

# Avaliação tomográfica pulmonar tardia em prematuros com displasia broncopulmonar e persistência de canal arterial

*Late pulmonary tomography assessment in premature infants with bronchopulmonary dysplasia submitted to patent ductus arteriosus management*

Lilian BEANI<sup>1</sup>, Airton Camacho MOSCARDINI<sup>2</sup>, Antonio Soares SOUZA<sup>3</sup>, Arthur Soares SOUZA JR<sup>4</sup>, Adriana Érica YAMAMOTO<sup>5</sup>, Ulisses Alexandre CROTI<sup>6</sup>, Domingo Marcolino BRAILE<sup>7</sup>

RBCCV 44205-921

## Resumo

**Objetivo:** Avaliação tomográfica do parênquima pulmonar de crianças nascidas prematuras de muito baixo peso, com persistência do canal arterial submetidas a tratamento clínico ou cirúrgico e que apresentaram displasia broncopulmonar.

**Métodos:** Entre dezembro de 2006 e janeiro de 2007, 14 crianças foram submetidas à tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), que nasceram prematuras, peso inferior a 1500 gramas, com displasia broncopulmonar (DBP) e persistência do canal arterial (PCA), os quais necessitaram tratamento para oclusão do canal, sendo divididos em dois grupos: A - clínico (n = 6) e B - cirúrgico (n = 8). Nove pacientes eram do sexo masculino e cinco, do feminino, com idade média de 36,5±4,3 meses. As TCAR foram analisadas por dois observadores independentes e as lesões quantificadas em cada paciente. Para análises estatísticas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney e considerados significantes valores de p<0,05.

**Resultados:** No grupo A, o achado mais freqüente foi vidro fosco multifocal. No grupo B, as lesões tipo vidro fosco multifocal, atelectasia e áreas de redução da atenuação e dos vasos foram preponderantes (62,5%). Houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, com maiores médias nos tempos de intubação, utilização de oxigênio e de internação no grupo B. Porém, quanto ao número de lesões encontradas na TCAR, não houve diferença estatisticamente significante (p=0,0787).

**Conclusão:** A TCAR empregada tardiamente demonstrou não haver diferença significativa entre o tratamento clínico ou cirúrgico visando ocluir o canal arterial nas lesões do parênquima pulmonar dos recém-nascidos prematuros com PCA que desenvolveram displasia broncopulmonar.

**Descritores:** Tomografia. Persistência do conduto arterioso. Displasia broncopulmonar.

1. Pediatra, responsável pela unidade de terapia semi-intensiva neonatal do Hospital de Base (FUNFARME)
2. Cardiologista pediátrico.
3. Radiologista pediátrico, Chefe do Departamento de Imagem da FAMERP.
4. Radiologista, Diretor médico do Ultra-X Diagnóstico por Imagem de São José do Rio Preto.
5. Anestesiista.
6. Cirurgião cardiovascular pediátrico.
7. Cirurgião cardiovascular - Coordenador pós-graduação da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp). Editor da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular.

Trabalho realizado no Hospital de Base - Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME), Pós-graduação da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) e Ultra-X Diagnóstico por Imagem de São José do Rio Preto, SP.

Endereço para correspondência:

Lilian Beani - Clínica Infantil - Rua Francisco Gigliotti, 447 - Bairro Santa Cândida - São José do Rio Preto - SP - CEP: 15091-280.

Tel: (17) 3229-2100.

E-mail: lilianbeani@uol.com.br

Artigo recebido em 23 de agosto de 2007

Artigo aprovado em 3 de dezembro de 2007

#### Abstract

**Objective:** To assess through high-resolution computed tomography the pulmonary parenchyma of children prematurely born with both very low birth weight and patent ductus arteriosus submitted to medical or surgical treatment that developed bronchopulmonary dysplasia.

**Methods:** Between December 2006 and January 2007, 14 children prematurely born with a weight less than 1500g with bronchopulmonary dysplasia (BPD) and patent ductus arteriosus (PDA) were submitted to high-resolution computed tomography (HRCT). All of them underwent surgical closure of the canal divided into two groups: A - medical (n=6) and B - surgical (n=8). The pool of patients comprised 9 baby boys and 5 girls who were 36.5±4.3 month-old. The HRCT were analyzed by two independent observers and quantified in each patient. The statistical analyses were assessed using the Mann-Whitney test, and p<0.05 was considered statistically significant.

**Results:** Three patients presented normal tomographies, being two of A group and one of B. In A, the most frequent finding was multifocal ground-glass opacity. In B, multifocal ground-glass opacity, atelectasis, and low attenuation areas with relatively decreased number and caliber of vessels were prevalent (62.5%). There was a statistically significant difference between both groups, with B having higher averages in the intubation times, use of oxygen, and admission. However, as to the number of injuries found on HRCT there was no statistically significant difference (p=0.0787).

**Conclusion:** The lately use of HRCT have shown no significant difference between both medical and surgical treatment aiming at to occlude the PDA in pulmonary parenchyma injuries of premature with PDA that developed bronchopulmonary dysplasia.

**Descriptors:** Tomography. Patent ductus arteriosus. Bronchopulmonary dysplasia.

## INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar é uma doença multifatorial com etiologia ainda não totalmente estabelecida, resultante do sinergismo de fatores de agressão ao tecido pulmonar imaturo, como ventilação mecânica, oxigenioterapia, infecção, PCA, prematuridade, nutrição e genética. Desenvolve-se a partir da lesão aguda, em pulmão imaturo, que resulta em interrupção do processo normal do desenvolvimento pulmonar, com comprometimento do crescimento alveolar e vascular, seguido de processo anormal de reparação, culminando em uma doença pulmonar crônica [1].

O método básico de avaliação pulmonar ainda é a radiografia de tórax, porém apresenta baixa sensibilidade para algumas lesões quando comparada à tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), a qual pode demonstrar discretas anormalidades como linhas septais, faveolamento, bandas parenquimatosas e opacidade em vidro fosco, entre outras [2,3]. A opacidade em vidro fosco, por exemplo, é o aumento da atenuação pulmonar, com possibilidade de identificar os contornos dos vasos e estruturas brônquicas no interior da área pulmonar, indicando área acometida por um processo patológico, o qual determinou a redução da aeração dos espaços aeríferos [4].

O recém-nascido prematuro de muito baixo peso (RNMBP), ou seja, com peso de nascimento inferior a 1500 gramas, em até 80% das vezes pode apresentar persistência do canal arterial (PCA), sendo isto inversamente proporcional à idade gestacional e peso ao nascer [5]. Tais crianças frequentemente necessitam tratamento para oclusão do canal arterial, já que este ocasiona aumento do

fluxo sanguíneo pulmonar e edema intersticial com diminuição da complacência pulmonar, além do aumento da resistência de via aérea, podendo ocorrer aumento no tempo de ventilação mecânica e risco de displasia broncopulmonar (DBP) [6].

O tratamento para oclusão do canal pode ser realizado clinicamente com inibidores de prostaglandina, com falhas em até 40% dos pacientes, ou cirurgicamente por ligadura direta do canal arterial. Tais condutas são individualizadas, não havendo consenso a respeito da superioridade de uma ou outra, fato que pode influir diretamente no tempo de internação e prognóstico da criança quanto às lesões pulmonares [7].

Desta forma, idealizamos avaliar tardiamente com tomografia computadorizada de alta resolução o parênquima pulmonar de RNMBP com persistência do canal arterial, submetidos a tratamento clínico ou cirúrgico visando ocluir o canal e que apresentaram displasia broncopulmonar.

## MÉTODOS

No período entre dezembro 2006 e janeiro de 2007, 14 crianças com idade média de 36,5±4,3 meses foram submetidas a TCAR para estudo do parênquima pulmonar. Nove (64,3%) pacientes eram do sexo masculino e 5 (35,7%), do feminino. O peso de nascimento teve média de 939,6±288,4 gramas.

Foram incluídas crianças nascidas prematuras, idade gestacional menor que 29 semanas e com muito baixo peso (inferior a 1500 gramas), que desenvolveram displasia broncopulmonar e necessitaram tratamento para oclusão do canal arterial há mais de um ano. Foram divididos em

dois grupos: A - clínico (n = 6), tratadas exclusivamente com inibidores de prostaglandina; B - cirúrgico (n = 8), quando houve falha no tratamento com inibidores de prostaglandina e necessidade de encaminhamento para ligadura cirúrgica ou tratadas exclusivamente com ligadura cirúrgica.

No grupo A, o peso ao nascer teve mediana de 1055 gramas, com variação de 815 a 1400 e, no grupo B, foi de 840 gramas, variando de 480 a 1380.

Nesse estudo retrospectivo, os dados clínicos foram obtidos exclusivamente pela análise dos prontuários, verificou-se sexo, idade, peso ao nascer, tempos de ventilação mecânica (VM), uso de oxigênio e de internação.

A Tabela 1 apresenta os tempos de intubação, de oxigênio e de internação. Pode-se observar que os valores médios e medianos se aproximam, revelando a pouca influência dos casos de pacientes com valores atípicos ou discrepantes.

Tabela 1. Dados descritivos das variáveis quantitativas relativas ao grupo total

Variável (dias)	n	Média ± desvio padrão	Mediana	extremos
Tempo de intubação	14	34±18,4	35	3 - 64
Tempo de oxigênio	14	77±24,5	71,5	50 - 123
Tempo de internação	14	83,8±24,7	79,5	52 - 126

n- número de pacientes

Ambulatorialmente, os exames foram realizados na clínica radiológica Ultra-X Diagnóstico por Imagem de São José do Rio Preto, utilizando-se o aparelho da marca GE® (*General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI*), modelo *lightspeed*, multicortes, o qual permitiu obtenção de 16 imagens por segundo, com intervalos entre cortes de 0,65cm. Todos os pacientes foram sedados com administração de propofol, na dose de 2,0mg/kg, em veia periférica, monitorizados com oxímetro de pulso, pressão arterial média não invasiva e assistidos durante o exame por anestesista, pediatra e enfermeira. Não houve queda da saturação e depressão respiratória, portanto, sem necessidade de intubação orotraqueal. A sedação foi revertida espontaneamente após suspensão do medicamento e os pacientes receberam alta após 6 horas.

As lesões pulmonares obtidas na TCAR foram descritas de acordo com o Consenso Brasileiro sobre terminologia dos descritores de tomografia de tórax, observando-se áreas de redução de atenuação e dos vasos, atelectasias, bandas parenquimatosas, bolhas, consolidação subsegmentar multifocal, nódulos pequenos aleatórios, vidro fosco focal, vidro fosco multifocal [8].

As análises das lesões pulmonares foram realizadas por dois radiologistas torácicos experientes, de forma

independente, sendo que os casos discordantes foram resolvidos por consenso *a posteriori*.

O número de lesões encontradas na TCAR foi quantificado em cada paciente, ou seja, para cada paciente foi somado o número de lesões independente do grau encontrado. Para análises estatísticas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney em relação ao número de lesões encontradas na TCAR e considerados significantes valores de  $p < 0,05$ .

O consentimento pós-informado foi obtido do responsável legal pela criança antes da inclusão no estudo e o mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, protocolo número 3727/2006.

## RESULTADOS

No grupo total, a mediana encontrada na TCAR por paciente foi de sete lesões. Três pacientes apresentaram tomografias normais, sendo dois do grupo A e um do B.

No grupo A, o achado mais freqüente foi vidro fosco multifocal em três pacientes. Não foram encontradas atelectasias. A Figura 1 ilustra os achados tomográficos deste grupo.

No grupo B, as lesões tipos vidro fosco multifocal, atelectasia e áreas de redução da atenuação e dos vasos foram preponderantes em cinco (62,5%) pacientes, dois (25,0%) apresentaram bandas parenquimatosas, consolidação subsegmentar multifocal e vidro fosco focal e um (12,5%) apresentou bolhas.

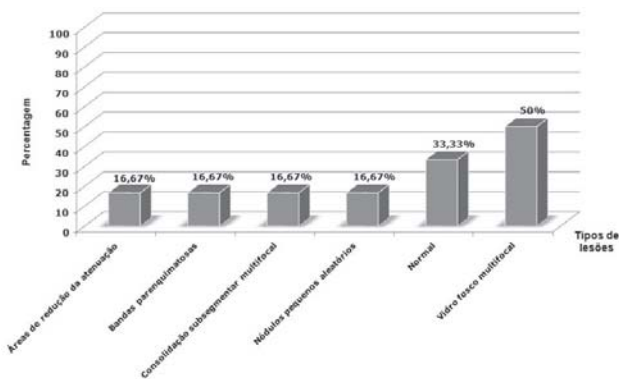


Fig. 1 - Porcentagem dos achados tomográficos nos pacientes tratados clinicamente para oclusão do canal arterial (grupo A)

A Figura 2 demonstra os achados tomográficos do grupo B nos pacientes que evoluíram com falha no tratamento clínico e foram submetidos posteriormente ao tratamento cirúrgico e nos submetidos a tratamento exclusivamente cirúrgico.

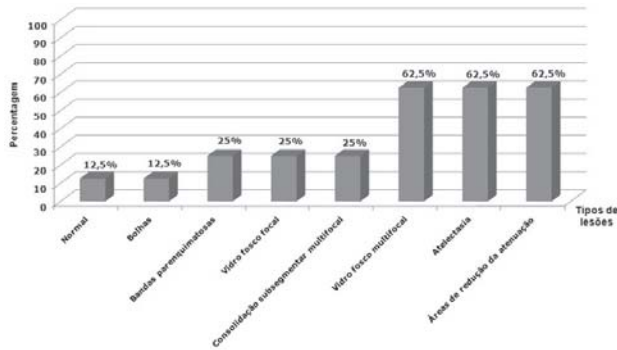


Fig. 2 - Porcentagem dos achados tomográficos nos pacientes tratados cirurgicamente para oclusão do canal arterial (grupo B)

As lesões mais freqüentemente encontradas nos dois grupos foram vidro fosco multifocal, atelectasia e áreas de redução da atenuação e dos vasos, como exemplificadas nas Figuras 3 a 5.

Comparando os resultados estatísticos com aplicação do teste de Mann-Whitney, dos pacientes que receberam exclusivamente tratamento medicamentoso (grupo A) com aqueles que em algum momento foram submetidos ao tratamento cirúrgico (grupo B), temos subsídios para avaliar as evidências acerca da significância estatística da diferença entre as medianas obtidas para as variáveis tempos de intubação, de utilização de oxigênio e internação, que se mostraram estatisticamente significantes, como demonstrado na Tabela 2.

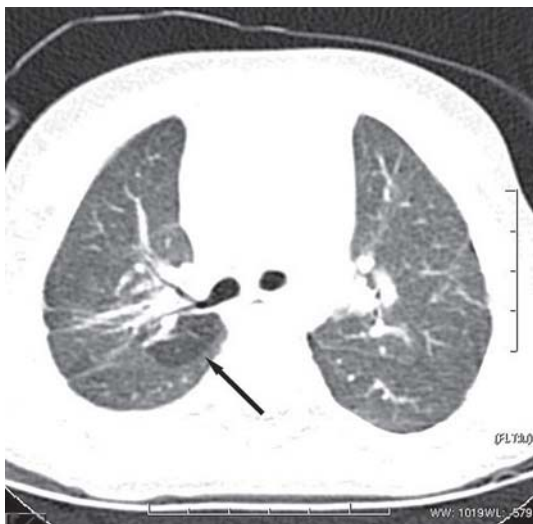


Fig. 3 - M.N.R., sexo feminino, 2 anos e 9 meses de idade e peso de nascimento de 640 gramas. Imagem obtida na altura dos brônquios principais, lesão hipoatenuante subsegmentar de contornos bem definidos, com aspecto de área de redução da atenuação e dos vasos, no segmento superior do lobo inferior direito (seta)

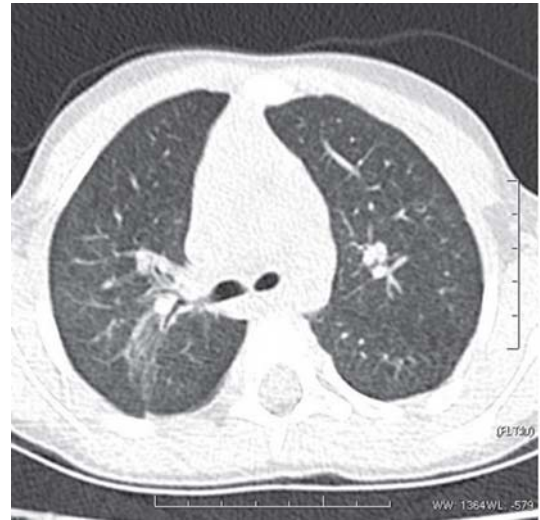


Fig. 4 - R.A.M., sexo masculino, 4 anos e 9 meses de idade e peso de nascimento de 980 gramas. Imagem obtida no campo pulmonar superior com janela para parênquima pulmonar. Presença de opacidade em vidro fosco multifocal no lobo superior direito

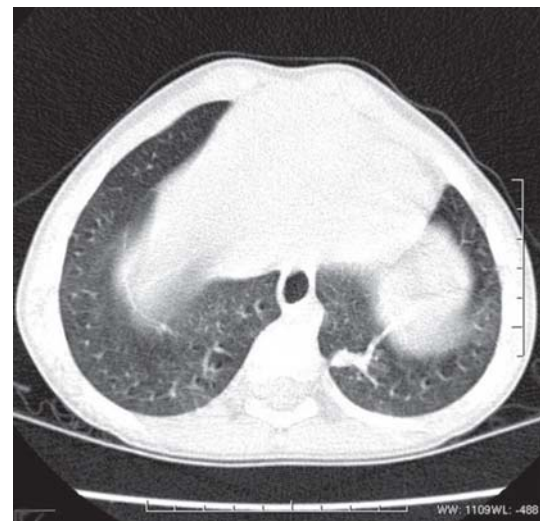


Fig. 5 - Paciente E.R.S., caso 2, sexo masculino, 3 anos de idade e peso de nascimento de 480 gramas. Imagem obtida das bases pulmonares, lesão hipoatenuante em faixa no segmento superior do lobo inferior esquerdo, com aspecto de atelectasia subsegmentar

Esses achados sugeriram que pacientes submetidos à cirurgia para fechamento do canal (grupo B) tiveram maiores médias nos tempos de intubação, de utilização de oxigênio e de internação.

No gráfico de dispersão (Figura 6), correlacionando o número de lesões e o tipo de tratamento empregado entre os pacientes cirúrgicos (grupo B) e clínicos (grupo A), observa-se maior número de lesões nos operados, sem diferença estatística ( $p=0,0787$ ).



Tabela 2. Resultados relativos à comparação dos Grupos de tipo de tratamento clínico (Grupo A) e tratados com cirurgia para fechamento do ducto arterial (Grupo B). Valores medianos, extremos e valor p relativo ao teste de Mann-Whitney.

Variável	Grupo A (n=6)			Grupos B (n=8)			Valor p
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	
Tempo de internação (dias)	52	68,5	85	58	99	126	0,033*
Tempo de intubação (dias)	3	23,5	36	23	46,5	64	0,028*
Tempo de oxigênio (dias)	50	56,5	84	53	92,5	123	0,023*

n- número de pacientes; \* p significante

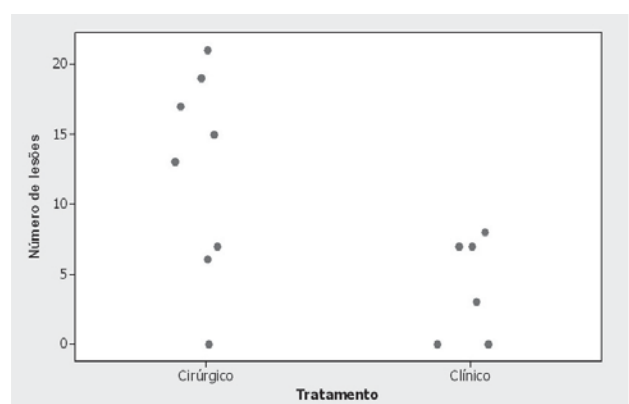


Fig. 6 - Gráfico de dispersão dos valores individuais relativos ao número de lesões conforme o tratamento cirúrgico (grupo B) e clínico (grupo A) para fechamento do ducto arterial

## DISCUSSÃO

Com o avanço da assistência neonatal, a sobrevivência, a PCA e a DBP aumentaram significativamente nos recém-nascidos prematuros. Naqueles de muito baixo peso, as conseqüências foram maiores, influenciando no desenvolvimento cognitivo e função pulmonar [9].

Vários fatores podem agredir o pulmão imaturo e desenvolver DBP, como os tempos de intubação, de exposição ao oxigênio, infecção e presença de PCA [10]. Como observamos na Tabela 1, o tempo médio de intubação foi  $34 \pm 18,4$  dias e de uso de oxigênio  $77 \pm 24,5$  dias, confirmando a gravidade do insulto pulmonar que os pacientes prematuros receberam no período neonatal.

O fechamento da PCA, com repercussão hemodinâmica, em prematuros deve ser realizado o mais precocemente possível, seja por intervenção clínica ou cirúrgica, para tentar diminuir as morbidades. Embora estudo multicêntrico não indique qual das duas terapêuticas deve ser a de primeira escolha nos neonatos [10], Méier et al. [11] mostraram que os prematuros com síndrome de angústia respiratória, os quais receberam prostaglandina, quando operados por falha deste tratamento, tiveram pior evolução que os submetidos à operação como primeira escolha.

O tratamento clínico é realizado com a administração oral de inibidores da síntese da prostaglandina, entre os quais a indometacina, e mais recentemente ibuprofeno, além de medidas de suporte como restrição hídrica e uso de diuréticos [12,13].

A indometacina é a droga de escolha na maioria dos centros de neonatologia e foi utilizada nos nossos pacientes. O efeito constritor da terapia com indometacina combinado com restrição hídrica e terapia com diuréticos podem explicar o desenvolvimento de isquemia intestinal e disfunção de órgãos [7]. Outras complicações observadas são tendência a sangramento por disfunção plaquetária, enterocolite necrosante, disfunção renal com diminuição da diurese, resultando em sobrecarga de fluídos com diminuição da complacência pulmonar e aumento do tempo de suporte ventilatório e disfunção cardíaca transitória [5,12,14,15]. Tal fato justificou o encaminhamento de três crianças diretamente para tratamento cirúrgico, pois uma apresentava hemorragia intracraniana e duas, creatinina sérica aumentada.

Em estudo realizado em 21 prematuros com PCA, foi observado o fechamento com indometacina em 19 (90,4%) e reabertura em seis (31,5%) [14]. Esses dados não são compatíveis com a nossa amostra, dos 11 (78,6%) que foram submetidos ao tratamento com indometacina, cinco (45,4%) apresentaram reabertura do canal, o que pode ser explicado pela associação da PCA com infecção. Esta não foi uma variável estudada, porém todos os pacientes desenvolveram infecção e necessitaram uso de antibióticos durante a internação. Corroborando, em outro estudo comparando prematuros com e sem infecção, os autores observaram taxa significativamente mais alta de fracasso com a indometacina, 68% nas crianças infectadas e 17% nas sem infecção, independentemente do peso ao nascer, idade, indometacina usada (via oral ou intravenosa) e volume administrado [9].

A taxa de reabertura do canal arterial com tratamento clínico é alta nos prematuros com menos de 1000 gramas e menor naqueles acima de 1500g. O êxito do fechamento do canal está mais relacionado com o peso ao nascer e idade gestacional do que com o pico de concentração plasmática

da indometacina [13,15]. No nosso grupo cirúrgico, a mediana de peso ao nascer foi de 840 gramas e, no clínico, de 1055 gramas, confirmando que os prematuros com menos de 1000 gramas têm maior chance de falha ao tratamento clínico.

A ligadura cirúrgica é normalmente reservada para PCA refratário ao tratamento clínico ou na impossibilidade deste procedimento. Por apresentar baixa morbidade, tem sido proposto como tratamento primário de PCA em alguns centros, pela sua eficácia mais alta e baixa morbimortalidade [14]. Contudo, há controvérsias nessa conduta, sendo que recente estudo relatou que a ligadura cirúrgica da PCA é amplamente praticada em prematuros, apesar da inexistência de evidência clara de melhor resultado em relação ao tratamento clínico [13].

Em estudo randomizado comparando tratamento cirúrgico e clínico com indometacina em prematuros com menos de 1750 gramas, não houve diferença significativa em dias de internação, lesões pulmonares, enterocolite necrosante e hemorragia intracraniana [13]. Embora nosso estudo não tenha sido nos mesmos moldes, não encontramos diferenças significantes no número de lesões pulmonares entre os tipos de tratamento, mas no grupo cirúrgico foram encontradas diferenças nas médias dos tempos de intubação, uso oxigênio e internação. Isto pode ser explicado porque o tratamento com indometacina previamente sem sucesso pode ter atrasado a intervenção cirúrgica e influenciado as morbidades. Além disso, o paciente que foi submetido a tratamento cirúrgico direto apresentava alguma contra-indicação ao tratamento clínico, o que pode ter selecionado os pacientes mais graves para esse grupo.

A TCAR permite avaliação ainda mais detalhada do parênquima pulmonar, analisando a distribuição de alterações morfofuncionais ao longo dos brônquios, trajetos linfáticos e dentro do lóbulo secundário [16]. Seu uso ainda é limitado, apesar da alta sensibilidade e especificidade em comparação à radiografia de tórax, pois a dose de radiação é mais alta e seu custo elevado.

Estudo realizado em 62 RNMBP, próximos a sua alta hospitalar, mostraram que a maioria das crianças apresentam mais de uma alteração na TCAR, descritas como opacidade em vidro fosco, bandas parenquimatosas, atelectasia e bolhas [17], as quais são muito próximas ao encontrado em nosso estudo, já que áreas de redução de atenuação, bandas parenquimatosas, consolidação segmentar multifocal e vidro fosco focal e multifocal estiveram presentes tanto nas crianças tratadas clinicamente quanto cirurgicamente.

A atelectasia, complicação algumas vezes decorrente do tratamento cirúrgico, chamou a atenção, ainda que não estatisticamente significativa, pelo fato que foram encontradas somente nos pacientes submetidos a

tratamento cirúrgico, sugerindo que talvez a agressão cirúrgica possa permitir esta seqüela tardia em alguns pacientes e que estudos futuros neste sentido precisam ser desenvolvidos.

Por outro lado, dos três pacientes que tiveram TCAR normal, dois foram tratados clinicamente e um exclusivamente com cirurgia, sugerindo que independentemente da forma de tratamento, para se evitar seqüelas pulmonares tardias, provavelmente, o mais importante seja a mais precoce oclusão do canal.

É importante ressaltar que o objetivo do nosso estudo foi verificar as lesões pulmonares e correlacioná-las com o tipo de tratamento para a oclusão do canal arterial. Nos critérios de inclusão, não havia avaliação de sinais e sintomas respiratórios, de tal forma que não houve correlação entre a imagem radiológica e a clínica. Porém, de maneira informal, foi observado que as crianças tratadas cirurgicamente, por serem de maior gravidade e na maioria das vezes terem sido submetidas a tratamento clínico previamente, apresentaram maior número de infecções pulmonares e, conseqüentemente, maior número de internações hospitalares, fato que nos chamou atenção e que poderá ser objeto de outro estudo.

## CONCLUSÃO

A tomografia computadorizada de alta resolução empregada tardiamente demonstrou não haver diferença significativa entre o tratamento clínico ou cirúrgico visando ocluir o canal arterial nas lesões do parênquima pulmonar dos recém-nascidos prematuros com PCA que evoluíram para displasia broncopulmonar.

## REFERÊNCIAS

1. Monte LFV, Silva Filho LVF, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *J Pediatr*. 2005;81(2):99-110.
2. Azevedo ABC, Guimarães SMM, Tavares Jr WC, Calderato D, Leão Filho M, Ferreira CS, et al. Avaliação da tomografia de alta resolução versus radiografia de tórax na doença intersticial pulmonar na esclerose sistêmica. *Radiol Bras*. 2005;38(2):95-9.
3. Pereira-Silva JL, Kavakama J, Terra Filho M, Porto NS, Souza Jr AS, Marchiori E, et al. Brazilian Consensus on terminology used to describe computed tomography of the chest. *J Bras Pneumol*. 2005;31(2):149-56.
4. Santos MLO, Marchiori E, Vianna AD, Souza Jr AS, Moraes HP. Opacidades em vidro fosco nas doenças pulmonares difusas: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiol Bras*. 2003;36(6):329-38.

5. Ellison R, Peckham G, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, Dooley KJ, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1983;71(3):364-72.
6. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(2):146-51.
7. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2005. Chichester, UK:Jon Wiley & Sons;2005.
8. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Perritt R, Poole WK, Tyson JE, et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;113(4):781-9.
9. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996;128(4):470-8.
10. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3,2005. Chichester, UK:John Wiley & Sons;2005.
11. Méier MA, Jazbik WC, Jazbik JH, Oliveira JC, Aldrovando J, Silva JC, et al. Manuseio do canal arterial patente no prematuro com síndrome de angústia respiratória: ligadura ou indometacina? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1989;4(1):9-20.
12. Flores M. Ibuprofen: alternative treatment for patent ductus arteriosus. *Neonatal Netw*. 2003;22(2):27-31.
13. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(3):F235-9.
14. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003951.
15. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003481.
16. Rossi UG, Owens CM. The radiology of chronic lung disease in children. *Arch Dis Child*. 2005;90(6):601-7.
17. Mello RR, Dutra MV, Ramos RJ, Daltro P, Boechat M, Lopes JMA. Lung mechanics and high-resolution computed tomography of the chest in very low birth weight premature infants. *São Paulo Med J*. 2003;121(4):167-72.