

SIGNIFICADO CLÍNICO DO SEGMENTO N-TERMINAL DO PRÓ PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B PLASMÁTICO Na Doença das Membranas Hialinas do Recém-Nascido de Pré-Termo

Gustavo ROCHA, Fátima CLEMENTE, Teresa RODRIGUES, Hercília GUIMARÃES

RESUMO

Introdução: O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é produzido pelos miócitos cardíacos em situações de sobrecarga de volume e pressão. Recentemente, tornou-se possível o doseamento do segmento N-terminal da pró-hormona (NT-pró-BNP).

Objectivos: (1) Determinar os valores de NT-pró-BNP plasmático no recém-nascido de pré-termo sem cardiopatia congénita; (2) determinar a relação entre a severidade da doença das membranas hialinas e os níveis plasmáticos de NT-pró-BNP.

Métodos: doseamento do NT-pró-BNP plasmático em recém-nascidos de pré-termo (< 34 semanas de gestação) às 24 horas e nos dias sete e 21 de vida. Foram comparados os valores de NT-pró-BNP entre os recém-nascidos com e sem doença das membranas hialinas. **Resultados:** 45 recém-nascidos, 25/20 (F/M), idade gestacional 30 (25-33) semanas, peso ao nascimento 1290 (500-2220) g. Vinte e um (47%) recém-nascidos desenvolveram doença das membranas hialinas: ligeira = 7; moderada = 10; severa = 4. A análise comparativa revelou um aumento significativo no NT-pró-BNP plasmático às 24 horas ($p = 0.001$) e no dia sete ($p = 0.015$) nos doentes com doença das membranas hialinas. Os níveis plasmáticos de NT-pró-BNP às 24 horas de vida foram significativamente mais elevados nos doentes com doença severa que nos doentes com doença ligeira ($p < 0.001$) ou moderada ($p < 0.002$), após ajuste para peso ao nascimento e idade gestacional.

Conclusões: os valores plasmáticos de NT-pró-BNP apresentam relação directa com o grau de severidade da doença das membranas hialinas, sugerindo uma estreita relação com as alterações hemodinâmicas pulmonares associadas.

SUMMARY

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PLASMA N-TERMINAL PRO-B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF THE PRETERM NEONATE

Background: Plasma brain-type natriuretic peptide (BNP) is secreted by cardiac myocytes in response to pressure or volume overload. Recently, an assay to measure the N-terminal segment of the pro-hormone (NT-pro-BNP) was developed.

Aims: (1) To determine the plasma levels of NT-pro-BNP in premature neonates without congenital heart disease; (2) to determine the relationship between the severity of respiratory distress syndrome (RDS) and plasma levels of NT-pro-BNP.

G.R., F.C., H.G.: Serviço de Neonatologia. Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança. Hospital São João/ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto
T.R.: Serviço de Obstetrícia e Ginecologia e Departamento de Epidemiologia. Unidade Autónoma de Gestão da Mulher e da Criança. Hospital São João/ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto

© 2009 CELOM

Methods: Plasma levels of NT-pro-BNP were measured in premature neonates (< 34 wks gestation) at 24 hours, and days 7 and 21 of life. Levels of NT-pro-BNP were compared between neonates with and without RDS.

Results: 45 neonates, 25/20 (F/M), gestational age 30 (25-33) weeks, birthweight 1290 (500-2220) g. RDS occurred in 21 (47%) neonates: RDS I (mild) = 7; RDS II (moderate) = 10; RDS III (severe) = 4. Comparative analysis revealed a significant increase in plasma level of NT pro-BNP at 24 hours ($p = 0,001$) and day 7 ($p = 0,015$) of life in patients with RDS. Plasmatic levels of NT-pro-BNP at 24 hours of age were significantly increased in patients with severe RDS than in patients with mild ($p < 0,001$) or moderate RDS ($p < 0,002$), after adjustment for gestational age and birthweight.

Conclusions: plasma levels of NT-pro-BNP are directly related to increasing severity of RDS in neonates, suggesting a close relation to the functional impairment of pulmonary haemodynamical changes.

INTRODUÇÃO

O peptídeo natriurético tipo B (*brain natriuretic peptide*, BNP) é uma hormona produzida pelos miócitos cardíacos em situações de sobrecarga de volume e pressão, causando diurese, natriurese e vasodilatação, bem como inibição do sistema renina-aldosterona e da actividade simpática^{1,2}. Nos últimos anos, o BNP plasmático tem sido utilizado como um marcador sensível de disfunção sistólica e diastólica, sintomática e assintomática do miocárdio, no adulto e na criança, incluindo situações associadas a hipertensão pulmonar³⁻⁵. Deste modo é útil na avaliação da resposta à terapêutica e o nível plasmático tem correlação com o prognóstico⁶⁻⁸.

Mais recentemente, tornou-se possível o doseamento do segmento N-terminal da pró-hormona (NT-pró-BNP)⁹. Este peptídeo é segregado na circulação juntamente com o BNP, tem maior semi-vida, é mais fácil de dosear e parece ter o mesmo valor como marcador de diagnóstico e prognóstico^{10,11}.

A literatura é escassa em estudos acerca do valor do BNP e NT-pró-BNP no recém-nascido, sobretudo no de pré-termo. Alguns estudos mostraram elevação dos peptídeos natriuréticos durante a transição da circulação fetal para a neonatal, nos primeiros dias de vida^{12,13}. No recém-nascido de pré-termo o valor do BNP plasmático aumenta com o fluxo sanguíneo através do canal arterial patente^{11,12}. Alguns estudos mostraram correlação entre os valores plasmáticos de BNP e NT-pró-BNP e o grau de *shunt* esquerdo-direito em várias cardiopatias congénitas¹³ e a sua utilidade no seguimento de crianças com cardiopatia congénita^{14,15}.

A doença das membranas hialinas, patologia pulmonar aguda mais frequente no recém-nascido de pré-termo, associa-se a hipertensão pulmonar, sendo frequente en-

contrar valores elevados de pressão na artéria pulmonar durante a primeira semana de vida e, nalguns casos, por períodos mais prolongados¹⁶. Nos casos mais severos, frequentemente fatais, a pressão na artéria pulmonar permanece próxima da pressão arterial sistémica e, durante a sístole, pode mesmo ser superior a esta¹⁶.

Este estudo tem por objectivos: (1) determinação seriada do valor plasmático de NT-pró-BNP no recém-nascido de pré-termo, nas primeiras semanas de vida; (2) estabelecer uma possível correlação entre o nível plasmático de NT-pró-BNP e a severidade da doença das membranas hialinas.

MATERIALE MÉTODOS

Estudo prospectivo em recém-nascidos de pré-termo, com idade gestacional compreendida entre as 24 e as 33 semanas (máx: 33 semanas e seis dias), admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Serviço de Neonatologia do Hospital de São João, entre Julho de 2004 e Junho de 2005. Foram excluídos os recém-nascidos afectados de anomalia congénita *major*, infecção TORCH na gestação, doenças hereditárias do metabolismo, síndrome de aspiração de mecónio, pneumonia congénita, sépsis precoce e corioamnionite histológica.

Foram colhidos dados relativos a idade gestacional, peso ao nascimento, uso antenatal de corticóides, tipo de parto, morbidade pulmonar (doença das membranas hialinas, utilização de surfactante exógeno, duração e tipo de ventilação mecânica, oxigenoterapia), diagnóstico de canal arterial patente sintomático e morbidade infecciosa.

A idade gestacional foi determinada a partir da data da última menstruação e/ou ecografia obstétrica. Na ausência de índices obstétricos foi usada a escala de Ballard modificada¹⁷.

O diagnóstico de doença das membranas hialinas foi feito com base na definição de Rudolph¹⁸. Considerámos três graus de severidade de doença das membranas hialinas, com base na imagem de radiografia de tórax mais severa, obtida nas primeiras 24 horas de vida: ligeira – aspecto de ténue *granitado* difuso em ambos os campos pulmonares com boa diferenciação da silhueta cardíaca; moderada – grau intermédio entre ligeira e severa; severa – pulmões *opacos* sendo impossível distinguir a silhueta cardíaca¹⁶.

Foi efectuado o doseamento NT-pró-BNP às 24 horas de vida e nos dias sete e 21 de vida. O doseamento do NT-pró-BNP foi efectuado usando um kit de imunoensaio quimioluminescente (Roche Diagnostics, Portugal) num analisador Elecsys 2010.

Foi calculado o índice de oxigenação a/A (razão de oxigénio arterial/alveolar) no momento da colheita do NT-proBNP, segundo a fórmula: $a/A = PaO_2 / [(FiO_2)(Pb - 47) - PaCO_2 / R]$ em que Pb = pressão barométrica = 760 mmHg ao nível do mar e R = quociente respiratório (considerado = 1 no recém-nascido).

Considerámos ministração de ciclo completo de corticóides antenatal, quando a grávida tinha recebido duas doses de corticóides entre 12 horas e uma semana antes do parto.

O diagnóstico de patência do canal arterial foi efectuado por eco-Doppler.

O diagnóstico de sépsis foi efectuado com base em hemocultura positiva (sépsis confirmada).

Em análise univariada a distribuição dos valores de NT-pró-BNP, peso ao nascimento e idade gestacional foi comparada nos dois grupos, com e sem doença das membranas hialinas, pelo teste de Wilcoxon. Após verificação da normalidade de distribuição dos valores de NT-pró-BNP, foi utilizado o método ANCOVA para comparação das distribuições de NT-pró-BNP ajustadas para o peso ao nascimento e idade gestacional.

Quadro 2 – Comparação de valores plasmáticos de NT-pró-BNP (pg/ml), expressos em mediana (mínimo-máximo), entre os recém-nascidos com e sem doença das membranas hialinas

	DMH presente (n = 21)	DMH ausente (n = 24)	P
NT-pró-BNP às 24 horas de vida (pg/ml)	11079 (1721-162908)	4084 (980-58295)	0,001
NT-próBNP em D7 (pg/ml)	2885 (857-68783)	1820 (239-8342)	0,015
NT-próBNP em D21 (pg/ml)	1869 (719-69800)	1374 (482-2859)	0,308

D – dia de vida; DMH – doença das membranas hialinas; pg/ml – picogramas por mililitro

Quadro 1 – Valores de NT-pró-BNP (pg/ml) expressos em mediana (mínimo-máximo) determinados às 24 horas de vida e nos dias 7 e 21 para o total de recém-nascidos (n = 45)

Momento da determinação	Valor de NT-pró-BNP (pg/ml)
24 horas de vida	6055 (980-162908)
Dia 7 de vida	2355 (239-68783)
Dia 21 de vida	3742 (482-69800)

pg/ml – picogramas por mililitro

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 45 recém-nascidos de pré-termo (25F/20M), com a mediana da idade gestacional nas 30 (25-33) semanas e do peso ao nascimento nos 1290 (500-2220) g. A taxa de cesariana foi 71% (n = 32) e de utilização ante-natal de corticóides de 100%.

Os valores de NT-pró-BNP determinados às 24 horas e nos dias sete e 21, para o total de recém nascidos, encontram-se descritos no Quadro 1.

Vinte e um (47%) recém-nascidos apresentaram doença das membranas hialinas [mediana do peso ao nascimento nos 860 (500-1500) g; mediana da idade gestacional nas 28 (25-31) semanas], 20 (44%) necessitaram de ventilação mecânica por um período de 18 dias (2-65), 14 (31%) efectuaram tratamento com surfactante exógeno e 27 (60%) necessitaram de oxigenoterapia. Os recém-nascidos que não desenvolveram doença das membranas hialinas (n = 24) apresentaram a mediana do peso ao nascimento nos 1550 (990-2220) g e da idade gestacional nas 33 (27-33) semanas. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem doença das membranas hialinas na comparação do peso ao nascimento ($p = 0,000$) e idade gestacional ($p = 0,000$).

Dez (22%) recém-nascidos com doença das membranas hialinas apresentaram canal arterial sintomático e efectuaram tratamento com indometacina entre o terceiro e o

14º dia de vida, com encerramento do canal em todos os casos.

A comparação dos valores de NT-pró-BNP entre os recém-nascidos com e sem doença das membranas hialinas encontra-se representada no Quadro 2. Os valores plasmáticos de NT-pró-BNP foram significativamente superiores às 24 horas de vida ($p = 0,001$) e no dia sete de vida ($p = 0,015$), nos recém-nascidos com doença das membranas hialinas, após ajuste para peso ao nascimento e idade gestacional.

A taxa de infecção nosocomial na terceira semana de vida foi de 36% ($n = 16$).

No Quadro 3 podem ser comparados os valores de NT-pró-BNP às 24 horas de vida, entre os recém-nascidos sem doença das membranas hialinas e os três graus de severidade de doença definidos (ligeira; moderada; severa).

Após ajuste para peso ao nascimento e idade gestacional, os valores de NT-pró-BNP, às 24 horas de vida, nos doentes com doença das membranas hialinas severa, foram estatisticamente superiores aos verificados nos recém-nascidos sem a doença ($p < 0,001$) ou aos dos recém-nascidos com doença ligeira ($p < 0,001$) ou moderada ($p < 0,002$). A mediana do valor de NT-pró-BNP foi cerca de 2-2,5 vezes superior em cada classe de severidade de doença.

DISCUSSÃO

Os valores de NT-pró-BNP sérico são mais elevados na criança que no adulto e no período neonatal os valores são ainda mais elevados¹⁹⁻²⁴. No estudo de Schwachtgen et al¹⁹, os valores de NT-pró-BNP no sangue do cordão umbilical de 62 recém-nascidos saudáveis variaram entre 281 e 2595 pg/ml, com uma elevação significativa nos

primeiros dias de vida, seguindo-se uma rápida diminuição ao longo do primeiro ano e uma diminuição mais gradual até aos 10 anos de vida, aproximando os valores do adulto.

Após o nascimento ocorrem três importantes modificações hemodinâmicas que são o encerramento do *ductus venosus*, do *foramen oval* e do canal arterial, levando a um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e consequente aumento de volume e pressão no ventrículo direito, que podem ser, em parte, responsáveis pelos elevados valores de NT-pró-BNP após o nascimento.

Os valores de NT-pró-BNP não apresentam diferenças entre os doseamentos na veia e na artéria umbilicais²². Também não se verificou correlação entre os valores de NT-pró-BNP do recém-nascido e os maternos, sendo estes idênticos aos do adulto²¹. Assim sendo, parece não existir troca placentária de NT-pró-BNP entre o feto e a mãe, indicando que os elevados valores no recém-nascido traduzem as alterações hemodinâmicas fetais da transição fetal-neonatal²¹. Parece não haver diferença entre os valores de NT-pró-BNP no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos em relação a sexo, tipo de parto, duração do trabalho de parto e índice de Apgar²⁵.

Neste estudo verificámos que os valores de NT-pró-BNP no recém-nascido de pré-termo foram mais elevados que os referidos na literatura para os recém-nascidos de termo. Os valores de NT-pró-BNP nos recém-nascidos de pré-termo afectados de doença das membranas hialinas foram mais elevados que os verificados nos recém-nascidos que não apresentaram a doença, mesmo após o ajuste para o peso ao nascimento e idade gestacional. Também se verificou relação dos valores de NT-pró-BNP com o grau de severidade da doença das membranas hialinas.

Quadro 3 – Valores de peso ao nascimento, idade gestacional, a/A e NT-pró-BNP (pg/ml) determinado às 24 horas de vida, expressos em mediana (mínimo-máximo), nos recém-nascidos sem doença das membranas hialinas e nos recém-nascidos com doença ligeira, moderada e severa

	Peso ao nascimento (g)	Idade gestacional (semanas)	a/A	NT-proBNP às 24 horas de vida
DMH ausente (n = 24)	1550 (990-2220)	33 (27-33)	0,6 (0,36-0,8)	4084 (980-58295)
DMH ligeira (n = 7)	1010 (710-1500)	30 (27-32)	0,6 (0,35-0,7)	8975 (3680-16964)
DMH moderada (n = 10)	807 (500-1150)	26 (25-31)	0,5 (0,05-0,8)	22113 (1721-82571)
DMH severa (n = 4)	1132 (665-1420)	28 (28-29)	0,4 (0,3-0,7)	56389 (6055-162908)

a/A – índice de oxigenação (razão de oxigénio arterial/alveolar); DMH – doença das membranas hialinas; n – número de doentes; pg/ml – picogramas por mililitro

Uma vez que os recém-nascidos mais imaturos, isto é, aqueles de mais baixo peso ao nascimento e menor idade gestacional, são os mais afectados pela doença das membranas hialinas, podemos dizer que neste estudo, os valores de NT-pró-BNP séricos tiveram relação com o grau de imaturidade pulmonar.

Os valores de NT-pró-BNP diminuíram, progressivamente, durante o período neonatal. Os valores mais elevados no dia 21 (nos recém-nascidos sem doença das membranas hialinas) poderão estar relacionados com a maior incidência de sépsis nosocomial documentada neste período, o que está de acordo com a literatura²⁶.

Neste estudo não foi avaliado o efeito do tipo de parto ou da patência do canal arterial nos valores de NT-pró-BNP sérico. Os recém-nascidos com canal arterial patente não efectuaram doseamentos de NT-pró-BNP entre as 24 horas e os sete dias de vida, período durante o qual efectuaram tratamento com indometacina.

Serão necessários mais estudos para um melhor conhecimento dos vários factores com influência nos valores de NT-pró-BNP sérico no recém-nascido de pré-termo, de modo a avaliar o interesse prático do seu doseamento como marcador de hipertensão pulmonar, quer na doença das membranas hialinas, quer nas diversas patologias pulmonares e cardíacas. Este estudo demonstra que a doença das membranas hialinas é um factor com influência na produção de peptídeo natriurético tipo B e que este poderá ser utilizado como um marcador de severidade da doença.

Em conclusão podemos afirmar que o recém-nascido de pré-termo apresenta valores de NT-pró-BNP sérico mais elevados que os descritos para o recém-nascido de termo, os recém-nascidos com doença das membranas hialinas apresentam valores de NT-pró-BNP mais elevados que os recém-nascidos sem a doença, os valores de NT-pró-BNP têm relação com o grau de severidade da doença das membranas hialinas e que os valores de NT-pró-BNP no recém-nascido de pré-termo traduz provável relação com as alterações hemodinâmicas pulmonares, e consequentemente cardíacas, associadas à doença das membranas hialinas.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. LEVIN ER, GARDNER DG, SAMSON WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8
2. ESPINER EA, RICHARDS AM, YANDLE TG, NICHOLLS MG: Natriuretic hormones. *Endocrinol Metabolism Clin North Am* 1995;24:481-509
3. BAUGMAN KL: B-type natriuretic peptide – a window to the heart. *N Eng J Med* 2002;347:158-9
4. LUBIEN E, DEMARIA A, KRISHNASWAMY P et al: Utility of B-Natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601
5. NAGAYA N, NISHIKIMI T, UEMATSU M et al: Plasma Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Indicator in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2000;22:865-870
6. KAWAI K, HATA K, TAKAOKA H, KAWAI H, YOKOYAMA M: Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J* 2001;141:925-932
7. IMAMURA Y, FUKUYAMA T, MOCHIZUKI T, MIYAWA M, WATANABE K, EHIME MIBG: Heart Failure Study Investigators. Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac natriuretic peptide levels in patients with left ventricular dysfunction resulting from cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001;65:155-160
8. TAMURA K, TAKAHASHI N, NAKATANI Y, ONISHI S, IWASAKA T: Prognostic impact of plasma brain natriuretic peptide for cardiac events in elderly patients with congestive heart failure. *Gerontol* 2001;47:46-51
9. KARL J, BORGIA A, GULLUSSER et al: Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scan J Clin Invest* 1999;59(Suppl 230):177-181
10. GOTZE JP, KASTRUP J: Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scan J Clin Lab Invest* 2001;61(Suppl 234):47-51
11. MASSON S, VAGO T, BALDI G et al: Comparative measurement of N-terminal-brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:761-3
12. KOCH A, SINGER H: Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89:875-8
13. NIR A, BAR-OZ B, PERLES Z, BROOKS R, KORACH A, REIN AJJT: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93:603-7
14. NIR A, NASSER N: Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005;11:S76-80
15. HAMMERER-LERCHER A, GEIGER R, MAIR J et al: Utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to differentiate cardiac diseases from noncardiac diseases in young pediatric patients. *Clin Chem* 2006;52:1415-9
16. GREENOUGH A, ROBERTON NRC: Acute respiratory disease in the newborn. In: Rennie JM, NRC Robertson eds. *Textbook of Neonatology*, 3rd ed, London, Churchill Livingstone 1999:481-607
17. BALLARD JL: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-423
18. RUDOLPH AJ, SMITH CA: Idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn. *J Pediatr* 1960;57:905-921
19. SCHWACHTGEN L, HERRMANN M, GEORG T, SCHWARZ P, MARX N, LINDINGER A: Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol* 2005;94:399-404

20. SOLDIN SJ, SOLDIN OP, BOYAJIAN AJ, TASKIER MS: Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals. *Clin Chim Acta* 2006;366:304-8
21. HAMMERER-LERCHER A, MAIR J, TEWS G, PUSHENDORF B, SOMMER R: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations are markedly higher in the umbilical cord blood of neonates than in their mothers. *Clin Chem* 2005;51:913-5
22. BAKKER J, GIES I, SLAVENBURG B, BEKERS O, DELHAS T, DIEIJEN-VISSER M: Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Clin Chem* 2004;50:2465
23. MIR TS, LAUX R, HELLWEGE HH et al: Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics* 2003;112: 896-9
24. KOCH AME, RAUH M, ZINK S, SINGER H: Decreasing ratio of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide according to age. *Acta Paediatr* 2006;95:805-9
25. BAR-OZ B, LEV-SAGIE A, ARAD I, SALPETER L, NIR A: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood and newborns. *Clin Chem* 2005;51:926-7
26. FRIED I, BAR-OZ B, ALGUR N et al: Comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction. *Pediatrics* 2006;118:1165-8