imaging techniques. Ductal diameter indexed to patient weight <sup>15-17</sup> or left pulmonary artery diameter (DA/LPA ratio) <sup>18-20</sup> have also been used as surrogates of hemodynamic significance. Advances in imaging methods and

diagnostic techniques allow more sophisticated appraisal of surrogate indices of shunt volume. The relationship between PDA diameter or indexed diametric measurements and indices of shunt volume has not been formally evaluated. An enhanced method of evaluation of hemodynamic significance of the PDA will refine the process of selection for therapeutic intervention informing future treatment trials. In some centers comprehensive appraisal of PDA shunt volume may not be feasible and clinicians rely on basic estimates of PDA size. The goal of this study was to determine which of the three methods of representing ductal size correlate best with echocardiography markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion, surrogates of transductal shunt volume.

## **Methods**

### **Study Design, Setting and Patient Population**

We conducted a multicenter retrospective cohort study of neonates born less than 30 weeks gestation age where Targeted Neonatal Echocardiography (TNE) assessment of hemodynamic significance of the PDA was performed. Neonates admitted to the NICUs at The Hospital for Sick Children and Sunnybrook Health Science Centre in Toronto, Canada, during the period of July 1st 2011 and June 30th 2014, were eligible. The study protocol was approved by the institutional Research Ethics Boards. Neonates with an open ductus after 7 days of life and evidence of left-to-right transductal flow were included. Patients with cardiac malformations (except patent foramen ovale), genetic syndromes and echoes without an open duct were excluded from final analysis, as well as patients

with evidence of pure right to left (R-L) transductal shunt. The study population was identified by cross-referencing echocardiogram reports, the electronic medical record and the TNE database of each NICU. Information was collected on study date and indication. All eligible infants had their medical record reviewed to obtain neonatal demographic and clinical data.

### **TNE consultation**

Since 2011, a standardized echocardiographic evaluation of the PDA has been performed as part of a TNE consultation to assist the clinical decision making process. The TNE team is a dedicated group of neonatologists trained to perform cardiovascular evaluations and echocardiograms in neonates with hemodynamic instability. The purpose of TNE consultation in preterm infants with a suspected PDA was either to evaluate hemodynamic significance or assess treatment response. Routine TNE consultation was performed in all neonates prior to PDA ligation. The TNE consultation includes a clinical appraisal of the patient and the completion of bedside echocardiography using standardized imaging according to the TNE protocol. All TNE studies are reviewed and signed off by neonatologists who have completed specific training according to the American Society of Echocardiography guidelines published in 2011.<sup>14, 21</sup> The decision to request a TNE consultation was at the discretion of the attending neonatologist.

Studies were performed with a Vivid E9 ultrasound scanner (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) using a 12-MHz neonatal probe. All studies were stored and echocardiographic images were reviewed offline by a single operator, who was



blind to the patient's clinical information. For each measurement, the average of three consecutive readings was used to reduce sampling error. Interobserver variability was tested using Lin's Concordance Correlation Coefficient on a random sample of TNE studies of 20 patients which were reviewed independently by two members of the research team using the same software (EchoPAC; GE, Milwaukee, Wisconsin).

### **Echocardiogram Data**

Echocardiography evaluation of the PDA included assessment of ductal characteristics and indirect measurements of transductal shunt volume using markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion.<sup>13, 14</sup> A detailed description of these methods is conducted elsewhere.<sup>6, 14</sup> The following measurements were obtained:

**DA size:** Transductal diameter was measured at its narrowest point, usually at the pulmonary end (2D imaging). DA diameter was indexed according to weight on the day of echocardiography assessment (DA/kg) and also to left pulmonary artery (2D imaging, parasternal ductal view) ratio (DA/LPA ratio)

**Marker of left heart inflow:** Right upper or lower pulmonary vein peak velocity in diastole (D wave) using pulse-wave Doppler (PWD) methods was obtained from the apical four chamber position. Electrocardiography waveform was used to define systolic and diastolic time intervals.

**Markers of left heart pressure loading:** (i) Peak transmitral valve early (E) filling velocity and the ratio of peak E wave to peak late (A) filling wave (E/A ratio)

(PWD); (ii) Isovolumic Relaxation Time (IVRT) defined as the time interval from aortic valve closure to mitral valve opening (PWD)

**Markers of left heart volume loading:** (i) Left atrial to aortic root diameter (LA:Ao) ratio (M-mode); and (ii) LV end-diastolic diameter (LVEDD) (M-mode).

**Left ventricular output (LVO)** (PWD + 2D measurement).

**Measures of systemic hypoperfusion:** (1) Descending aorta diastolic flow pattern (PWD) and celiac artery diastolic flow pattern (PWD).

### **Clinical Data**

Data on neonatal demographics, intensive care support, PDA treatment strategies and morbidities were collected. The following data were collected: gestational age and weight at birth, sex, use of antenatal corticosteroids, SNAPP II score<sup>22</sup>, need for pharmacological treatment of a hemodynamically significant PDA or surgical ligation. Postnatal age, corrected gestational age and weight on the day of echocardiography evaluation were collected at each assessment time-point. Data was also collected on relevant neonatal clinical outcomes. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) was defined as the need for any respiratory support at 36 weeks of cGA<sup>23</sup>. Surgical necrotizing enterocolitis (NEC) was defined as the placement of a peritoneal drain or need for operative intervention. Intraventricular haemorrhage (IVH) grades 3 or 4, according to the classification system of Papile et al., was recorded<sup>24</sup>. Severe retinopathy of Prematurity (ROP) was defined as need for laser or vascular endothelial growth factor inhibitor treatment<sup>25</sup>.

## Statistical Analysis

Descriptive statistics were used for neonatal demographics, ductus arteriosus properties characteristics, treatment strategies and morbidities. Data were presented as mean (standard deviation) or median (IQR) respectively. Continuous variables were tested for normality using the Shapiro-Wilk Test and presented as means (standard deviation) or median [inter-quartile range] and compared using student's t Test or Mann-Whitney U Test, as appropriate. Categorical variables were presented as proportions, and compared using the Chi squared or Fisher exact test, as appropriate. Linear regression was performed to investigate the relationship between PDA diameter and both weight at assessment and left pulmonary artery dimension. Interobserver reliability was tested using Lin's concordance correlation coefficient for continuous variables and Kappa for categorical variables.<sup>26</sup>

We then investigated the correlation between echocardiography surrogate markers of shunt volume and three methods of representing DA size; (i) Ductal diameter; (ii) Ductal diameter indexed to patient weight; and (iii) Ductal diameter to left pulmonary artery diameter ratio (DA/LPA ratio). Univariable linear or logistic regression analyses were then conducted to estimate the association of markers of ductal shunt volume with each of the three methods of representing ductal size. We used each different form of PDA size definition (PDA diameter; PDA diameter indexed by weight; Ductal diameter to left pulmonary artery ratio) as explanatory or independent variable and other echocardiography markers of shunt volume as

response or dependent variable. The coefficient of determination ( $r^2$ ) was used to determine the strength of the association for each marker.

We also performed mixed model analyses with repeated measures to test the effect of clustering, as some patients contributed more than one echocardiogram. Results for Akaike Information Criteria corrected for finite samples (AICc) were used to define the best model. The AICc permits model comparison by providing a relative estimate of model fit. The best models have lowest values.<sup>27</sup>

Several assumptions of regression analyses were evaluated. The distribution of the model residuals was tested for normality using Shapiro-Wilk Test, and Log or Square Root transformation was taken when residuals were not normally distributed. Subgroup analysis was performed for patients who received treatment for the PDA vs no treatment using One-way ANOVA including a Bonferroni correction for multiple comparisons. NCSS 9 (Kaysville, Utah, USA. [www.ncss.com](http://www.ncss.com)) was used to perform the statistical analysis.

## Results

### Study Population:

We identified 188 patients where TNE evaluation of the PDA (n=325) was performed. Of these, 104 patients satisfied the diagnostic criteria for PDA and 200 echocardiograms were included in the final analysis. Median (IQR) gestational age and birth weight were 25.4 (25-26.3) weeks and 810 (740-920) grams, respectively (**Table 1**). TNE evaluation was performed at a median of 18 (16-19) days of life. PDA treatment was not provided to 23% of the study population; however, medical treatment alone was administered in 58% cases and surgical ligation was needed in 19%. The observed rates of neonatal morbidity in this targeted population were high compared to population norms; specifically, the rates of BPD or severe IVH were 45% and 26% respectively.

### *Interobserver Reliability*

We demonstrated good inter-observer reliability for the echocardiography parameters studied (**Table 2**). Ductal diameter, Mitral E:A waves ratio, aortic VTI, LVO, LVEDD and celiac diastolic flow had correlation coefficient over 85%. Markers with the worst correlation coefficient were LPA diameter and LA:Ao ratio.

### *Correlation between PDA size definitions and markers of shunt volume*

We found no correlation between ductal diameter and both weight at echocardiography ( $r^2$ : 0.001) and left pulmonary artery diameter ( $r^2$ :0.019) (**Figure 1**).

We investigated the association between the three methods of PDA size quantification and echocardiography parameters associated with transductal shunt volume (**Table 3**). We observed a statistically significant association between each of the three different PDA size definitions and echocardiography markers of shunt volume; however, the R-squared values were low suggesting a weak correlation for each individual marker. Ductal diameter demonstrated the highest degree of association with markers of shunt volume, when compared to either DA diameter/kg or DA/LPA ratio. Specifically, we demonstrated a positive association of ductal diameter with all echocardiography parameters tested with the exception of IVRT, which had a negative association. Individually, the markers of systemic hypoperfusion (descending aorta and celiac artery diastolic flow reversal) demonstrated the highest magnitude of association. Ductal diameter respectively explained 24% of the variability in descending aortic diastolic flow and 21% of the variability in celiac artery diastolic flow. Mitral valve E/A ratio presented the lowest  $r^2$  value. We conducted a mixed models analysis for repeated measures to investigate if the presence of multiple echoes on the same patient could have influenced our results. We found similar results with ductal diameter presenting the lowest values of AICc when compared to indexed variables. (**Table 4**)

#### ***Analysis According to PDA Treatment group***

We found no differences in birth weight or age at echocardiography evaluation between treatment groups, although patients who did not receive treatment for PDA were slightly more mature. All PDA size definitions were able to discriminate both treatment groups from the non-treated groups; however, no

method of size definition could differentiate patients requiring medical treatment only from those who required surgical intervention. Shunt volume markers showed a variable degree of discrimination between the treated and not-treated groups. Although LA:Ao ratio and mitral valve E/A ratio were able to discriminate groups 2(pharmacological treatment) and 3(pharmacological and surgical treatment), only LVO was able to statistically discriminate all three groups. **(Table 5)**

## **Discussion**

In this study, we demonstrated a weak-to-fair correlation between all quantitative estimates of PDA size and echocardiographic surrogate markers of shunt volume. Of all forms of PDA size characterizations interrogated, a simple two-dimensional estimate of ductal diameter demonstrated the highest degree of association. Indexing PDA diameter to body weight or LPA diameter added no additional diagnostic advantage, and demonstrated a lower degree of correlation with markers of shunt volume.

The association between patent ductus arteriosus and both neonatal morbidities, such as NEC or BPD, and mortality in preterm infants is well documented; however, debate exists regarding the magnitude of causality.<sup>2, 28-30</sup>. Significant attention has been paid to this problem through the conductance of more than 50 randomized controlled trials since the 1980's, leading to recruitment of thousands of patients and significant financial investment. However, neither individual trials nor their meta-analysis, have shown any major impact of PDA

treatment on the incidence or severity of neonatal morbidities, or on long term neurodevelopmental outcome.<sup>5, 31</sup> Marked heterogeneity of the echocardiography definition of hemodynamic significance used in trials could explain partially the results.<sup>32</sup> Most trials have selected patients for treatment on the basis of arbitrary thresholds of ductal diameter, with limited to no appraisal of shunt volume.<sup>33-38</sup> Alternative definitions of ductal size include diameter indexed to patient weight<sup>15-17</sup> and ductal diameter indexed to left pulmonary artery<sup>18-20</sup>. DA diameter  $\geq 1.5$  mm is the most commonly used threshold to define hemodynamic significance, based on its association with abnormal descending aorta diastolic flow.<sup>8</sup> However, although simple and useful in clinical practice, this definition alone may not reflect the magnitude of hemodynamic complexity associated with an open duct in immature infants as demonstrated in our results.<sup>6, 39</sup> In addition measurement techniques are oftentimes poorly standardized and variability in ductal architecture leads to potential errors in assignment of hemodynamic significance and treatment selection.

We found a weak-to-fair association between individual echocardiography markers of shunt volume and all three methods of PDA size assessment. Ductal diameter, unindexed to either patient weight or LPA diameter, showed the best correlation with echocardiography indices of shunt volume. The highest correlation was observed with descending aorta and celiac artery diastolic flow reversal, both markers of systemic hypoperfusion. This is an important finding as Broadhouse et al. have previously demonstrated that flow reversal in the descending aorta is the best echo predictor of increased shunt volume as estimated by cardiac MRI.<sup>12</sup> The latter study is limited however by small sample size. The poor correlation of



transductal diameter with LA:Ao ratio and mitral valve E:A ratio may relate to high degree of operator dependent error in measurement techniques.<sup>40</sup> These findings may also suggest that indices of volume or pressure loading may relate more to transductal pressure gradient than vessel size or that ductal diameter alone may not always predict shunt volume, supporting the argument to assess hemodynamic significance of the PDA in a more comprehensive manner.

Indexing ductal diameter to patient weight, first used in 2005<sup>15</sup>, has biological plausibility.<sup>8, 16</sup> Some commentators have suggested that indexing to weight is more anatomically precise; hence, theoretically if size is the most important factor in determining shunt volume the degree of correlation with indices of shunt volume should increase. Other authors have suggested indexing PDA size to left pulmonary artery diameter (DA: LPA ratio). The concept of indexing two anatomic dimensions e.g. left atrium: aortic (LA: Ao) ratio is not unusual.<sup>41</sup> The latter index was first described in late preterm patients with Ebstein Anomaly<sup>42</sup> but has been used in many PDA studies in preterm infants<sup>18-20, 43</sup>. In our cohort, both indexed versions of PDA diameter demonstrated poor correlation with shunt volume markers and offered no advantage over diameter alone. We could speculate about the potential explanations for this finding. First, we investigated the correlation between ductal diameter and either active weight or left pulmonary artery diameter. Ideally, indexed variables should not have any correlation between them. If variation of the dependent variable, e.g. PDA diameter, is even weakly explained by the proposed explanatory variables e.g. active weight or LPA diameter this may decrease the variables discriminative ability and indexing these variables is not justifiable. We found no correlation between ductal diameter and both weight at

echocardiography and left pulmonary artery diameter, so this could not explain the results found in the cohort studied. Second, as the LPA is a distensible vessel, increased shunt volume may independently lead to increase in the LPA diameter thereby decreasing the correlation with markers of shunt volume. Third, all measurements are subject to interobserver variability. The magnitude of measurement related error is potentially magnified as the number of variables in the calculation is increased. In addition the proportionate amount of measurement error is not necessarily comparable for each component of the calculation, nor is the directionality of the error.

In the subgroup analysis performed to investigate the ability of PDA size and shunt volume echo markers to discriminate treatment groups, patients treated for PDA presented with higher values for ductal size and shunt volume markers. These results are comparable with prior studies.<sup>6, 18, 44</sup> There were, however, differences in the ability of each PDA measurement definition to differentiate treatment groups. All methods of PDA size estimation differentiated treated patients from those who received no treatment. Within the treated subgroup of patients, however, all forms of PDA size estimation failed to distinguish patients who received medical vs surgical treatment. Calculated LVO was the only measurement which differentiated all three treatment groups. Assuming that treatment hierarchy is related to ductal shunt severity these data suggest that surrogate indices of shunt volume are important determinants of the medical decision making process. In preterm infants the clinical and echocardiographic consequences of the PDA are influenced by transductal shunt volume and the ability of the myocardium to adapt to altered loading conditions. Transductal shunt

volume (Q) is directly associated to the pressure gradient ( $\Delta P$ ) between systemic and pulmonary circulations and to ductal diameter ( $r = \text{diameter}/2$ ), and inversely related to blood viscosity (L) and ductal length (n). According to Poiseuille's equation ( $Q = \Delta P \pi r^4 / 8 L n$ ) diameter changes has the greatest impact in flow but pressure gradient is also important. Precise direct measurement of shunt volume is not possible via echocardiography alone due to geometric considerations e.g. ductal architecture and the influence of a co-existing intra-atrial shunt<sup>45</sup>. Echocardiography may provide additional information on the hemodynamic consequences of a PDA. A more comprehensive appraisal of hemodynamic significance may include Doppler evaluation of transductal velocity, directionality of flow and quantification of markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion which are surrogate measures of transductal shunt volume.<sup>6, 13, 14</sup>

Our results demonstrate a weak correlation between all three definitions of PDA size and surrogate markers of transductal shunt volume, which suggests that PDA diameter alone does not explain variance in shunt volume. It was, however, possible to demonstrate that markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion have an identifiable pattern of variance according hemodynamic significance and treatment groups. We identified that increased values of echocardiographic markers of shunt volume were associated with higher levels of treatment needed, possibly suggesting that the use of a group of echocardiographic parameters may have a higher diagnostic ability when compared to ductal size alone. These data re-inforce the need for comprehensive echocardiographic evaluation to better understand the complex hemodynamic

consequences of an open ductus arteriosus in a preterm patient and to define the best treatment strategy.

### **Study Limitations**

As the indication for TNE evaluation was at the discretion of the attending neonatologist there may be a selection bias towards sicker patients. However, this could also be considered a study strength as it is more reflective of assessment and treatment patterns in the NICU. Second, although a standardized assessment was performed in all patients the data was collected retrospectively without any standard pattern. Third, there was no standardization of the medical decision making process which introduces physician bias and variance in treatment decisions that reflects clinical practice.

### **Conclusion**

In summary, the association between all forms of PDA size estimation and surrogate indices of shunt volume was weak. Non-indexed PDA diameter measurement appears to perform best in our persistent PDA study population. The association between shunt volume markers and PDA size definition in patients in the first week of life requires further investigation. These data reaffirm concerns that PDA size assessment alone may be insufficient to explain the complex hemodynamic scenario associated to a persistent PDA. A comprehensive echocardiographic evaluation that includes DA diameter and markers of shunt volume probably may provide a better understanding of the hemodynamic

consequences of an open duct in preterm.<sup>39</sup> A prospective study evaluating the ability of a comprehensive echocardiographic shunt volume assessment to predict neonatal clinical outcomes is paramount.

### References:

1. 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.
2. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000;137(1):68-72.
3. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F498-502.
4. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr.* 2007;150(3):216-9.
5. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010;30(4):241-52.
6. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr.* 2009;168(8):907-14.
7. 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(6):F424-7.

8. 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.
9. Wyllie J. Neonatal echocardiography. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015.
10. Groves AM. Cardiac magnetic resonance in the study of neonatal haemodynamics. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):36-41.
11. Groves AM, Chiesa G, Durighel G, Goldring ST, Fitzpatrick JA, Uribe S, et al. Functional cardiac MRI in preterm and term newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(2):F86-91.
12. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, et al. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed.* 2013;26(9):1135-41.
13. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):50-60.
14. 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 (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(10):1057-78.
15. 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.

16. Memisoglu A, Alp Unkar Z, Cetiner N, Akalin F, Ozdemir H, Bilgen HS, et al. Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;1-4.
17. De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson AB, Storme L. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;161(3):404-8.
18. Sehgal A, Menahem S. Interparametric correlation between echocardiographic markers in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1212-7.
19. Ramos FG, Rosenfeld CR, Roy L, Koch J, Ramaciotti C. Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates. *J Perinatol.* 2010;30(8):535-9.
20. Havranek T, Rahimi M, Hall H, Armbrecht E. Feeding preterm neonates with patent ductus arteriosus (PDA): intestinal blood flow characteristics and clinical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(5):526-30.
21. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(12):1413-30.
22. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001;138(1):92-100.
23. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.

24. 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.
25. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
26. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics.* 1989;45(1):255-68.
27. Jones RH. Bayesian information criterion for longitudinal and clustered data. *Stat Med.* 2011;30(25):3050-6.
28. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics.* 1999;104(6):1345-50.
29. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomande D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(1):F55-8.
30. 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.
31. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(2):F80-2.



32. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 2012;101(3):247-51.
33. Huhta JC, Cohen M, Gutgesell HP. Patency of the ductus arteriosus in normal neonates: two-dimensional echocardiography versus Doppler assessment. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(3):561-4.
34. Vick GW, 3rd, Huhta JC, Gutgesell HP. Assessment of the ductus arteriosus in preterm infants utilizing suprasternal two-dimensional/Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(4):973-7.
35. Swensson RE, Valdes-Cruz LM, Sahn DJ, Sherman FS, Chung KJ, Scagnelli S, et al. Real-time Doppler color flow mapping for detection of patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(5):1105-12.
36. 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.
37. 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;125(2):270-7.
38. Teixeira LS, McNamara PJ. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2006;95(4):394-403.
39. McNamara PJ, Jain A. Patent ductus arteriosus treatment in preterm infants-time to consider shunt volume? *J Perinatol.* 2013;33(3):248-9.
40. Toyoshima K, Masutani S, Senzaki H, Kawataki M, Itani Y. Left Atrial Volume Is Superior to the Ratio of the Left Atrium to Aorta Diameter for

Assessment of the Severity of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants. *Circulation Journal*. 2014;78(7):1701-9.

41. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994;70(2):F112-7.

42. Wald RM, Adatia I, Van Arsdell GS, Hornberger LK. Relation of limiting ductal patency to survival in neonatal Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):851-6.

43. Thankavel PP, Rosenfeld CR, Christie L, Ramaciotti C. Early echocardiographic prediction of ductal closure in neonates  $\leq$  30 weeks gestation. *J Perinatol*. 2013;33(1):45-51.

44. Sehgal A, Paul E, Menahem S. Functional echocardiography in staging for ductal disease severity : role in predicting outcomes. *Eur J Pediatr*. 2013;172(2):179-84.

45. 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.

**Figure 1.** Scatter plot of linear correlation between ductal diameter and body weight (Panel A) and left pulmonary artery (Panel B).  $p > 0.05$

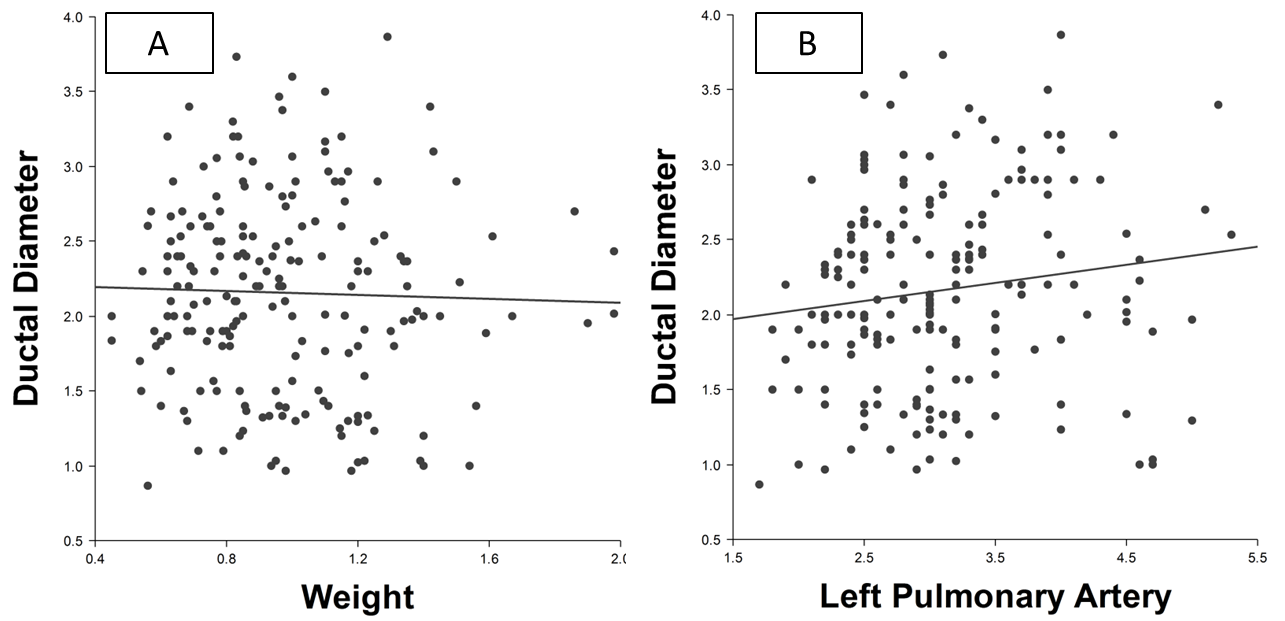


Table 1: Demographics and Outcomes N=104 patients

<b>Gestational age (weeks)</b>	25.4(25-26.3) *
<b>Birth weight (g)</b>	810 (740-920) *
<b>Number of Echoes</b>	2(1-2) *
<b>Day of life at Echo</b>	18(16-19) *
<b>Male</b>	67(64) †
<b>Antenatal steroids (some)</b>	68(65) †
<b>SNAP II Score</b>	13(9-14) *
<b>Death</b>	11(11) †
<b>BPD (36 weeks)</b>	47(45) †
<b>NEC(surgical)</b>	10(10) †
<b>IVH 3-4</b>	27(26) †
<b>ROP (Laser/Avastin)</b>	4(4) †
<b>PDA</b>	104(100) †
<i>No treatment</i>	24(23) †
<i>Pharmacological treatment</i>	60(58) †
<i>Pharmacological and Ligation</i>	16(15) †
<i>Ligation</i>	4(4) †

BPD: Bronchopulmonary Dysplasia; NEC: Necrotizing Enterocolitis; IVH: Intraventricular Hemorrhage; ROP: Retinopathy of Prematurity. \* Median (IQR); † n (%)

**Table 2:** Interobserver Variability for Echocardiography parameters

	<b>Correlation Coefficient (95% CI)</b>
<b>Ductal diameter</b>	0.85(0.68-0.94) <sup>*</sup>
<b>LPA diameter</b>	0.62(0.34-0.80) <sup>*</sup>
<b>E/A ratio</b>	0.90(0.77-0.95) <sup>*</sup>
<b>IVRT</b>	0.84(0.63-0.93) <sup>*</sup>
<b>Aortic Diameter</b>	0.90(0.80-0.95) <sup>*</sup>
<b>Aortic VTI</b>	0.79(0.63-0.90) <sup>*</sup>
<b>LVO</b>	0.97(0.94-0.99) <sup>*</sup>
<b>LVEDD</b>	0.93(0.86-0.97) <sup>*</sup>
<b>LA:Ao ratio</b>	0.65(0.44-0.82) <sup>*</sup>
<b>Descending Aorta Diastolic Flow</b>	0.75(0.43-1.00) <sup>†</sup>
<b>Celiac Diastolic Flow</b>	0.88(0.65-1.00) <sup>†</sup>

<sup>\*</sup>Lin's concordance Correlation Coefficient; <sup>†</sup>Kappa Coefficient

**Table 3:** Correlation of PDA size definitions and shunt volume echocardiographic markers

Echo Marker	PDA diameter		PDA diameter/kg		PDA diameter/LPA	
	r <sup>2</sup>	β coef	r <sup>2</sup>	β coef	r <sup>2</sup>	β coef
Desc Aorta Diast flow Reversal	0.24	1.57*	0.06	0.56*	0.09	2.84*
Celiac Artery Diast flow Reversal	0.21	1.43*	0.03	0.44*	0.05	1.95*
LVEDD	0.19	0.18*	0.002	0.01	0.03	0.18**
LVO	0.17	68.58*	0.05	23.2*	0.06	107.35*
IVRT <sup>†</sup>	0.16	-5.58*	0.1	-0.31*	0.12	-1.35*
Pulm Vein D <sup>‡</sup>	0.15	0.09*	0.05	0.03*	0.10	0.19*
LA:Ao ratio	0.14	0.06*	0.04	0.02*	0.06	0.11*
Mitral E Wave	0.1	0.10*	0.001	0.005	0.03	0.14**
Mitral E/A <sup>†</sup>	0.08	0.04*	0.05	0.02*	0.06	0.10*

LVEDD: Left ventricle End Diastolic Diameter; LVO: Left ventricle output; IVRT: Isovolumic Relaxation Time; LA:Ao: Left Atrium to Aortic diameter ratio; † Squared transformed data; \*\* ‡Log transformed data. \*p<.01; \*\*p<.05

**Table 4:** Mixed Models Analysis PDA size definitions and shunt volume echocardiographic markers

Echo Marker	PDA diameter		PDA diameter/kg		PDA diameter/LPA	
	AICc	Effect	AICc	Effect	AICc	Effect
Desc Aorta Diast flow Reversal	878.17	1.90*	834.65	0.73*	833.25	3.38*
Celiac Artery Diast flow Reversal	886.16	1.70*	834.84	0.55*	834.28	2.35*
LVEDD	-21.43	0.02*	17.63	0.03	7.76	0.22*
LVO	2364.91	78.07*	2390.79	42.72*	2393.14	149.84*
IVRT	1428.74	-7.71*	1440.54	-4.65*	1438.95	-17.65*
Pulm Vein D	-223.10	0.07*	-206.65	0.02*	-211.02	0.12*
LA:Ao ratio	215.00	27.00*	234.27	0.13*	229.83	0.55*
Mitral E Wave	-133.37	0.11*	-103.35	0.27*	-114.88	0.19*
Mitral E/A	-38.83	0.10*	-38.33	0.01*	-41.31	0.3*

AICc: Akaike Information Criteria Corrected; LVEDD: Left ventricle End Diastolic Diameter; LVO: Left ventricle output; IVRT: Isovolumic Relaxation Time; LA:Ao: Left Atrium to Aortic diameter ratio; \*p<.01; \*\*p<.05

**Table 5:** Subgroup Analysis comparing PDA treatment groups

	<b>Group 1</b>	<b>Group 2</b>	<b>Group 3</b>
	<b>No Treatment</b>	<b>Pharmacological</b>	<b>Pharm and</b>
	<b>n=24</b>	<b>n= 60</b>	<b>Ligation</b>
			<b>n = 20</b>
<b>DOL echo ‡</b>	19.2(1.3)	18.6(0.8)	22.3(1.4)
<b>Birth Weight(g) ‡</b>	934(49)	859(31)	778(53)
<b>GA(w) ‡</b>	26.6(0.3) §	25.9(0.22)	25.3(0.4)
<b>PDA diameter(mm) ‡</b>	1.9(0.13) ¶§	2.4(0.08)	2.6(0.13)
<b>PDA/kg ‡</b>	1.8(0.2) ¶§	2.6(0.11)	3(0.2)
<b>PDA/LPA ‡</b>	0.63(0.05) ¶	0.8(0.03)	0.8(0.05)
<b>Desc Aorta Rev (Yes) †</b>	8/23(35) ¶	37/57(65)	8/17(47)
<b>Celiac Artery Rev (Yes) †</b>	8/21(38) ¶	43/58(74)	13/20(65)
<b>LVEDD(cm) ‡</b>	1.3(0.05) §	1.45(0.03)	1.5(0.06)
<b>LVO(ml/kg/min) ‡</b>	307(20.5) ¶§	388(13) §	457(22.4)
<b>IVRT(msec) ‡</b>	39(2) ¶	35(1)	29(2)
<b>Pulm Vein D(m/sec)*</b>	0.37(0.03) ¶§	0.5(0.02)	0.5(0.03)
<b>LA:Ao ratio*</b>	1.7(0.09) §	1.9(0.06) §	2.1(0.1)
<b>Mitral E wave(m/sec)* ‡</b>	0.67(0.04) §	0.73(0.02)	0.8(0.04)
<b>Mitral E/A ratio*</b>	0.82(0.04) §	0.84(0.02) §	0.98(0.05)

‡ Mean (SE); \* Median (95%CL); † n (%); ¶ p<.05Against Group 2; § p<.05Against Group 3



**Artigo 2: Persistent Ductus Arteriosus in preterm infants: Correlation of diastolic flow reversal at descending aorta and markers of shunt volume.**

Martins FF<sup>1,6</sup>, Resende MHF<sup>1</sup>, Javed H<sup>1</sup>, Weisz D<sup>1,4</sup>, Jain A<sup>5</sup>, Lopes JMA<sup>6</sup>,  
McNamara PJ<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Division of Neonatology and Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, Canada; <sup>2</sup>Department of Physiology, University of Toronto, Toronto, Canada; <sup>3</sup>Physiology & Experimental Medicine Program, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; <sup>4</sup>Department of Newborn and Developmental Paediatrics, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada; <sup>5</sup>Department of Neonatology, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada; <sup>6</sup>Department of Neonatology, Fernandes Figueira Institute, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

## **Abstract**

**Introduction:** The echocardiography definition of hemodynamic significance of a persistent ductus arteriosus in preterm infants is a controversial topic. Precise direct measurement is not possible with echocardiography and shunt volume is indirectly estimated based on markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion. Recently, authors described that PDA related shunt volume can be measured with contrast-phase cardiac MRI and that the presence of diastolic flow reversal at descending aorta is the echocardiography parameter with the best correlation with an increased shunt volume. The interparametric correlation of other markers of shunt volume with this marker has not been investigated.

**Methods:** This was a multicenter, retrospective observational study of infants <30 weeks gestation where Target Neonatal Echocardiogram (TNE) for PDA assessment was performed in the first 30 days of life. The primary aim was to investigate the association of presence of diastolic flow reversal at descending aorta with echocardiographic markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion. The secondary aim was to define values for each shunt volume marker that could be able to classify PDA related shunt volume severity according to risk rate of having a diastolic flow reversal at descending aorta.

**Results:** We analyzed data from the first echocardiogram performed in 145 patients. We found a not reversed descending aorta diastolic flow in 99(68%) and a reversed diastolic flow in 46 (32%) echocardiograms. Proportion of echocardiograms showing a descending aorta diastolic flow reversal increases

according to ductal size category, reaching 77% in echoes with a PDA  $\geq 2.5$  mm. Descending aorta diastolic flow reversal was not observed in closed DA group. We identified significant differences on echocardiography parameters values between patients with and without patent ductus arteriosus. We found a statistically significant correlation on Poisson Regression Analysis between values of echocardiography markers investigated and presence of a reversed diastolic flow in the descending aorta. However, based on pseudo- $r^2$  values, individual markers association is weak. Abnormal diastolic flow at celiac artery was the echocardiography parameter best associated with diastolic flow reversal at descending aorta ( $r^2$ : 0.24). Finally, we defined cutoff points and shunt volume categories for each marker according to values of risk rate of having a diastolic flow reversal in descending aorta.

**Conclusion:** We demonstrated, studying preterm infants with PDA, that there is a correlation of echocardiographic markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion and the presence of a reversed diastolic flow at descending aorta. However, based on correlation coefficient values, the association is weak; suggesting that the use of isolated markers is not enough to diagnose shunt volume severity. A comprehensive echocardiographic evaluation including markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion would have a better ability to classify patients according to shunt volume severity.

Keywords: Persistent Ductus Arteriosus; Hemodynamic significance; Targeted Neonatal Echocardiography.

## 1) Introduction

Patent ductus arteriosus (PDA) is a common problem in preterm infants. One-third of very-low-birthweight (VLBW) infants and up to 65% of infants born at gestational age < 28 weeks have PDA.<sup>1</sup> Preterm infants with PDA have increased pulmonary hemorrhage (PH), intraventricular hemorrhage (IVH) bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC) and mortality rates, when compared to infants without PDA.<sup>2-6</sup> The association of PDA with these important morbidities and with adverse neurodevelopmental outcome<sup>7</sup> led to studies that aimed to induce ductal closure. These treatment trials and their meta-analysis showed a higher rate of ductal closure in the intervention group, but they failed to demonstrate any major benefit of treatment in reducing other neonatal morbidities or in improving neurodevelopmental outcome.<sup>8</sup>

Based on this information some authors advocated that an open duct is a temporary problem with no significant hemodynamic or respiratory consequence, doesn't need to be pharmacologically or surgically treated, and should be managed with conservative measures, as it will have spontaneous closure eventually.<sup>2, 3, 8-10</sup>

However, results of treatment trials may have been influenced by some important methodological flaws. The most important would be the lack of standardized definition of PDA hemodynamic significance. Definitions used were unclear, insufficient and usually limited to clinical aspects and one or two echocardiography parameter, and didn't consider shunt volume intensity or duration.<sup>11, 12</sup>

### ***Echocardiography and Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus (HsPDA)***

The clinical consequences of a PDA in preterm infants are likely related to the amount of blood transferred from the systemic to the pulmonary circulation, or right to left (R-L) shunt volume, and the consequent hemodynamic instability. Increased transductal shunt volume leads to pulmonary overcirculation, left heart volume and pressure loading and systemic hypoperfusion.<sup>13-16</sup>

Echocardiography is the gold standard diagnostic method for PDA. Unfortunately, accurate direct measurement of transductal shunt volume is not possible with echocardiography due to coexistence of trans atrial shunt.<sup>17</sup> Transductal shunt volume can be estimated indirectly, based on echocardiographic markers of pulmonary overcirculation, left heart volume and pressure loading and systemic hypoperfusion.<sup>15, 18, 19</sup> PDA echocardiographic appraisal according to the Target Neonatal Echocardiography (TNE) Protocol includes evaluation of ductal size, transductal flow and markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion.<sup>15, 16</sup>

Recently, Broadhouse et al.<sup>20</sup>, studied PDA patients with cardiac phase contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI) and were able to accurately measure PDA related shunt volume. They demonstrated that the echocardiographic parameter with the best correlation with an increased shunt volume is the presence of diastolic flow reversal at descending aorta. Diastolic flow reversal had the strongest correlation ( $r^2:0.84$ ), even better than ductal diameter ( $r^2:0.63$ ). There is no study to date investigating the correlation of presence of

diastolic flow reversal at descending aorta to other echocardiography markers of shunt volume.

Considering reversed diastolic flow at descending aorta as the best surrogate marker of increased shunt volume,<sup>20</sup> we aim to investigate the interparametric correlation of this echocardiography parameter with other markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion in PDA patients. We aim to define abnormal cut-off values for shunt volume markers based on the risk rate of having a diastolic flow reversal at the descending aorta.

## **Material and Methods**

### ***Study Design, Setting and Patient Population***

We conducted a multicenter retrospective cohort study of patients born with <30 weeks gestation age where Target Neonatal Echocardiographic assessment for diagnosis and hemodynamic significance of the PDA was performed before 30 days of life. Neonates admitted to the NICUs at The Hospital for Sick Children and The Sunnybrook Health Science Centre in Toronto, Canada, during the period of July 1st 2011 and June 30th 2014, were eligible. The study protocol was approved by the institutional Research Ethics Board. Patients with cardiac malformation (except patent foramen ovale), genetic syndromes and evidence of pure right to left (R-L) transductal shunt were excluded from final analysis.

### ***Defining Study population***

We define cases as patients with echocardiogram with PDA diagnosis and with diastolic flow reversal in the descending aorta. We assume that these patients represent the group with increased transductal shunt volume. Controls were patients without diastolic flow reversal in the descending aorta. Patients with normal diastolic flow at descending aorta represent a range between normal and low transductal shunt volume.

The study population was identified by cross-referencing echocardiogram reports, electronic medical record and TNE database. Information was collected on study date and indication. All eligible infants had their medical record reviewed to obtain neonatal demographic and clinical data.

### ***TNE consultation***

Since 2011 a standardized evaluation of the PDA has been performed as part of a TNE consultation to assist on clinical decision process. The TNE team is a dedicated group of neonatologists trained to perform cardiovascular evaluations and echocardiograms in neonates with hemodynamic instability. The purpose of TNE consultation in preterm with a suspected PDA is to evaluate hemodynamic significance and to assess treatment response. Routine TNE consultation is performed in all neonates prior to PDA ligation. The TNE consultation includes a clinical appraisal of the patient and the completion of bedside echocardiography using standardized imaging according to the TNE protocol. All TNE studies are reviewed and signed off by neonatologists who have completed specific training

according to the American Society of Echocardiography guidelines published in 2011.<sup>21, 22</sup> Decision to request a TNE consultation is at the discretion of the attending neonatologist.

Studies were performed with a Vivid E9 ultrasound scanner (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) using the 12-MHz neonatal probe. All studies were stored and echocardiographic images were reviewed by a single operator using specific software (EchoPAC; GE, Milwaukee, Wisconsin). For each measurement, the average of three consecutive readings was used to reduce sampling error.

### ***Echocardiogram Data***

Echocardiography evaluation of the PDA included assessment of ductal characteristics and indirect evaluation of transductal shunt volume using markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion.<sup>18, 21</sup> A detailed description of these methods is conducted elsewhere.<sup>15, 21</sup> The following measurements were obtained:

***Assessment of DA:*** (i) DA diameter measured at the pulmonary end (2D imaging); and (ii) flow direction, systolic and diastolic peak velocity across the duct (pulsed-wave Doppler [PWD]).

***Marker of left heart inflow:*** (i) pulmonary vein peak velocity in systole (S wave) and diastole (D wave); electrocardiography waveform was used to define systolic and diastolic time intervals.



**Markers of left heart pressure loading:** (i) transmitral valve early wave (E wave) peak velocity and the ratio of peak E wave to peak late or atrial (A wave) (E/A ratio) (PWD); (ii) Isovolumic Relaxation Time (IVRT) defined as the time interval from aortic valve closure to mitral valve opening (PWD)

**Markers of left heart volume loading:** (i) Left atrial to aortic root diameter (LA:Ao) ratio (M-mode); and (ii) LV end-diastolic diameter (LVEDD) (M-mode).

**Left ventricular output (LVO)** (PWD + 2D measurement).<sup>23</sup>

**Measures of systemic hypoperfusion:** (1) Descending aorta diastolic flow pattern (PWD) and celiac artery diastolic flow pattern (PWD).

### **Clinical Data**

Data on neonatal demographics, intensive care support and hemodynamics, PDA treatment strategies and morbidities were collected. The following data were collected: gestational age and weight at birth, sex, use of antenatal corticosteroids, SNAPP II Score<sup>24</sup>, need of pharmacological treatment or surgical ligation. Postnatal age, corrected gestational age and weight on the day of echocardiography evaluation, respiratory support and systemic blood pressure were collected at each assessment time-point. Data was also collected on relevant neonatal clinical outcomes. Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) was defined as the need of any respiratory support with 36 weeks of cGA<sup>25</sup>. Surgical necrotizing enterocolitis (NEC) was defined as the placement of a peritoneal drain or need for operative intervention. Intraventricular hemorrhage (IVH) grades 3 or 4, according to the classification system of Papile et al.<sup>26</sup>, was recorded. Retinopathy of

Prematurity (ROP) was defined as need for laser or vascular endothelial growth factor inhibitors treatment<sup>27</sup>.

### ***Statistical Analysis***

Descriptive statistics were used for neonatal demographics, ductal characteristics, treatment strategies and morbidities. Continuous variables were tested for normality using the Shapiro-Wilk Test and presented as means (standard error) or median [IQR] and compared using student's t Test or Mann-Whitney U Test, as appropriate. Categorical variables were presented as proportions, and compared using the Chi squared or Fisher exact test, as appropriate. Analysis of Variance (ANOVA) was used to compare echocardiography results in the three identified PDA groups.

Univariate Poisson Regression Analysis was conducted to identify correlation of each individual echocardiography parameter with descending aorta diastolic flow reversal, considered high shunt volume state. Results were presented as risk rate of having descending aorta diastolic flow reversal.

In order to identify cut-off values associated to increased shunt volume for each variable, we plotted the risk rate of having a descending aorta diastolic flow reversal on the y axis and results found for each echocardiography variable on the x axis. The values corresponding to lower than 25% risk rate were considered representative of mild shunt volume. Values between 25% and 50% risk rate were representative of moderate shunt volume; and values equal or greater than 50% risk rate were assigned as the severe shunt volume.

Interobserver reliability was tested using Lin's Concordance Correlation Coefficient (intraclass coefficient) for continuous variables and Kappa for categorical variables.<sup>28</sup>

We accepted a p value of < 0.05 as significant. NCSS 9 (Kaysville, Utah, USA. [www.ncss.com](http://www.ncss.com)) was used to perform the statistical analysis.

## Results

We identified a total of 298 echocardiograms performed in the first 30 days of life in 162 patients born with less than 30 weeks of gestational age during the study period. After applying the exclusion criteria, we analyzed data from the first echocardiogram performed in 145 patients. We assume that the first echocardiogram would represent better the clinical and hemodynamic consequences attributable to a PDA, as it reflects the moment when the neonatologist considers a clinical PDA diagnosis. We present demographics and outcomes comparing PDA diagnosis groups in **Table 1**.

We found no differences in birth weight and gestational age, and in any of the outcomes studied between patients with and without PDA diagnosis in the first ordered echocardiography. We found a NOT REVERSED descending aorta diastolic flow in 99(68%) and a REVERSED diastolic flow in 46 (32%) echocardiograms. **Table 2** shows demographics and distribution of study population according to descending aorta flow pattern.

We found no differences between the two groups in gestational age and birth weight. Proportion of echocardiograms showing a descending aorta diastolic

flow reversal increases according to ductal size category, reaching 77% in echoes with a PDA  $\geq 2.5$  mm. Descending aorta diastolic flow reversal was not observed in closed DA group.

We were able to identify three distinct groups according to PDA diagnosis and diastolic flow patterns. We investigated if results of echocardiogram shunt volume markers were able to discriminate the three identified echocardiogram groups: (1) NO DUCT; (2) OPEN DUCT and descending aorta diastolic flow NOT reversed; and (3) OPEN DUCT and descending aorta diastolic flow REVERSED. Results are presented in **Table 3**.

We found no difference in weight at echocardiography date across the groups. The high shunt volume group had a later day of life on the first echo compared to the other two groups which could represent a longer exposure to a high shunt volume state.

Echocardiography parameters in the two groups with a patent duct were significantly different from control group, and some markers of shunt volume were also able to discriminate the two open duct groups.

#### *Ductal Characteristics*

Group 3 showed a larger PDA diameter compared to group 2. We found no differences in the transductal systolic and diastolic V max, but is important to note that the median systolic transductal V max in both groups would be considered representative of an unrestrictive ductal flow.<sup>13</sup>

#### *Left Heart inflow*

Pulmonary Vein Doppler pattern is typically represented as a two wave profile: a systolic (S) wave with a higher peak velocity and a diastolic (D) wave with a

lower peak velocity. We observed that in group 3 pulmonary vein D wave had a higher peak velocity than the S wave, which could be considered an inversion of the normal pattern. Pulmonary vein D wave peak velocity is higher in group 3. In patients with normal pulmonary resistance a high peak velocity in the D wave would indicate high left to right (L-R) transductal shunt. An increased peak velocity in the pulmonary vein D wave could be considered a surrogate marker of the amount of blood volume coming to the left atrium.

#### *Left Heart Pressure loading*

Mitral E wave values are higher in the PDA groups compared to the non PDA group. Mitral E/A ratio values are also higher in the high shunt volume group. Isovolumic relaxation time (IVRT) is progressively shorter across the three groups with high shunt volume group with the shorter values.

#### *Left Heart Volume loading*

LA:Ao ratio values are higher in group 3 compared to groups 1 and 2. Left ventricle end diastolic diameter is progressively higher across the three groups. Group 3 has a value almost 50% higher than no PDA group.

#### *Left Heart outflow*

The left ventricle output values were able to differentiate the three groups with the higher value found in group 3.

#### *Systemic Hypoperfusion*

Celiac artery diastolic flow reversal is present only in echoes with an open duct and is present in 69% in patients with a descending aorta reversed flow.

### *Comparison of Groups 2 and 3*

The median day of life of the echocardiography is not different in the two groups and showed that the study population consisted of infants with persistent patent ductus arteriosus over 10 days of life, which is representative of a selected population of preterm infants with persistent PDA diagnosis.

Is important to note that although we have found significant differences between groups 2 and 3, values found in both groups would be considered abnormal or described as representative of hemodynamic significance of a PDA. For example, isolated mean measurements like ductal size of 1.8 mm or LA:Ao ratio of 1.66 observed in Group 2, would be considered associated with a hemodynamically significant PDA by many authors, however this values were found in the group with normal descending aorta flow.

To further investigate the correlation of echocardiography parameters with descending aorta diastolic flow reversal, we run a univariate Poisson Regression Analysis using just echoes with open PDA (groups 2 and 3). Results are presented in **Table 4**.

We found a statistically significant increased risk rate of having a reversed diastolic flow in the descending aorta for all but one echocardiography markers investigated. Mitral E/A ratio is the only parameter not associated to an increased risk rate for reversed diastolic flow at the descending aorta. However, individual markers association, measured by pseudo R-squared, is weak.

The echocardiography parameter best associated with diastolic flow reversal at descending aorta was abnormal (reversed or absent) diastolic flow at celiac artery. A patient with abnormal diastolic flow at celiac artery has 326% increased risk rate

of having a diastolic flow reversal at descending aorta, when compared with a normal diastolic flow at celiac artery, with a pseudo  $r^2$  of 0.24.

Assuming that presence of diastolic flow reversal at descending aorta represents the most severe hemodynamic scenario on a PDA patient; we used the results of risk rate of Univariate Poisson Regression to find cutoff points. **Figure 1** represents definition of LVO cutoff values. **Table 5** show results for cutoffs definition.

We speculate that the use of two cutoff points for each echocardiography variable with the consequent definition of three levels of shunt volume severity would be able to better represent the hemodynamic complexity related to an open duct in preterm infants and mitigate patient misclassification.

## Discussion

In the present study we investigated interparametric correlation of echocardiography markers of PDA related shunt volume with diastolic flow reversal at descending aorta, the echocardiographic parameter considered to have the best association with increased shunt volume in PC-MRI.<sup>20</sup>

We demonstrated that echocardiography markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion could be used to discriminate PDA shunt volume severity levels. No PDA group has values considered normal based on previous studies and was used as control group.<sup>23, 29, 30</sup> Values increased in the PDA group and are even higher in patients with PDA and diastolic flow reversal at

descending aorta. Proportion of aortic diastolic flow reversal increased according to PDA diameter. Patients with ductal size between 1.5-2.5mm and greater than 2.5 mm presented respectively with 27% and 77% of aortic diastolic flow reversal.

We also demonstrated, using univariate regression analysis, that the risk rate of having a reversed diastolic flow at descending aorta increases with the increase in values of each variable. For example, the risk rate increases 59% for each increase of 0.5 mm in PDA diameter, and 19% for each 50 ml/kg/min increase in LVO. IVRT had a negative correlation with an increase in risk rate of 15% for each 5 msec decrease in time.

Even with this well-defined pattern, we found that correlation between each isolated echocardiography parameter investigated and descending aorta diastolic flow reversal is weak. For example, ductal diameter and LVEDD association with diastolic flow reversal at descending aorta measured by pseudo- $r^2$  was 0.20 and 0.17, respectively, considered a weak correlation. These data highlight how inappropriate would be to use isolated echocardiography parameters to define PDA hemodynamic significance.<sup>12, 16</sup>

Hemodynamic significance of an open duct in preterm infants is likely related to transductal shunt volume, time of exposure and patient ability to adapt. Ideally, we should be able to measure shunt volume directly. Unfortunately, this is not possible with echocardiography due to variability in ductal diameter and frequent coexistence of interatrial shunt.<sup>15, 17, 31</sup>



PDA shunt volume is defined by Poiseuille's Law ( $Q=\Delta Pr^4/8\eta L$ ) which states that fluid volume across a duct is directly related to ductal radius( $r$ ) and pressure gradient( $\Delta P$ ) on both sides of the duct and inversely related to fluid viscosity( $\eta$ ) and ductal length( $L$ ). Ductal diameter is the only parameter possible to be measured with echocardiography. Pressure gradient could be estimated by transductal flow direction, blood viscosity is associated to red cell count and ductal length can't be estimated.

Over the last three decades authors have been trying to define echocardiography markers associated with hemodynamic significance, defined as high shunt volume, and two parameters were considered to have the best association: PDA diameter<sup>32</sup> and descending aorta diastolic flow reversal<sup>20</sup>.

A ductal diameter greater than 1.5 mm is associated with compromised systemic flow, defined as abnormal diastolic flow (absent or reversed) in the descending aorta<sup>17, 32</sup> Descending aorta diastolic flow reversal is the echo marker with the highest correlation with transductal shunt volume derived from cardiac MRI. However, these parameters alone are not able to express the broad range of PDA related hemodynamic consequences.

### ***PDA diameter***

The most accepted echocardiographic definition of PDA hemodynamic significance is ductal diameter greater than 1.5 mm. This definition is based on the documented association with compromised systemic flow, defined as abnormal diastolic flow (absent or reversed) at descending aorta,<sup>17, 32</sup> and has been used for patient selection in treatment trials.<sup>11</sup> Although ductal diameter >1.5mm had

demonstrated a good predictive value for ductal persistence, it doesn't reflect ductal associated shunt volume. This is confirmed by our results showing that only 45% of patients with ductal diameter >1.5 mm presented with diastolic flow reversal at descending aorta. Some authors used different sized based definitions of hemodynamic significance varying from 2.5 to 3 mm which may increase correlation with shunt volume TNE markers.<sup>13, 33, 34</sup>

The interparametric association of PDA diameter and echocardiography markers of shunt volume has been previously investigated. Studying patients with less 32 weeks gestational age, Sehgal et al.<sup>34</sup> found a significant correlation of ductal diameter and surrogate markers of shunt volume. Transductal diameter correlated significantly with ductal velocity, end-diastolic left pulmonary artery (LPA) flow, DA:LPA ratio, LA:Ao ratio, and LVO:SVC (superior vena cava) ratio but not with transmitral indices. They observed that the LVO:SVC ratio had the highest specificity (0.83) and sensitivity (0.95) for detecting a duct 3 mm in size or larger, the area under the curve was 0.95 (95 % confidence interval [CI], 0.85–0.99).

Ductal diameter measurement has some limitations. DA is a dynamic vessel of variable architecture, sometimes tortuous, and with an unpredictable response to treatment.<sup>18</sup> Operator-dependent factors may also influence diagnostic accuracy, poor quality two-dimensional (2D) images or excessive color Doppler gain<sup>16, 23</sup> could lead to errors on estimation of transductal diameter.

Many authors questioned the use of ductal diameter to define hemodynamic significance of a PDA. Beyond the previously mentioned specific limitations of the

measurement, they considered that PDA related hemodynamic and respiratory instability are an expression of a physiological continuum likely related to shunt volume across the duct and the capacity of the immature patient to adapt. PDA diameter alone may not be able to represent this physiological complexity.<sup>16, 19</sup>

### ***Descending Aorta Diastolic flow reversal***

Non-invasive Doppler assessment of blood flow pattern in descending aorta was first studied by Serwer et al. in 1980.<sup>35</sup> They described, in patients with aortic run-off lesions, as PDA, descending aorta reversed flow pattern throughout diastole that normalized after PDA ligation. Two years later the same group showed that descending aorta diastolic flow reversal was associated to increased ductal shunt volume.<sup>36</sup> Since then the association of descending aorta diastolic flow reversal and PDA related shunt volume has been studied by many groups.<sup>17, 37-39</sup>

Broadhouse et al.<sup>20</sup>, studying phase contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI), demonstrated that echocardiographic assessment of diastolic flow pattern in the descending aorta had a good correlation with transductal shunt volume. In their study diastolic flow reversal had the strongest correlation ( $r^2 = .84$ ) with increased shunt volume defined as values above, even better than the results for ductal diameter ( $r^2 = .63$ ).

Our study is the first to investigate the interparametric correlation of other echocardiography parameters with this marker of shunt volume. We demonstrated, using univariate regression analysis, that all echocardiography parameters investigated have a statistically significant correlation with diastolic flow reversal at

descending aorta. However, correlation with each individual parameter is weak. Diastolic flow abnormality at celiac artery reached the highest correlation coefficient value (pseudo  $R^2=0.24$ ). Assuming stable systemic vascular resistance, the greater the aortic diastolic flow steal the greater the disturbance at post-ductal diastolic systemic flow, including celiac and coronary arteries.<sup>40, 41</sup>

PDA size, LVEDD, IVRT, Mitral E wave peak velocity and LVO presented with statistically significant correlation but with low correlation coefficient value. We speculate that the weak correlation could be attributed to the fact that both groups have echocardiographic values considered to be abnormal when compared to no PDA patients.

Using just PDA patients we defined cutoff values for each echocardiography parameter based on risk rate of having diastolic flow reversal at descending aorta, which is considered high shunt volume state. Previously proposed abnormal values were based on expert opinion or on correlation with ductal diameter.<sup>13, 23, 34</sup> This study is the first to propose cutoff values definition based on a marker of systemic hypoperfusion.

Our data were similar to previously published values used to classify mild or moderate shunt volume. However, our threshold values for severe ductal shunt volume were higher than previously proposed. Studies to date might have used echocardiography values and cutoffs that were insufficient to discriminate high shunt volume state. Patients with PDA diagnosis and increased shunt volume likely would have clinical consequences and would benefit from ductal closure.

These new threshold values could be included on a comprehensive echocardiography definition of ductal hemodynamic significance to be used in future treatment trials.

### **Study limitations**

This is a retrospective study where the indication of a TNE evaluation was not standardized. The attending neonatologist decided who was scanned based on clinical picture and personal experience. This could lead to a selection bias by indication. Unstable patients have a greater chance of being scanned. However, this could also be considered a strength, as the study cohort probably reflects what happens in the real life on a daily basis at bedside. Worse clinical scenarios will lead to more exams. This study is focused on echocardiography evaluation and we did not have any clinical aspect evaluated.

### **Conclusion**

A comprehensive echocardiographic PDA investigation based on markers of pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion would provide a better understanding of the hemodynamic and physiologic consequences of an open duct than one parameter alone, and could be an important tool to be used in clinical decision making process and research.<sup>13</sup> A prospective study designed to investigate the association of proposed shunt volume categories with neonatal clinical outcomes may add important information to this controversial topic.

## References

1. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Host B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F505-10.
2. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F498-502.
3. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr.* 2007;150(3):216-9.
4. Saldeno YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J Perinatol.* 2012;32(12):953-8.
5. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000;137(1):68-72.
6. 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.
7. de Waal CG, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Walther FJ, NeoNed Study G, Group LNFS. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in The Netherlands in 2007. *PLoS One.* 2012;7(7):e41302.
8. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010;30(4):241-52.

9. Benitz WE. Learning to live with patency of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol.* 2011;31 Suppl 1:S42-8.
10. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(2):F80-2.
11. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 2012;101(3):247-51.
12. McNamara PJ, Jain A. Patent ductus arteriosus treatment in preterm infants-time to consider shunt volume? *J Perinatol.* 2013;33(3):248-9.
13. 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(6):F424-7.
14. Sehgal A, McNamara PJ. Does point-of-care functional echocardiography enhance cardiovascular care in the NICU? *J Perinatol.* 2008;28(11):729-35.
15. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr.* 2009;168(8):907-14.
16. Sehgal A, McNamara PJ. The ductus arteriosus: a refined approach! *Semin Perinatol.* 2012;36(2):105-13.
17. 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.

18. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):50-60.
19. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):114-22.
20. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, et al. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed.* 2013;26(9):1135-41.
21. 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 (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(10):1057-78.
22. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(12):1413-30.
23. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol.* 2001;6(1):49-61.



24. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001;138(1):92-100.
25. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
26. 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.
27. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
28. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics.* 1989;45(1):255-68.
29. Skelton R, Gill AB, Parsons JM. Reference ranges for cardiac dimensions and blood flow velocity in preterm infants. *Heart.* 1998;80(3):281-5.
30. Kozak-Barany A, Jokinen E, Saraste M, Tuominen J, Valimaki I. Development of left ventricular systolic and diastolic function in preterm infants during the first month of life: a prospective follow-up study. *J Pediatr.* 2001;139(4):539-45.
31. Evans N. Shunts in patients with respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1993;92(5):737; author reply 8.

32. 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.
33. 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.
34. Sehgal A, Menahem S. Interparametric correlation between echocardiographic markers in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1212-7.
35. Serwer GA, Armstrong BE, Anderson PA. Noninvasive detection of retrograde descending aortic flow in infants using continuous wave doppler ultrasonography. Implications for diagnosis of aortic run-off lesions. *J Pediatr.* 1980;97(3):394-400.
36. Serwer GA, Armstrong BE, Anderson PA. Continuous wave Doppler ultrasonographic quantitation of patent ductus arteriosus flow. *J Pediatr.* 1982;100(2):297-9.
37. Kupferschmid C, Lang D, Pohlandt F. Sensitivity, specificity and predictive value of clinical findings, m-mode echocardiography and continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1988;147(3):279-82.

38. 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.
39. 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;31(3):150-6.
40. El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology.* 2008;93(3):206-12.
41. Sehgal A, McNamara PJ. Coronary artery perfusion and myocardial performance after patent ductus arteriosus ligation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(6):1271-8.

Table 1: Patients demographics and outcomes for PDA diagnosis groups

	No PDA n=28	PDA n=117	p
Birth Weight(g) *	860(700-890)	838(760-970)	ns
Gest Age(weeks) *	25.4(25-25.8)	25.8(25.3-26.6)	ns
DOL Echo *	11(9-17)	11(9-14)	ns
Male <sup>†</sup>	13(46)	74(63)	ns
Antenatal steroids(some) <sup>†</sup>	23(82)	73(62)	ns
SNAP II Score *	12(5-21)	12(9-14)	ns
Death <sup>†</sup>	3(11)	15(13)	ns
BPD (36 weeks) <sup>†</sup>	8(29)	46(39)	ns
NEC(surgical) <sup>†</sup>	3(11)	9(8)	ns
<i>PDA (No treatment)</i> <sup>†</sup>	-	31(27)	-
<i>Pharmacological treatment</i> <sup>†</sup>	-	67(57)	-
<i>Ligation</i> <sup>†</sup>	-	19(16)	-
IVH 3-4 <sup>†</sup>	3(11)	30(26)	ns
ROP (Laser/Avastin) <sup>†</sup>	1(4)	4(3)	ns

\* Median(IQR) ; <sup>†</sup> n(%)

Table 2: Descending Aorta Diastolic Flow groups and PDA size distribution

	Not Reversed <sup>†</sup> 99(68)	Reversed <sup>†</sup> 46(32)	p
Gestational age(weeks) *	25.4(25-26)	26.4(25.3-27)	ns
Birth weight(g) *	830(740-880)	960(790-1020)	ns
No PDA <sup>†</sup>	28(100)	0(0)	<.001
PDA <1.5 mm <sup>†</sup>	19(86)	3(14)	<.001
≥1.5-<2.5 mm <sup>†</sup>	44(73)	16(27)	<.001
≥2.5 mm <sup>†</sup>	8(23)	27(77)	<.001

\* Median(IQR) ; <sup>†</sup> n(%)

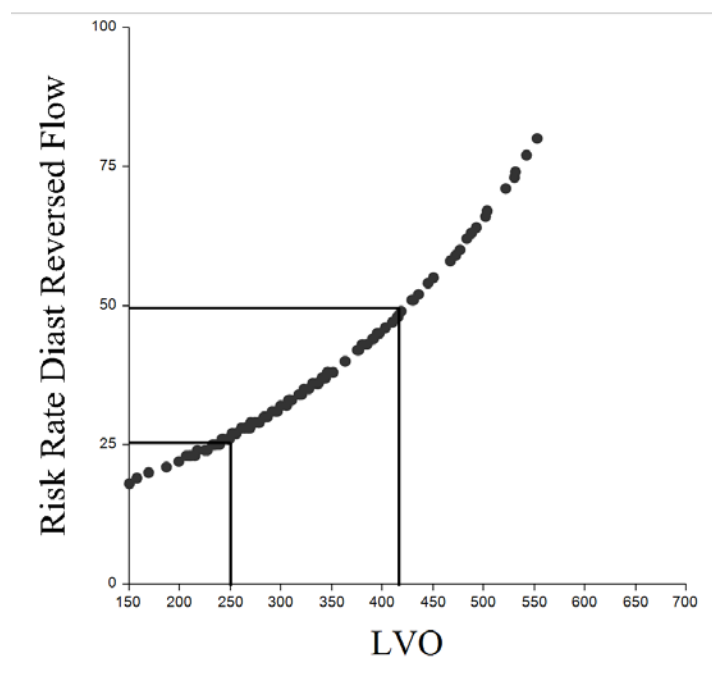
**Table 3:** Echocardiography Shunt Volume Markers according to PDA group

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
	<b>Control</b>	<b>Moderate Shunt Volume</b>	<b>High Shunt Volume</b>
	No PDA (n 28)	PDA, Flow Not Reversed (n 71)	PDA, Flow Reversed (n 46)
<b>Echo Weight(g)<sup>*</sup></b>	930(5)	890(3)	1000(4)
<b>Echo DOL<sup>*</sup></b>	13(1.3)	11.7(0.85) <sup>‡</sup>	15.3(1)
<b>Ductal Characteristics</b>			
<b>PDA size (mm)<sup>*</sup></b>	-	1.8 (0.07) <sup>‡</sup>	2.5(0.08)
<b>Trans ductal Syst V max(m/s)<sup>*</sup></b>	-	1.9(0.08)	2(0.09)
<b>Trans ductal Diast V max(m/s)<sup>*</sup></b>	-	0.9(0.07)	0.78(0.09)
<b>Left Heart Inflow</b>			
<b>Pulm vein S wave(m/s)<sup>*</sup></b>	0.38(0.01)	0.37(0.01)	0.4(0.02)
<b>Pulm vein D wave(m/s)<sup>*</sup></b>	0.32(0.02) <sup>‡</sup>	0.37(0.01) <sup>‡</sup>	0.47(0.01)
<b>Left Heart Pressure Loading</b>			
<b>Mitral E wave(m/s)<sup>*</sup></b>	0.5(0.03) <sup>†‡</sup>	0.6(0.02) <sup>‡</sup>	0.7(0.02)
<b>Mitral E/A ratio<sup>*</sup></b>	0.75(0.04) <sup>‡</sup>	0.81(0.02)	0.87(0.03)
<b>IVRT (msec)<sup>*</sup></b>	50(2) <sup>†‡</sup>	39.1(1.3) <sup>‡</sup>	33(1.6)
<b>Left Heart Volume Loading</b>			
<b>LA:Ao ratio<sup>*</sup></b>	1.5(0.08) <sup>‡</sup>	1.66(0.05) <sup>‡</sup>	1.93(0.06)
<b>LVEDD (cm)<sup>*</sup></b>	1.05(0.04) <sup>†‡</sup>	1.24(0.03) <sup>‡</sup>	1.50(0.03)
<b>Left Heart Outflow</b>			
<b>LVO (ml/kg/min)<sup>*</sup></b>	260(17) <sup>‡</sup>	307(11) <sup>‡</sup>	382(13)
<b>Systemic Hypoperfusion</b>			
<b>Celiac Diastolic Reversed<sup>†</sup></b>	0/24(0%) <sup>†‡</sup>	15/67(31%) <sup>‡</sup>	33/43(69%)

<sup>†</sup> <.05 against Group 2; <sup>‡</sup> <.05 against Group 3; <sup>\*</sup> Mean (SE); <sup>†</sup> n (%)

**Table 4:** Risk Rate of Reversed Diastolic Flow at Descending Aorta (Poisson Regression Analysis)

Poisson	RR(CI)	Pseudo $r^2$	$\beta$	p
<b>Markers of Left Heart Inflow</b>				
Pulm vein D unit/0.1	1.34(1.16-1.54)	0.1	0.29	<.05
<b>Left Heart Pressure Loading</b>				
Mitral E unit/0.1	1.2(1.07-1.35)	0.07	0.18	<.05
Mitral E/A unit/0.2	1.08(0.97-1.2)	0.01	0.08	0.13
IVRT unit/5	0.85(0.75-0.95)	0.06	-0.16	<.05
<b>Left Heart Volume Loading</b>				
LA:Ao unit/0.2	1.16(1.05-1.27)	0.06	0.14	<.05
LVEDD unit/0.2	1.49(1.28-1.7)	0.17	0.4	<.05
<b>Left Heart Outflow</b>				
LVO unit/50	1.19(1.1-1.31)	0.09	0.18	<.05
<b>Ductal Diameter</b>				
PDA size /0.5	1.59(1.34-1.87)	0.2	0.46	<.05
<b>Systemic Hypoperfusion</b>				
Celiac Diast (abnormal)	4.26(2.44-7.44)	0.24	1.45	<.05

**Figure 1:** Scatter plot used to define LVO cutoff values**Table 5:** Cutoff points for shunt volume intensity levels

	<b>Mild</b>	<b>Moderate</b>	<b>Severe</b>
<b>Desc Aorta Diast Flow Reversal Risk Rate</b>	<b>&lt;25%</b>	<b>≥25-50%</b>	<b>≥50%</b>
Mitral E wave (m/s)	<0.45	0.45-0.8	>0.8
IVRT (msec)	>50	≤50-30	≤30
Pulm vein D (m/s)	<0.3	≥0.3-0.5	≥0.5
LA:Ao ratio	<1.3	≥1.3-2.2	≥2.2
LVEDD (cm)	<1.2	≥1.2-1.5	≥1.5
LVO (ml/kg/min)	<250	≥250-430	≥430
PDA diameter (mm)	<1.8	≥1.8-2.5	≥2.5
Celiac Artery Diastolic flow reversal	No	No	Yes

## Capítulo 4

### Considerações Finais:

- 1) A definição ecocardiográfica de um PCA hemodinamicamente significativo ainda não está bem estabelecida. As alterações clínicas associadas ao PCA provavelmente são determinadas pelo volume do fluxo transductal e pela capacidade de adaptação ao hiperfluxo pulmonar e ao hipofluxo sistêmico.
- 2) Os estudos realizados até o momento não levaram em consideração o volume do fluxo transductal na seleção dos pacientes, e em geral utilizaram apenas 1 parâmetro ecocardiográfico isolado para definir a população de estudo. A falta de critérios ecocardiográficos abrangentes e bem estabelecidos para seleção da população estudada talvez tenha contribuído a ausência de benefício do tratamento nos estudos publicados até o momento.
- 3) No artigo número 1 demonstramos que o diâmetro do canal arterial é a forma de definição do tamanho do canal arterial que melhor se associa aos marcadores ecocardiográficos de hiperfluxo pulmonar e hipofluxo sistêmico. Portanto, esta deve ser a forma de definição do tamanho do canal arterial a ser utilizada em uma avaliação ecocardiográfica abrangente do PCA.
- 4) Recentemente, a presença de fluxo diastólico reverso na aorta descendente foi apontada como o marcador ecocardiográfico com a melhor correlação com o volume do fluxo transductal aumentado.
- 5) No artigo número 2 demonstramos, utilizando análise univariada, que existe uma correlação entre fraca a satisfatória de cada um dos marcadores ecocardiográficos do volume do fluxo transductal e a presença de fluxo diastólico reverso na aorta descendente.



- 6) Utilizando a taxa de risco de haver um fluxo diastólico reverso na aorta descendente definimos categorias de valores para cada marcador de hiperfluxo pulmonar e hipofluxo sistêmico. Em teoria as faixas de valores estabelecidas refletem a intensidade do volume de fluxo pelo canal arterial.
- 7) O estudo da associação entre a intensidade do volume de fluxo, baseada nos critérios ecocardiográficos definidos no artigo 2, seja utilizando marcadores isoladamente ou como um escore composto, e os desfechos neonatais deverá ser realizado de forma prospectiva. Esta etapa é fundamental na definição dos pacientes que podem vir a se beneficiar das opções terapêuticas existentes para o fechamento do canal arterial patente.