

Uso do paracetamol para tratamento de persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros: Uma revisão sistemática

Use of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in premature Newborns: A systematic review

Uso de paracetamol para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso en Recién nacidos prematuros: Una revisión sistemática

Recebido: 30/09/2022 | Revisado: 08/10/2022 | Aceitado: 17/10/2022 | Publicado: 21/10/2022

Mylvia David Chiaradia De Resende

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0646-6798>

Universidade Federal de São João del Rei, Brasil

E-mail: mylviadc@ufsj.edu.br

Samuel Marques Dos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8998-6050>

Universidade Federal de São João del Rei, Brasil

E-mail: smdrsamuel@aluno.ufsj.edu.br

Gabriel Silvestre Minucci

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5446-647X>

Universidade Federal de São João del Rei, Brasil

E-mail: gabrielsilcci@gmail.com

Bruna Luiza Tavares Hernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1445-4196>

Universidade Federal de São João del Rei, Brasil

E-mail: brunalthernandes@aluno.ufsj.edu.br

Renata Corrêa Vasconcellos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-3716>

Universidade Federal de São João del Rei, Brasil

E-mail: renata_vasconcellos@aluno.ufsj.edu.br

Joel Alves Lamounier

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0581-3217>

Universidade Federal de São João del Rei, Brasil

E-mail: joel@ufsj.edu.br

Resumo

Objetivo: A persistência do canal arterial associa-se a múltiplas complicações e alta mortalidade neonatal. Este estudo objetiva avaliar a eficácia e os benefícios do uso do paracetamol frente ao ibuprofeno e à indometacina, antiinflamatórios não esteroidais usualmente utilizados no fechamento do canal arterial em prematuros. Fonte de dados: Foram realizadas buscas nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *Lilacs*, *Bireme*, *ClinicalTrials.gov* e *Embase* considerando o período entre janeiro 2005 e dezembro 2020 e utilizando os descritores Recém-Nascido Prematuro, Persistência do Canal Arterial, Farmacoterapia, Fechamento, Paracetamol/Acetaminofeno. A qualidade dos trabalhos foi avaliada pela classificação do *Oxford Centre for Evidence based Medicine*. Síntese de dados: O paracetamol apresenta eficácia semelhante ao ibuprofeno e a indometacina, com menores taxas de hemorragias gastrointestinais e intracerebrais, perfuração intestinal espontânea, plaquetopenia, intolerâncias hepática e renal, e menores valores séricos de ureia, creatinina e bilirrubina. O paracetamol demonstra ser mais vantajoso do que o placebo ou a não intervenção e pode ser a melhor opção terapêutica em casos de contra-indicação a outros fármacos. Idade gestacional e peso ao nascer foram descritos como influenciadores na eficácia do paracetamol, que teve menor ação em prematuros extremos, de extremo baixo peso e de muito baixo peso ao nascer. Conclusões: Outros estudos clínicos e prospectivos são necessários para corroborar a indicação do paracetamol na persistência do canal arterial. Contudo, esse fármaco demonstra ser uma alternativa farmacológica promissora, tendo eficácia semelhante aos antiinflamatórios não esteroidais clássicos, com menos efeitos adversos.

Palavras-chave: Persistência do canal arterial; Recém-nascido prematuro; Tratamento farmacológico; Paracetamol.

Abstract

Objective: Patent ductus arteriosus is associated with multiple complications and high neonatal mortality. This study aimed to evaluate the efficacy and benefits of paracetamol compared to ibuprofen and indomethacin, non-steroidal anti-inflammatory drugs usually used to close the ductus arteriosus in premature newborns. Data source: We searched the *PubMed*, *SciELO*, *Lilacs*, *Bireme*, *ClinicalTrials.gov* and *Embase* databases for articles published between January

2005 and December 2020. The descriptors used were: premature newborn, patent ductus arteriosus, pharmacotherapy, closure and paracetamol / acetaminophen. The quality of the articles was evaluated by the classification of the *Oxford Centre for Evidence based Medicine*. Data synthesis: The efficacy of paracetamol is comparable to that of ibuprofen and indomethacin, and it is associated with lower rates of gastrointestinal and intracerebral hemorrhage, spontaneous intestinal perforation, thrombocytopenia, hepatic and renal intolerance, and lower serum values of urea, creatinine, and bilirubin. Furthermore, it is more advantageous than placebo or nonintervention and may be the best option in cases with contraindications for other drugs. Gestational age and birth weight were factors that influenced the efficacy of paracetamol and showed reduced efficacy in extremely premature newborns with extremely low and very low birth weights. Conclusions: Other clinical and prospective studies are needed to support the indication of paracetamol in patent ductus arteriosus. However, this drug proves to be a promising pharmacological alternative, having similar efficacy to classic non-steroidal anti-inflammatory drugs, with fewer adverse effects.

Keywords: Patent ductus arteriosus; Premature infant; Drug therapy; Acetaminophen.

Resumen

Objetivo: La patencia del conducto arterioso se asocia con múltiples complicaciones y alta mortalidad neonatal. Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia y los beneficios del uso de acetaminofén sobre ibuprofeno y indometacina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos generalmente utilizados para cerrar el conducto arterioso en prematuros. Fuente de datos: Se realizaron búsquedas en las bases PubMed, SciELO, Lilacs, Bireme, ClinicalTrials.gov y Embase considerando el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2020 y utilizando los descriptores Recién Nacido Prematuro, Conducto Arterioso Permeable, Tratamiento con Fármacos, Cerrarse, Acetaminofén/Paracetamol. La calidad de los artículos fue evaluada por la clasificación del *Oxford Centre for Evidence based Medicine*. Síntesis de datos: el Acetaminofén tiene una eficacia similar al ibuprofeno y la indometacina, con tasas más bajas de hemorragia gastrointestinal e intracraneal, perforación intestinal espontánea, trombocitopenia, intolerancia hepática y renal, y valores más bajos de urea sérica, creatinina y bilirrubina. El paracetamol demuestra ser más ventajoso que el placebo o la no intervención y puede ser la mejor opción terapéutica en casos de contraindicación a otros fármacos. Se ha observado que la edad gestacional y el peso al nacer influyeron en la eficacia del paracetamol, que tuvo un efecto menor en los recién nacidos extremadamente prematuros de extremadamente bajo y muy bajo peso al nacer. Conclusiones: Son necesarios más estudios clínicos que confirmen la indicación de paracetamol. Sin embargo, este demuestra ser una alternativa farmacológica prometedora, con una eficacia similar a los antiinflamatorios no esteroideos clásicos, con menores efectos adversos.

Palabras clave: Conducto arterioso permeable; Recién nacido prematuro; Tratamiento con fármacos; Acetaminofén.

1. Introdução

O canal arterial (CA) é um conduto vascular músculo-elástico muito importante na vida fetal, desviando sangue do leito pulmonar, com alta resistência, para o leito sistêmico. Após o nascimento, ocorre o fechamento funcional nas primeiras horas de vida, podendo se estender até 72 horas, sem que ocorram prejuízos ao neonato. A persistência do canal arterial (PCA) é muito frequente em recém-nascidos (RN) prematuros, devido à imaturidade morfofuncional e à interferência de fatores pré, peri e pós-natais. (Capuruçu & Mota, 2020)

A PCA provoca aumento do fluxo pulmonar desviado da aorta, ocorrendo *shunt* esquerdo-direito. Esse aspecto hemodinâmico causa sobrecarga ventricular esquerda, podendo evoluir para depressão da função miocárdica e insuficiência respiratória. Outras complicações podem acompanhar essa alteração congênita, direta ou indiretamente, e podem ser vistas como fatores de importante agravo às condições clínicas do RN, como hemorragia intraventricular, broncodisplasia pulmonar (BDP) e insuficiência renal (IR). Assim, não apenas a PCA está relacionada ao aumento de mortalidade neonatal, mas também à gama de comorbidades que podem acompanhar o quadro. (Locali et al., 2008; Terrin et al., 2015)

Existem fármacos que podem promover o fechamento do CA, os anti-inflamatórios não esteroidais clássicos, como ibuprofeno e indometacina. Entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado ação promissora do paracetamol como alternativa com menos efeitos colaterais. (Buck, 2018; Dash et al., 2015; El-Farrash et al., 2018; El-Khuffash et al., 2016; El-Mashad et al., 2016; Ferguson, 2018; Ghaderian et al., 2019; Guimarães et al., 2019; Härkin et al., 2016; Karabulut, & Paytoncu, 2019; Luecke et al., 2017; Ohlsson, & Shah, 2020; Pharande et al., 2017; Tekgündüz et al., 2014; Valerio et al., 2016)

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática de literatura, a fim de estabelecer a melhor forma de uso do paracetamol para o fechamento do CA em prematuros, além de avaliar os benefícios em relação aos tratamentos convencionais.

2. Metodologia

Esta é uma revisão sistemática de literatura de aspecto agregativo por síntese narrativa, em que se busca combinar e analisar resultados qualitativos de estudos primários sobre determinado tópico experimental. (Morandi, & Camargo, 2015)

Assim, seguiu-se as oito etapas fundamentais para elaboração de uma revisão sistemática, que são: 1) formular questão de investigação (a partir do PICOS); 2) construção de protocolo de pesquisa; 3) definir critérios de busca; 4) definir critérios de exclusão e inclusão; 5) seleção e avaliação crítica dos artigos; 6) extração dos dados a partir de avaliação e seleção em pares (dois pesquisadores), revisão dos estudos; 7) síntese dos dados; 8) disseminação (publicação). (Ercole et al., 2014; H. Donato, & Donato, 2019)

Esta revisão foi criada de acordo com o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention²² e segundo o PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), permitindo maior rastreabilidade e confiabilidade da pesquisa de artigos e a extensa análise do material selecionado. (Azevedo, & Sousa-Pinto, 2019; Cakir et al., 2021; Dani et al., 2021)

Assim, esta revisão tem escopo definido de acordo com os componentes PICOS (população, intervenção, comparação, desfecho e tipo de estudo), com o objetivo de investigar o tratamento farmacológico de PCA em recém-nascidos prematuros com o uso de paracetamol, melhor descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o anagrama PICOS.

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	recém-nascidos prematuros
Intervenção	I	uso de Paracetamol
Comparação	C	outros AINEs, placebo ou não-intervenção
Desfecho	O	fechamento do Canal Arterial
Tipo de Estudo	S	experimentais e observacionais

Fonte: Autores.

As buscas nos bancos de dados foram realizadas entre agosto e dezembro de 2020 identificando publicações disponíveis no PubMed, SciELO, Lilacs, Bireme, ClinicalTrials.gov e Embase, com recorte temporal de janeiro de 2005 a dezembro de 2020. O processo de levantamento está descrito na Figura 1.

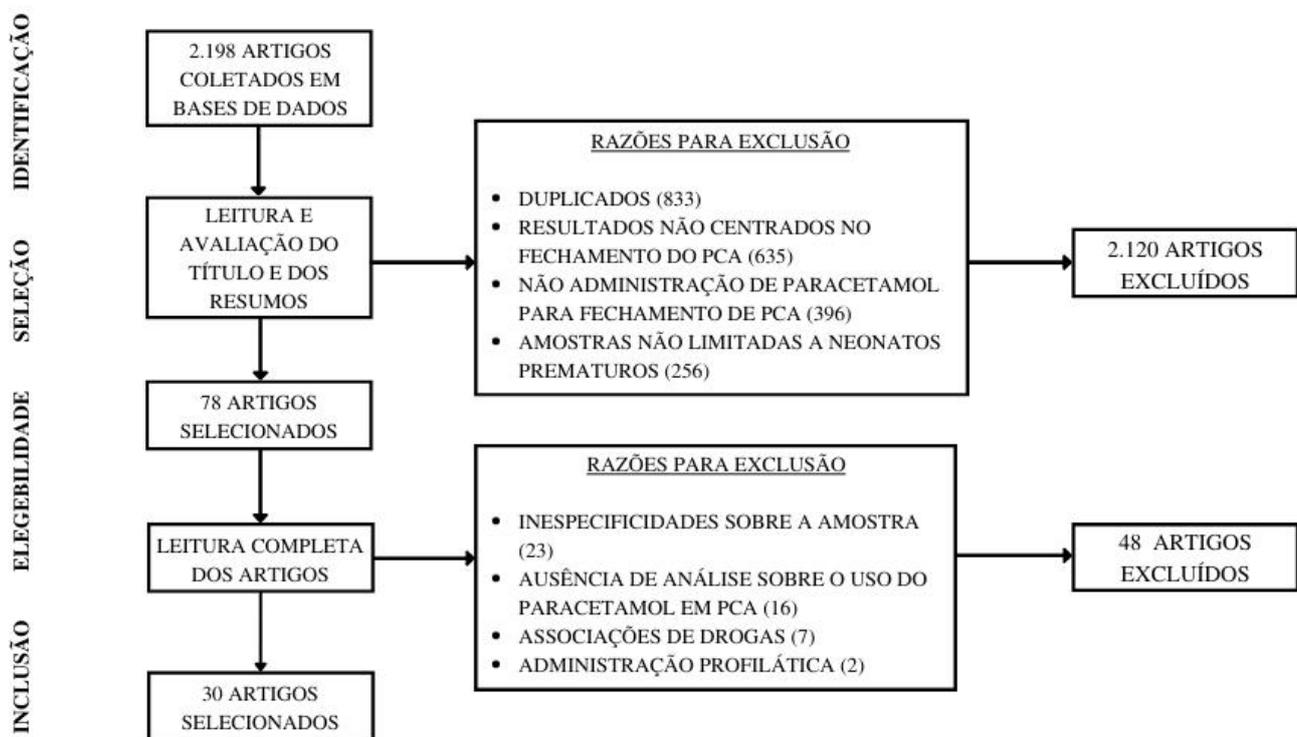
Os descritores utilizados na busca foram: Recém-Nascido Prematuro, Persistência do Canal Arterial, Farmacoterapia, Fechamento e Paracetamol/Acetaminofeno, sendo suas correspondentes em inglês: *Premature Newborn*, *Patent Ductus Arteriosus*, *Pharmacotherapy*, *Closure* e *Paracetamol/Acetaminophen*. Os critérios de inclusão definidos para esta revisão foram artigos contendo todos os descritores listados concomitantemente, e que reportassem os efeitos da administração do paracetamol ou o analisassem em relação a outras drogas nesta população específica.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados ou incompletos, publicações em outro idioma que não Português e Inglês, estudos que não detalhassem os métodos utilizados, que não discutissem o uso do paracetamol para o fechamento de PCA e que apresentassem dados inconclusivos.

Dois pesquisadores, de forma independente, analisaram os títulos e os resumos dos estudos, segundo os critérios de inclusão definidos nesta pesquisa. Eles acessaram o texto completo de todos os artigos e interpretaram a qualificação com base em critérios e extraíram as informações relevantes dos artigos.

Foram selecionados estudos em que ambos os revisores identificaram para possível inclusão com base na revisão de artigos completos. As diferenças foram resolvidas com a intervenção de terceiros. Além disso, dois pesquisadores avaliaram independentemente os ensaios selecionados segundo o Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) e produziram as Tabelas 2 e 3 do estudo.

Figura 1: Desenho metodológico para seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

3. Resultados

Em aspectos gerais, foram analisados 30 artigos, sendo todos publicados em inglês, com origem de departamentos e hospitais da Austrália (1 artigo), Brasil (1), China (3), Egito (2), Finlândia (1), Turquia (4), Índia (4), Irã (4), Irlanda (1), Israel (1), Itália (3), Japão (1), Jordânia (1) e Estados Unidos (1). Foram publicados nos anos de 2011 (1), 2013 (1), 2014 (3), 2015 (2), 2016 (5), 2017 (1), 2018 (6), 2019 (5) e 2020 (6). Em relação à metodologia, dezoito (18) são ensaios clínicos randomizados, três (3) são séries de relatos de caso, quatro (4) são ensaios clínicos tipo coorte retrospectivos e cinco (5) são estudos observacionais retrospectivos. Todos eles analisaram a eficácia do uso de paracetamol (acetaminofeno) no tratamento de permanência do canal arterial, seja em análise isolada ou comparativa com outras drogas (ibuprofeno e indometacina) e/ou vias de administração (via oral ou via intravenosa). Os principais aspectos dos artigos selecionados foram detalhados e listados na Tabela 2.

Tabela 2: Principais informações nos artigos considerados para análise.

Artigos	Droga e Via de Administração	Dose e Esquema Terapêutico	% de Fechamento	Tipo de Estudo	Confirmou a Efetividade do Paracetamol? / Recomendou como Primeira Linha?	OCEBM
AL-LAWAMA, M. <i>et al.</i> (2018)	Paracetamol VO	10 mg/kg/6h for 3 dias	69	Ensaio Clínico Randomizado	S/S	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg uma vez ao dia por 3 dias	78			
ASADPOUR, N. <i>et al.</i> (2019)	Paracetamol VO	10 mg/Kg/6h, por 3 dias	92	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/Kg no 1° dia de tratamento e 5 mg/Kg no 2° e 3° dias	88			
BABEL, H.; NEMATI, R.; DARYOSHY, H. (2018)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	94,4	Ensaio Clínico Randomizado	S/S	1B
	Não intervenção	-	15,1			
BAGHERI, M. M., <i>et al.</i> (2016)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6 h por 3 dias	91	Ensaio Clínico Randomizado	S/S	1B
	Ibuprofeno VO	20 mg/kg seguido de 10 mg/kg/dia por 2 dias	90,3			
BALACHANDE R, B. <i>et al.</i> (2018):	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 2 dias	74,5	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	76,4			
CAKIR, U., <i>et al.</i> (2020)	Paracetamol IV em bolus intermitente	15 mg/kg/6h por 5 dias	86,8	Ensaio Clínico Tipo Coorte Retrospectivo	S/N	2B
	Paracetamol IV em infusão contínua	60 mg/kg/dia por 5 dias				
DANG, D. <i>et al.</i> (2013)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	81,2	Ensaio Clínico Randomizado	S/S	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	78,8			
DANI, C. <i>et al.</i> (2020)	Paracetamol IV	15 mg/kg/6h por 3 dias	52	Ensaio Clínico Randomizado Multicêntrico	S/S	1B
	Ibuprofeno IV	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	78			
DASH, S. K. <i>et al.</i> (2015)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 7 dias	100	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Indometacina IV	0.2 mg/kg/dia por 3 dias	94,6			
EL-FARRASH, R. A. <i>et al.</i> (2018)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	93,3	Ensaio Clínico Randomizado	S/S	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	80			

EL-KHUFFASH, A. <i>et al.</i> (2015)	Paracetamol IV	15 mg/kg/6h por 3 dias	88,8	Estudo Observacional Retrospectivo	S/N	2C
EL-MASHAD, A. E. R. <i>et al.</i> (2016)	Paracetamol IV	15 mg/kg seguido por 15 mg/kg/6h por 3 dias	88	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Ibuprofeno IV	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/day por 2 dias	83			
	Indometacina IV	0,2 mg/kg/12h em 3 doses	87			
GHADERIAN, M.; BAREKATAIN, B.; DARDASHITY, A. B. (2019)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 2 dias.	90	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	90			
GUIMARÃES, A. F. <i>et al.</i> (2019)	Paracetamol VO	25 mg/kg, seguido por 15 mg/kg/12h (IG < 32 semanas) ou por 15 mg/kg/8h (IG > 32 semanas), por 3 a 7 dias	74,7	Estudo Observacional Retrospectivo	S/N	2C
HAMMERMAN, C. <i>et al.</i> (2011)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 2 a 3 dias	100	Série de Casos	S/N	4
HÄRKIN, P. <i>et al.</i> (2016)	Paracetamol IV	25 mg/kg seguido por 7,5 mg/kg/6h por 4 dias	83	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Placebo	-	64			
KARABULUT, B.; PAYTONCU, S. (2019)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	97,2	Ensaio Clínico Tipo Coorte Retrospectivo	S/S	2B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	96			
KUMAR, A., <i>et al.</i> (2020)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	95,4	Ensaio Clínico Randomizado Multicêntrico	S/N	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	94			
LU, J. <i>et al.</i> (2019)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	37,9	Estudo Observacional Retrospectivo	N/N	2C
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	63,9			
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg/dia por 3 dias	71,8			
LUECKE, C. M. <i>et al.</i> (2017)	Paracetamol IV	15 mg/kg/6h por 7 dias	66	Ensaio Clínico Tipo Coorte Retrospectivo	S/N	2B
	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 7 dias				
MEENA, V., <i>et al.</i> (2020)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	71,4	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	77,2			

	Indometacina VO	3 administrações com intervalo de 12 horas entre elas (dose inicial de 0,2 mg/kg seguido por 0,1 mg/kg para RNPT < 2 dias de IPN; 0,2 mg/kg para RNPT entre 2-7 dias de IPN; e 0,25 mg/kg para RNP > 7 dias de IPN)	68,7			
ONCEL, M. Y. <i>et al.</i> (2014)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	97,5	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	95			
OSHIMA, A.; <i>et al.</i> (2020)	Paracetamol IV	15 mg/kg/6h por 3 dias	88	Série de Casos	S/N	4
PHARANDE, P. <i>et al.</i> (2018):	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	70	Estudo Observacional Retrospectivo	S/N	2C
TAUBER, K. A.; KING, R.; COLON, M. (2020)	Paracetamol IV	15 mg/kg/6h por 3 dias	80	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Ibuprofeno IV	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	40			
TEKGUNDUZ, K. S. <i>et al.</i> (2014)	Paracetamol IV	15 mg/kg/6h por 5 dias	83,3	Estudo Observacional Retrospectivo	S/N	2C
TERRIN, G. <i>et al.</i> (2014)	Paracetamol IV	7,5 a 15 mg/kg/4 a 6h com máxima administração diária de 60 mg/kg	75	Série de Casos	S/N	4
VAIDYA, R. <i>et al.</i> (2018)	Paracetamol IV	15 mg/kg/6h por 3 dias	40	Ensaio Clínico Tipo Coorte Retrospectivo	S/N	2B
	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias				
	Indometacina IV	RNPT < 48 horas de IPN: 1° dose de 0,2 mg, 2° e 3° doses de 0,1 mg; RNPT entre 2-7 dias de IPN: 1°, 2° E 3° doses de 0,2 mg; RNPT > 7 dias de IPN: 1° dose de 0,2 mg, 2° e 3° doses de 0,25 mg.	55,5			
VALERIO, E. <i>et al.</i> (2016)	Paracetamol IV	15 mg/kg/6h por 3 dias	68,8	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	2C
YANG, B. <i>et al.</i> (2016)	Paracetamol VO	15 mg/kg/6h por 3 dias	70,5	Ensaio Clínico Randomizado	S/N	1B
	Ibuprofeno VO	10 mg/kg seguido por 5 mg/kg/dia por 2 dias	76,7			

Legenda: IG - idade gestacional; IPN - idade pós natal; IV - via intravenosa; N - não; RNPT - recém nascido prematuro; S - sim; VO - via oral. Níveis de Evidência Científica segundo a classificação Oxford Centre for Evidence-based Medicine: 1A - Revisão Sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados; 1B - Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito; 1C - Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”; 2A - Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte; 2B - Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade); 2C - Observação de resultados terapêuticos, estudos ecológicos; 3A - Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle; 3B - Estudo caso-controle; 4 - Relato de casos; 5 - Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas. Fonte: Autores.

O estudo dos trinta artigos selecionados para esta revisão sistemática revela que dezoito descreveram o tratamento com administração de paracetamol oral (VO) no tratamento da PCA, enquanto o restante relatou uso de paracetamol intravenoso (IV). Todas as amostras de recém-nascidos (RN) consideradas para a terapia IV eram compostas por RN de muito baixo (RNMBP) ou extremo baixo peso (RNEBP), e grande parte delas incluía recém-nascidos pré-termos (RNPT) extremos; já estudos que ofereceram terapia VO apresentaram amostras mais variadas em relação a peso de nascimento (PN) e idade gestacional (IG). A análise dos artigos revelou que 29 estudos demonstraram eficácia superior ou similar no tratamento de PCA quando comparado com outros inibidores da ciclooxigenase (ibuprofeno e indometacina) ou em análise isolada, com taxas de sucesso entre 40% a 100%. No único estudo com relato de ineficácia do paracetamol para fechamento do CA (Lu et al., 2019), o fármaco foi administrado por VO em pacientes RNMBP e RNEBP, com taxa de sucesso de 37,9%.

Os estudos que avaliaram a eficácia do uso de paracetamol IV (Cakir et al., 2021; Dani et al., 2021; El-Khuffash et al., 2016; El-Mashad et al., 2016; Härkin et al., 2016; Luecke et al., 2017; Meena et al., 2020; Oshima et al., 2020; Tauber et al., 2020; Tekgündüz et al., 2014; Vaidya et al., 2021; Valerio et al., 2016) apontam para taxas de sucesso de 52% a 88,8%, enquanto aqueles que avaliaram a eficácia do paracetamol VO revelam taxas de 37,9% a 100%. Esses achados demonstram a eficácia da droga no tratamento do PCA mesmo *off-label*, uma vez que a literatura atual não define esquema terapêutico padronizado. No entanto, deve-se notar que a dose de paracetamol usada na maioria dos estudos foi de 15mg/kg/6h durante 2 a 3 dias (VO) e 15mg/kg/6h, por 3 a 5 dias (IV). As taxas de sucesso do paracetamol nos 30 estudos analisados nesta revisão sistemática estão mostradas na Tabela 3.

Tabela 3: Descrição das amostras do artigo e respectivas taxas de sucesso de tratamento com Paracetamol.

Artigos	Número de pacientes	IG (semanas)	IPN (dias)	PN (gramas)	Esquema Terapêutico do Paracetamol	% de Fechamento
AL-LAWAMA, M. <i>et al.</i> (2018)	22	≤ 32	≤ 5	≤ 1500	10 mg/kg seguido de 1 a 2 ml de solução salina a 0.9% a cada 6 horas por 3 dias - VO.	92,2
ASADPOUR, N. <i>et al.</i> (2019)	50	< 37	≤ 7	< 1750	10 mg/kg/6h por 3 dias - VO	92
BABEL, H.; NEMATI, R.; DARYOSHY, H. (2018)	69	≤ 34	≤ 14	< 2900	15 mg/kg/6h por 3 dias - VO	94,4
BAGHERI, M. M., <i>et al.</i> (2016)	129	≤ 37	≤ 14	≤ 1700	15 mg/kg/6h por 3 dias - VO	91
BALACHANDER B. <i>et al.</i> (2018)	55	≤ 37	< 5	≤ 2500	15mg/kg/6h por 2 dias - VO	92,2
CAKIR, U., <i>et al.</i> (2020)	137	≤ 30	> 2	≤ 1500	Bolus 15 mg/kg/6h por 5 dias ou infusão contínua de 60 mg/kg/dia por 5 dias - IV	86,8
DANG, D. <i>et al.</i> (2013)	80	≤ 34	≤ 14	1591.9 ± 348.6	15mg/kg/6h por 3 dias - VO	81,2
DANI, C. <i>et al.</i> (2020)	101	25 - 31	1 - 3	≤ 1346	15 mg/kg/6h por 3 dias - IV	52
DASH, S. K. <i>et al.</i> (2015)	38	< 30	2 - 7	< 1500	15mg/kg/6h por 7 dias - VO	100

EL-FARRASH, R. A. <i>et al.</i> (2018)	30	< 34	2 - 7	1530 ± 560	15mg/kg/6h por 3 dias - VO	93,3
EL-KHUFFASH, A. <i>et al.</i> (2015)	36	< 28	16 - 39	645 - 954	60 mg/kg/dia por 4 dias - IV	88,8
EL-MASHAD, A. E. R. <i>et al.</i> (2016)	100	< 28	2,7 - 5,1	1100 ± 130	15mg/kg/ por 30 min seguido de 15mg/kg/6h por 3 dias - IV	88
GHADERIAN, M.; BAREKATAIN, B.; DARDASHTY, A. B. (2019)	40	< 32	< 14	< 1500	15mg/kg/6h por 2 dias - VO	90
GUIMARÃES, A. F. <i>et al.</i> (2019)	87	< 32	3 - 27	888,9 ± 241	25 mg/kg, seguido por 15 mg/kg/12h (IG < 32 semanas) ou por 15 mg/kg/8h (IG > 32 semanas), por 3 a 7 dias - VO	74,7
HAMMERMAN, C. <i>et al.</i> (2011)	5	< 30	3 - 18	720 - 1210	15 mg/kg/6h por 1 a 7 dias - VO	100
HÄRKIN, P. <i>et al.</i> (2016)	23	< 32	< 7	1220 ± 430	20 mg/kg seguido de 7,5 mg/kg/6h por 4 dias - IV	83
KARABULUT, B.; PAYTONCU, S. (2019)	51	< 28	1 - 3	917 ± 226	15mg/kg/6h por 3 dias - VO	97,2
KUMAR, A., <i>et al.</i> (2020)	161	<32	> 3	< 1500	15mg/kg/6h por 3 dias - VO	95,4
LU, J. <i>et al.</i> (2019)	87	< 30	3 - 7	1160 ± 253	15mg/kg/6h por 3 dias - VO	37,9
LUECKE, C. M. <i>et al.</i> (2017)	41	< 27	< 20	614 - 948	15 mg/kg/6h por 7 dias IV em 36 pacientes; e 15 mg/kg/6h por 7 dias VO em 5.	66
MEENA, V., <i>et al.</i> (2020)	105	< 37	< 28	< 1500	15 mg/kg/6h por 3 dias - IV	71,4
ONCEL, M. Y. <i>et al.</i> (2014)	40	≤ 30	2 - 4	< 1250	15 mg/kg/6h por 3 dias	97,5
OSHIMA, A.; <i>et al.</i> (2020)	16	< 30	2 - 36	< 1500	15 mg/kg/6h por 3 dias - IV	88
PHARANDE, P. <i>et al.</i> (2018)	20	24-27	20 - 40	< 1000	15 mg/kg/dia por 3 dias - VO	70
TAUBER, K. A.; KING, R.; COLON, M. (2020)	10	< 30	< 14	< 1500	15 mg/kg/6h por 3 dias - IV	80
TEKGUNDUZ, K. S. <i>et al.</i> (2015)	13	24-31	2 - 9	950 ± 450	15 mg/kg/6h por 5 dias - IV	83,3
TERRIN, G. <i>et al.</i> (2014)	8	24-28	1 - 4	< 900	7,5 a 15mg/kg/4 a 6h (máxima administração diária de 60 mg/kg) - IV	75
VAIDYA R. <i>et al.</i> (2018)	25	≤ 34	< 10	< 883 ± 409.7	15 mg/kg/6h por 3 dias - VO ou 15 mg/kg/6h por 3 dias - IV	40

VALERIO, E. <i>et al.</i> (2016)	48	23-32	2 - 365	853.3 ± 286.9	15 mg/kg/6h por 3 dias - IV	68,8
YANG, B. <i>et al.</i> (2016)	87	< 37	< 14	< 2900	15 mg/6h por 3 dias - VO	70,5

Legenda: IG - idade gestacional; IPN - idade pós natal; IV - via intravenosa; PN - peso ao nascer; VO - via oral. Babaei, Nemati e Daryoshi (2018) apontaram diferença significativa nas taxas de sucesso de fechamento do canal arterial entre grupos controle e sob administração de paracetamol VO, com taxa de fechamento de 15,1% e 94,4%, respectivamente. Härkin et al. (2016), de forma semelhante, demonstraram diferenças nos resultados dos pacientes que receberam paracetamol IV (83%) em relação ao grupo controle (53%), afirmando que o fechamento do CA tende a ser mais rápido e efetivo com o uso desse fármaco em relação ao fechamento espontâneo, além do seu efeito analgésico. Fonte: Autores.

Em relação aos efeitos colaterais, Balachander et al. (2020) identificaram que pacientes que receberam ibuprofeno em dose convencional apresentaram maior incidência de acometimento renal quando comparados ao paracetamol. Lu et al. (2019) relataram que pacientes que receberam doses mais altas de ibuprofeno evoluíram com aumento nos níveis de bilirrubinas quando comparados àqueles que receberam ibuprofeno em doses convencionais ou paracetamol, apesar de não ter sido estabelecida correlação com a clínica.

Embora não tenham demonstrado efeitos colaterais com o uso do paracetamol VO, Lu et al. (2019) apresentaram baixa taxa de eficácia (37,9%) em prematuros de RNMBP e RNEBP. (Lu et al., 2019) Higgins et al. (2021), Tauber et al. (2020) e Oshima et al. (2020) enfatizaram que a administração IV do paracetamol é especialmente importante nesses recém-nascidos devido a absorção intestinal irregular da medicação em VO (Valerio et al., 2016). Os autores ressaltaram ainda a necessidade de monitorar os níveis de paracetamol plasmático nos pacientes com alto risco de evoluírem para choque ou IR, devido à menor excreção de paracetamol (Oshima et al., 2020). Além disso, a taxa de fechamento do PCA com uso de paracetamol IV pode variar se a droga for usada como tratamento de primeira linha (63,3%) ou opção de tratamento secundário (77,8%). (Valerio et al., 2016)

Dentre os 30 estudos analisados, a ampla maioria não descreveu efeitos colaterais significativos associados à administração de paracetamol. Kumar et al. (2020) e Asadpour et al. (2018) apontaram baixa prevalência de reações em pacientes tratados com paracetamol quando comparados com outras drogas, o que é corroborado por outros estudos. (El-Mashad et al., 2016; Ghaderian et al., 2019; Bagheri et al., 2016; Balachander et al., 2020; Dang, et al., 2013) Dang, et al. (2013) descreveram diferença significativa (p -valor = 0.03) para presença de hemorragia gastrointestinal (2,5% no grupo de paracetamol e 10% no de ibuprofeno). Além disso, os autores destacaram que não houve diferença significativa na eficácia entre as duas drogas, inclusive, sugerem o paracetamol como primeira linha de tratamento.

El-Mashad et al. (2016) relataram presença de efeitos colaterais com indometacina, ibuprofeno ou paracetamol, apesar dos dois primeiros estarem associados a alterações mais significativas nos níveis de creatinina sérica, contagem de plaquetas, ureia sérica, bilirrubina sérica e débito urinário. Entretanto, não houve diferença estatística entre as taxas de fechamento do PCA. (El-Mashad et al., 2016) Meena et al. (2020) também encontraram eficácia semelhantes entre AINEs e paracetamol, sendo que os maiores efeitos colaterais foram relacionados à administração de indometacina e ibuprofeno, principalmente enterocolite necrosante (ECN) e sangramento gastrointestinal.

Por outro lado, Vaidya et al. (2021), ao comparar paracetamol IV ou VO com indometacina IV, encontraram eficácia semelhante no fechamento do PCA, mas não diferenças significativas relacionadas à incidência de efeitos colaterais entre os grupos. Entretanto, esses achados apresentam limitação devido ao pequeno tamanho da amostra ($n = 43$) analisado nesse estudo. (Vaidya et al., 2021) Al-lawama et al., (2017) não encontraram diferenças significativas ao comparar complicações do paracetamol VO em relação ao ibuprofeno VO.

Tekgiinduz et al. (2014) observaram aumento dos níveis de transaminases em um dos pacientes tratados com 15mg/kg/6h de paracetamol IV. Nos demais, foi adotada conduta de reduzir a dose de paracetamol para 15mg/kg/6h (por 1 a 5

dias), o que preveniu o aumento de transaminases e indicou alta taxa de sucesso (83,3%). Este estudo ainda sugeriu o paracetamol como primeira linha devido a sua segurança e efetividade, embora tenha destacado a necessidade de acompanhamento dos níveis de transaminases. Tekgündüz et al. (2014) e Cakir et al. (2021), compararam a efetividade do paracetamol IV observando o tipo de administração, em bolus ou contínua, concluindo que a administração em bolus é mais efetiva para o fechamento do PCA e está associada a menores taxas de efeitos colaterais, como BDP e ECN, além de correção cirúrgica. (Dani et al., 2021)

Em geral, estudos recomendam o paracetamol em casos de falha no tratamento ou contraindicação ao ibuprofeno ou à indometacina (Guimarães et al., 2019; Oshima et al., 2020; Pharande et al., 2017; Terrin et al., 2015; Valerio et al., 2016); entretanto, alguns destacaram o uso promissor de paracetamol como medicamento de primeira linha para fechamento de CA e enfatizaram menos efeitos adversos. (Al-lawama et al., 2017; Asadpour et al., 2018; Babaei et al., 2018; Bagheri et al., 2016; Dang, et al., 2013; Dani et al., 2021; El-Farrash et al., 2018; Karabulut, & Paytoncu, 2019)

4. Discussão

A primeira abordagem nos casos diagnosticados de PCA consiste no manejo do quadro clínico do RNPT, visando o monitoramento e o controle de variáveis hemodinâmicas, por meio de administração de surfactante, suplementação de oxigênio, controle da temperatura, além do balanço hídrico e pressórico em caso de insuficiência cardíaca. Para orientar a condução clínico-cirúrgica, deve-se analisar parâmetros que influenciam no sucesso terapêutico do neonato, sendo eles a IG, o PN, as condições clínicas e os parâmetros séricos. Preconiza-se utilizar, como primeira opção, a terapia farmacológica com anti-inflamatórios não esteroidais, devido à elevada eficácia e aos menores riscos dessa modalidade quando comparada à alternativa cirúrgica. Intervenções invasivas são restritas a casos de contraindicação ou falha terapêutica medicamentosa. (El-Mashad et al., 2016; Hamrick, & Hansmann, 2010; Meena et al., 2020; Sallmon et al., 2016)

Em relação ao tratamento farmacológico, objetiva-se promover o fechamento do CA ao inibir a síntese de prostaglandinas, atuando especificamente na via metabólica do ácido araquidônico e em suas enzimas. O ácido araquidônico é transformado em prostaglandina G₂ pela ação da enzima prostaglandina H sintetase (COX) e, subsequentemente, em prostaglandina H₂ (PGH₂) por ação de peroxidases (POX). A PGH₂ é a molécula precursora de diversos prostanóides e, dentre eles, a prostaglandina E₂ (PGE₂) destaca-se pelo seu papel vasodilatador do CA. (Hammerman et al., 2011) Os AINEs tradicionais, como ibuprofeno e indometacina, agem ao competir por sítios de ação das ciclooxigenases, enquanto o paracetamol compete por sítios de ação das peroxidases. (Ferguson, 2018; Hammerman et al., 2011).

Ao considerar as especificidades do paracetamol, o desempenho do medicamento é afetado pela concentração de peróxidos, pois estes apresentam efeito agonista sobre as POX e, portanto, prejudicial ao paracetamol. Por essa razão, há menores repercussões da droga nos tecidos periféricos, visto que são ricos em peróxidos. Já os estados hipoxêmicos, frequentes em RNPTs com PCA, diminuem a concentração de peróxidos no organismo, o que poderia favorecer o desempenho do fármaco. (Al-lawama et al., 2017; Buck, 2018) Além disso, o paracetamol aparenta ser promissor por estar associado a baixas taxas de plaquetopenia e por não haver indícios de afetar a agregação plaquetária (diferentemente da indometacina e do ibuprofeno), fenômeno responsável pela formação de um tampão que ajuda na oclusão e na remodelagem anatômica do CA (Echtler et al., 2010; Härkin et al., 2016).

Após uma análise dos estudos incluídos nesta revisão, observou-se que o período para início da terapia farmacológica foi um dado variável. Terrin et al. (2014) indicaram que iniciar o tratamento precoce do PCA (antes de 07 dias) de vida tem maior eficácia, devido às altas concentrações de prostaglandinas circulantes. (Terrin et al., 2015) Ao contrário, Okulu et al. (2020) mostraram que o tratamento farmacológico precoce em bebês nascidos antes de 29 semanas de gestação foi associado a maiores taxas de mortalidade e BDP em comparação com o manejo conservador.

A indometacina IV foi a primeira droga utilizada para o fechamento do CA em neonatos. No entanto, este fármaco está associado a diversos efeitos colaterais, como falência renal e mesentérica e hipoperfusão cerebral. A indometacina possui maior seletividade pela ciclooxigenase 1, resultando em mais casos de IR e ECN. (Ferguson, 2018) O ibuprofeno apresenta eficácia semelhante à indometacina quanto ao fechamento do CA, com menos efeitos sistêmicos, especialmente quando administrado por VO em prematuros com baixa idade pós-natal. No entanto, relatos apontam este fármaco como causador de trombocitopenia, IR, hiperbilirrubinemia, kernicterus, ECN, intolerância alimentar e hemorragia pulmonar. (Davidson et al., 2021; El-Farrash et al., 2018; Ferguson, 2018; Hammerman et al., 2011; Prado et al., 2019; Tekgündüz et al., 2014; Yurttutan et al., 2013)

Hammerman et al. (2011) e Balachander et al. (2020) relataram o uso do paracetamol para o tratamento da PCA hemodinamicamente significativa (PCA-HS) em cinco RNPT cujo tratamento com ibuprofeno foi falho ou estava contraindicado, concluindo que o paracetamol foi efetivo, com taxa de sucesso de 100%. Nos anos subsequentes, outros estudos foram publicados, corroborando a indicação desse fármaco. Os resultados desta revisão demonstraram que o paracetamol possui eficácia semelhante ao ibuprofeno e à indometacina, com menor prevalência de efeitos colaterais, além de ser melhor que placebo ou a não intervenção. Esses achados reforçam a discussão científica atual (Aikio et al., 2020; Asadpour et al., 2018; Kimani et al., 2020; Meena et al., 2020; Ohlsson, & Shah, 2020; Staunton & El-Khuffash, 2020).

Além disso, a IG mostrou interferir no fechamento do CA e na eficácia do paracetamol, observando-se que RNPT extremos apresentaram menores taxas de sucesso e maior recorrência do quadro. Isso pode ser justificado pelo aumento da expressão dos receptores de prostaglandinas nas paredes do CA e pelo desenvolvimento insuficiente dos componentes subendoteliais (Benitz, & Bhombal, 2020; Härkin et al., 2016; Terrin et al., 2015). O PN também é um fator que afeta o tratamento para esse quadro, com estudos demonstrando a relação da administração de paracetamol oral em RNMBP e RNEBP e a imaturidade do sistema gastrointestinal, intolerância alimentar e alteração do padrão de absorção intestinal. (Oboodi et al., 2020; Valerio et al., 2016) Um estudo de coorte retrospectivo demonstrou que em prematuros com PN maior que 750g, o paracetamol é mais eficaz quando a IG é maior que 28 semanas e o tamanho do CA é menor que 0,2cm (Vaidya et al., 2021).

Dani et al. (2021) e Higgins et al. (2021) relataram que o paracetamol pode ser uma opção relevante como profilaxia para PCA-HS no futuro. Juujärvi et al. (2018) avaliaram o tratamento profilático (média de 4h após o nascimento) com paracetamol IV e encontraram necessidade reduzida de administração de ibuprofeno subsequente ou intervenção cirúrgica quando comparada com a do grupo controle. Iacobelli et al. (2020) evidenciaram que o tratamento de PCA-HS antes de 48h de vida e paracetamol dado como tratamento de primeira linha estavam associados à diminuição da reabertura do CA. Roofthoof et al. (2015) atestaram que a administração do paracetamol IV tardio reduziu consideravelmente o sucesso do tratamento. No entanto, outros estudos (El-Khuffash et al., 2016; King et al., 2020; Luecke et al., 2017) analisaram a administração tardia (> 2 semanas) de paracetamol relatando sucesso terapêutico (King et al., 2020).

Pharande et al. (2017) relataram que o paracetamol pode apresentar eficácia prejudicada entre RNPTs que desenvolvem quadros sépticos ou necessitam do uso de furosemida. Esse fato pode estar associado a alta concentração de peróxidos devido ao processo inflamatório sistêmico e ao uso de vasopressores e diuréticos nesses casos. (Al-lawama et al., 2017; Buck, 2018; Pharande et al., 2017)

Embora alguns estudos recentes indiquem o uso *off-label* do paracetamol enquanto alternativa segura para ser considerada no tratamento do PCA ou como alternativa no caso de contraindicações ou insucesso de outros AINEs, não há consenso quanto às doses de administração do fármaco. Por isso, unidades de terapia intensiva neonatal iniciam terapia farmacológica sem orientações protocolares guiadas por evidências prévias. (Mukherjee et al., 2020; Tekgündüz et al., 2014)

O paracetamol causa menos efeitos adversos (El-Mashad et al., 2016; Ghaderian et al., 2019) e pode ser a melhor opção em casos de contraindicação a outros AINEs (Oncel, & Erdeve, 2016). Apresenta menores taxas de hemorragia intracerebral, trombocitopenia, intolerâncias hepáticas e renais; menores valores séricos de ureia, creatinina e bilirrubina, hemorragia

gastrointestinal e perfuração intestinal espontânea. A dose excessiva do paracetamol tem efeitos hepatotóxicos menores em RNPTs do que em crianças. (Balachander et al., 2020; El-Farrash et al., 2018; El-Mashad et al., 2016; Hammerman et al., 2011, Härkin et al., 2016; Meena et al., 2020)

No entanto, Okulu et al. (2020) mostraram diferenças nas taxas de enterocolite necrosante e mortalidade entre as vias de administração do paracetamol, ambas sendo maiores na terapia oral. Asadpour, Harandi et al. (2018) encontraram valores de alanina aminotransferase (ALT) mais próximos do limite superior de normalidade no grupo de recém-nascidos que receberam paracetamol oral do que no grupo dos que receberam ibuprofeno oral, recomendando a monitorização de função hepática e fatores sanguíneos por períodos maiores após administração da droga.

Ao comparar o uso de paracetamol (VO ou IV) com o de ibuprofeno (VO ou IV), Ohlsson e Shah (2020) relataram dados relacionados à necessidade de suplementação de oxigênio, ocorrência de hemorragia gastrointestinal e níveis séricos de creatinina e bilirrubina, todos menores ou ausentes no grupo paracetamol; enquanto a contagem de plaquetas e a saída de urina foram predominantes após o uso de paracetamol em relação ao ibuprofeno. Iacobelli et al. (2020) demonstraram que a administração do paracetamol associou-se à necessidade de doses mais baixas de furosemida, se comparado ao ibuprofeno. Tauber et al. (2020) avaliaram o estresse cardíaco, medido pelo nível de BNP, em grupos submetidos à terapia medicamentosa com ibuprofeno IV e paracetamol IV. Houve diminuição mais significativa do estresse cardíaco no grupo paracetamol.

Além disso, alguns estudos refletem sobre o uso de paracetamol combinado com outros medicamentos (Aikio et al., 2020; Hochwald et al., 2018; Keller et al., 2005; Kimani et al., 2020; Oboodi et al., 2020).

No entanto, quando associado ao ibuprofeno, não foram observadas diferenças na taxa de sucesso e nos efeitos adversos do tratamento (Aikio et al., 2020; Hochwald et al., 2018; Kimani et al., 2020). Em contraste, Oboodi et al. (2020) apresentaram resultados que demonstram efeito benéfico do uso concomitante de ibuprofeno VO e paracetamol IV, tendo taxas de fechamento de 100% ($p = 0,41$). Com esses achados, os autores indicaram que o uso de ambos medicamentos pode ser uma opção eficaz para o fechamento do CA. Portanto, são necessárias novas pesquisas com amostras maiores para confirmar esses resultados.

Esta revisão tem limitações e vieses típicos dos estudos de revisão. A multiplicidade de bases de dados e estudos incluídos tende a comparar os achados como semelhantes, atenuando o impacto das diferenças quanto aos perfis populacionais analisados, os tamanhos das amostras consideradas e as características das abordagens de cada estudo. A determinação dos critérios de busca dos estudos é um fator de limitação e viés. Considera-se também que as limitações dos artigos analisados podem impactar, conseqüentemente, neste trabalho.

5. Conclusão

Após análise dos estudos selecionados para esta revisão, é possível concluir que a terapia farmacológica com o paracetamol é promissora para fechamento do CA em RNPT, pois as taxas de fechamento foram semelhantes às encontradas nos tratamentos convencionais, com ibuprofeno e indometacina. Quanto à via de administração, foi observado que tanto a via oral quanto a via intravenosa apresentaram efetividade semelhante nos prematuros acima de 1500g, o que facilita o emprego dessa medicação em centros que não dispõem do paracetamol para uso IV. Outra vantagem apresentada pelo uso do paracetamol no tratamento da PCA foi a baixa associação com efeitos colaterais, o que contribui para não piorar o prognóstico desses pacientes, uma vez que estes já se encontram acometidos pela persistência do canal arterial e pela própria condição de prematuridade. Entretanto, consideramos que ainda são necessários mais estudos clínicos e prospectivos para corroborar a indicação do paracetamol como fármaco de primeira linha no tratamento de PCA em neonatos pré-termos. Assim, faz-se essencial o desenvolvimento de pesquisas, por exemplo, que aprofundem sobre o emprego profilático do paracetamol, além de estudos com uso em amostras populacionais mais regulares, isto é, com menor variabilidade de aspectos como peso e idade, considerando

que extremo e muito baixo peso ao nascer, baixa idade gestacional e grande tempo de vida pós-natal são aspectos levantados que podem interferir negativamente na ação do paracetamol para o tratamento de PCA.

Referências

- Aikio, O., Juujärvi, S., Saarela, T., & Hallman, M. (2020). Simultaneous paracetamol may promote ibuprofen-induced closure of ductus arteriosus. *European journal of clinical pharmacology*, 76(8), 1193–1195. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02884-2>
- Al-lawama, M., Alammori, I., Abdelghani, T. & Badran, E. (2017). Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Journal of International Medical Research*, 46(2), 811-818. 10.1177/0300060517722698
- Asadpour, N., Harandi P., Hamidi, M., Malek, M.A. & Malekpour-Tehrani, A. (2018). Comparison of the effect of oral acetaminophen and ibuprofen on patent ductus arteriosus closure in premature infants referred to hajar hospital in Shahrekord in 2016-2017. *Journal of Clinical Neonatology*, 4(24), 224-230. 10.4103/jcn.JCN_47_18
- Azevedo, L.F. & Sousa-Pinto, B. (2019). Avaliação Crítica de uma Revisão Sistemática e Meta- Análise: Da Definição da Questão de Investigação à Pesquisa de Estudos Primários. *Revista Da Sociedade Portuguesa De Anestesiologia*, 28(1), 53–56.
- Babaei, H., Nemati, R. & Daryoshi, H. (2018). Closure of patent ductus arteriosus with oral acetaminophen in preterm neonates: A randomized trial. *Biomedical Research and Therapy*. (2), 2034–44. 10.15419/bmrat.v5i02.418
- Bagheri, M.M., Niknafs P., Sabsevari, F., Torabi, M.H., Bijari, B.B., Noroozi, E. & Mossavi H. (2016). Comparison of oral acetaminophen versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. *Iranian Journal of Pediatrics*. 26(4), e3975. 10.5812/ijp.3975.
- Balachander, B., Mondal, N., Bhat, V., Adhisivam, B., Kumar, M., Satheesh S. & Thulasingham M. (2020). Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms—a prospective randomized clinical trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 33(9), 1587–92. 10.1080/14767058.2018.1525354.
- Benitz, W. E., & Bhombal, S. (2017). The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 22(5), 302–307. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.004>
- Buck, M.L. (2018). Update on the use of Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus Closure. *Pediatric Pharmacotherapy*, 24(5). <https://www.semanticscholar.org/paper/Number-5-May-2018-Update-on-the-Use-of-for-Patent-Buck/84cd2e601ab65fd0c1af34cfcff4e0c2dcfde76>
- Cakir, U., Tayman, C., Karacaglar, N.B., Beser, E., Ceran, B. & Unsal, H. (2021). Comparison of the effect of continuous and standard intermittent bolus paracetamol infusion on patent ductus arteriosus. *European Journal of Pediatrics*, 180(2), 433–40. 10.1007/s00431-020-03822-1
- Capuruçu, C. & Mota, C. (2014). Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infant: review of diagnosis and management. *Nascer e Crescer*. 23(4), 201-206. http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542014000700005&lng=pt
- Dang, D., Wang D., Zhang, C., Zhou, W., Zhou, Q. & Wu, H. (2013). Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS one*, 8(11). 10.1371/journal.pone.0077888
- Dani, C., Lista, G., Bianchi, S., Mosca, F., Schena, F., Ramenghi, L., Zecca, E., Vento, G., Poggi, C., Leonardi, V., Minghetti, D., Rosignoli, M.T., Calisti, F., Comandini, A., Cattaneo, A. & Lipone, P. (2021). Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics*, 180(3), 807–16. 10.1007/s00431-020-03780-8
- Dash, S.K., Kabra, N.S., Avasthi, B.S., Sharma, S.R., Padhi, P. & Ahmed, J. (2015). Enteral paracetamol or intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: A randomized controlled trial. *Indian Journal of Pediatrics*, 52(7), 573-578. 10.1007/s13312-015-0677-z
- Davidson, J. M., Ferguson, J., Ivey, E., Philip, R., Weems, M. F., & Talati, A. J. (2021). A randomized trial of intravenous acetaminophen versus indomethacin for treatment of hemodynamically significant PDAs in VLBW infants. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 41(1), 93–99. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0694-1>
- Donato, H., & Donato, M. (2019). Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Médica Portuguesa*, 32(3), 227-35. 10.20344/amp.11923
- Echtler, K., Stark, K., Lorenz, M., Kerstan, S., Walch, A., Jennen, L., Rudelius, M., Seidl, S., Kremmer, E., Emambokus, N. R., von Bruehl, M. L., Frampton, J., Isermann, B., Genzel-Boroviczény, O., Schreiber, C., Mehilli, J., Kastrati, A., Schwaiger, M., Shivdasani, R. A., & Massberg, S. (2010). Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nature medicine*, 16(1), 75–82. <https://doi.org/10.1038/nm.2060>
- El-Farrash, R.A., El Shimy, M.S., El-Sakka, A.S., Ahmed, M.G. & Abdel-Moez, D.G. (2018). Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(21), 3647-3654. 10.1080/14767058.2018.1470235
- El-Khuffash A., James A.T., Cleary A., Semberova J., Franklin O. & Miletin J. Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Arch Dis Child-Fetal*. 100(3), 253-256. 10.1136/archdischild-2014-307930
- El-Mashad, A.E.R., El-Mahdy, H., El Amrousy, D. & Elgendy, M. (2016). Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European Journal of Pediatrics*, 176(2), 233-240. 10.1007/s00431-016-2830-7

- El-Khuffash, A., Jain A., Corcoran, D., Shah, P.S., Hooper, C.W., Brown, N., Poole, S.D., Shelton, E.L., Milne, G.L., Reese, J. & McNamara P.J. (2014). Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatric Research*, 76(3), 238-244. 10.1038/pr.2014.82
- Ercole, F.F., Melo, L.S.D., & Alcoforado, C.L.G.C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 9-12. 10.5935/1415-2762.20140001
- Ferguson, J.M. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure (2018). *Congenital Heart Disease*, 14(1), 52-56. 10.1111/chd.12715
- Ghaderian, M., Barekatin, B. & Dardashty, A.B. (2019). Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24(96). 10.4103/jrms.JRMS_197_19
- Guimarães, A.F.M., Araújo, F.D.R., Meira, Z.M.A., Tonelli, H.A.F., Duarte, G.G., Ribeiro, L.C., Rezende, G.Q.M. & Castilho, S.R.T. (2019). Acetaminophen in low doses for closure of the ductus arteriosus of the premature. *Annals of Pediatric Cardiology*, 12(2), 97-102. 10.4103/apc.APC_42_18
- Hammerman, C., Bin-Nun, A., Markovitch, E., Schimmel, M.S., Kaplan, M. & Fink, D. (2011). Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*, 128(6), 1618-1621. 10.1542/peds.2011-0359
- Hamrick, S.E.G. & Hansmann, G. (2010). Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*, 125(5), 1020-1030. 10.1542/peds.2009-3506
- Härkin, P., Härmä A., Aikio O., Valkama M., Leskinen M., Saarela T. & Hallman M. (2016). Paracetamol accelerates closure of the ductus arteriosus after premature birth: a randomized trial. *Pediatrics*, 177, 72-77. 10.1016/j.jpeds.2016.04.066
- Hochwald, O., Mainzer, G., Borenstein-Levin, L., Jubran, H., Dinur, G., Zucker, M., Mor, M., Khoury, A., & Kugelman, A. (2018). Adding Paracetamol to Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *American journal of perinatology*, 35(13), 1319–1325. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1653946>
- Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., & Welch, V.A (2021). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2. *Cochrane*. www.training.cochrane.org/handbook.
- Higgins, J.P., Thomas, J. & Chandler, J. (2019). *Cochrane Database Systematic Review* (2a ed.) Nova Jersey: Editora John Wiley & Sons.
- Iacobelli, S., Lorrain, S., Gouyon, B., Gambacorta, S., Laforgia, N., Gouyon, J. B., & Bonsante, F. (2020). Drug exposure for PDA closure in France: a prospective, cohort-based, analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 76(12), 1765–1772. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02974-1>
- Juujärvi, S., Saarela, T., Hallman, M., & Aikio, O. (2018). Intravenous paracetamol was associated with closure of the ductus arteriosus in extremely premature infants. *Acta paediatrica: nurturing the child*, 107(4), 605–610. <https://doi.org/10.1111/apa.14137>
- Karabulut, B. & Paytoncu, S. Efficacy and Safety of Oral Paracetamol vs (2019). Oral Ibuprofen in the Treatment of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatric Drugs*, 21(2), 113-121. 10.1007/s40272-019-00331-z
- Keller, R. L., Tacy, T. A., Fields, S., Ofenstein, J. P., Aranda, J. V., & Clyman, R. I. (2005). Combined treatment with a nonselective nitric oxide synthase inhibitor (1-NMMA) and indomethacin increases ductus constriction in extremely premature newborns. *Pediatric research*, 58(6), 1216–1221. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000183659.20335.12>
- Kimani, S., Surak, A., Miller, M., & Bhattacharya, S. (2020). Use of combination therapy with acetaminophen and ibuprofen for closure of the patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Pediatrics & Child Health*, 26(4), 177-183. <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa057>
- King, R., Colon, M., Stanfel, L., & Tauber, K. A. (2020). Late Acetaminophen Therapy for Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Neonate. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics*, 25(6), 507–513. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.6.507>
- Kumar, A., Gosavi, R.S., Sundaram, V., Oleti, T.P., Krishnan, A., Kiran, S., Kumar, J., Murki, S., SundRm, M., Saini, S.S. & Dutta, S. (2020). Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Journal of Pediatrics*. 222, 79-84. 10.1016/j.jpeds.2020.01.058
- Luecke, C.M., Liviskie, C.J., Zeller, B.N., Vesoulis, Z.A. & McPherson, C. (2017). Acetaminophen for patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight neonates. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 22(6), 461-466. 10.5863/1551-6776-22.6.461
- Lu, J., Li, Q., Zhu, L., Chen, C. & Li, Z. (2019) Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine (Baltimore)*, 98(31), 16689. 10.1097/MD.00000000000016689
- Locali, R.F., Matsuoka, P.K., Gabriel, E.A., Bertini Júnior, A., La Rotta, C.A., Catani, R., Carvalho, A.C.C. & Buffolo, E. (2008). Patent Ductus Arteriosus Treatment in the Premature Newborn: Clinical and Surgical Analysis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 90(5), 345-349. 10.1590/S0066-782X2008000500007
- Meena, V., Meena, D., Rathore, P., Chaudhary, S. & Soni, J. (2020). Comparison of the efficacy and safety of indomethacin, ibuprofen, and paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates – A randomized controlled trial. *Annals Pediatric Cardiology*, 13(2), 130-135. 10.4103/apc.APC_115_19
- Morandi, M.I.W.M. & Camargo, L.F.R. (2015). Revisão sistemática da literatura. In: Dresch, A., Lacerda, D.P., & Antunes, J.R., JAV. *Design sciencie research: método e pesquisa para avanço da ciência e da tecnologia*. Porto Alegre: Bookman.
- Mukherjee, A., Jadhav, V., & Gupta, A. (2020). Off-label use of paracetamol in managing patent ductus arteriosus across neonatal intensive care units in the UK. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 106(1), 113–114. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320207>
- Obodi, R., Najib, K. S., Amoozgar, H., Pourarian, S., Moghtaderi, M., Mehdizadegan, N., & Sabzevari, F. (2020). Positive tendency toward synchronous use of acetaminophen and ibuprofen in treating patients with patent ductus arteriosus. Patent duktus arteriyozuslu hastaların tedavisinde eş zamanlı asetaminofen ve

ibuprofen kullanımına yönelik artmış eğilim. *Türk Kardiyoloji Derneği arsivi : Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organidir*, 48(6), 605–612. <https://doi.org/10.5543/tkda.2020.03902>

Ohlsson, A., Shah, P.S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev* [internet], [S.L.] n. 1, 27 de Jan, 2020 [acesso em: 20 de maio, 2020]. 10.1002/14651858.CD010061.pub3

Okulu, E., Erdeve, O., Arslan, Z., Demirel, N., Kaya, H., Gokce, I. K., Ertugrul, S., Cetinkaya, M., Buyukkale, G., Ozlu, F., Simsek, H., Celik, Y., Ozkan, H., Köksal, N., Akcan, B., Turkmen, M., Celik, K., Armangil, D., Bulbul, A., Tekgunduz, K. S., Turkish Neonatal Society INTERPDA Study Group (2020). An Observational, Prospective, Multicenter, Registry-Based Cohort Study Comparing Conservative and Medical Management for Patent Ductus Arteriosus. *Frontiers in pediatrics*, 8, 434. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00434>

Oncel, M.Y., Yurttutan, S., Erdeve, O., Uras, N., Altug, N., Oguz, S.S. & Canpolat, F.E. (2014). Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *The Journal of Pediatrics*, 164(3), 510-514. 10.1016/j.jpeds.2013.11.008

Oncel, M. Y., & Erdeve, O. (2016). Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World journal of clinical pediatrics*, 5(1), 75–81. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i1.75>

Oshima, A., Matsumura, S., Iwatani, A., Morita, M., Fujinuma, S., Motojima, Y., Tanaka, K., Masutani, S., Kabe, K., Ueda, K. & Namba, F. (2020). Safety and Feasibility of Intravenous Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus in Indomethacin-/Ibuprofen-Resistant or -Contraindicated Preterm Infants: A Case Series. *American Journal of Perinatology Reports*, 10(1), 49-53. 10.1055/s-0040-1702945

Pharande, P., Watson, H., Tan, K. & Sehgal, A. (2018). Oral paracetamol for patent ductus arteriosus rescue closure. *Pediatric Cardiology*, 39(1), 183-190. 10.1007/s00246-017-1745-z

Prado, R., Camacho, J.C.A., Paredes, R.A.M., Coutinho, F.M., Ribeiro, M.A.L. & Riera, A.R.P. (2019). Preterm newborns undergoing selective correction surgery of the patent ductus arteriosus: is there still space for these procedures?. *Journal of Human Growth and Development*, 29(3), 325-337. 10.7322/jhgd.v29.9528

Roofthoof, D. W., Van Beynum, I. M., de Klerk, J. C., van Dijk, M., van den Anker, J. N., Reiss, I. K., Tibboel, D., & Simons, S. H. (2015). Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *European journal of pediatrics*, 174(11), 1433–1440. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2541-5>

Sallmon, H., Koehne, P. & Hansmann, G. (2016). Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with patent ductus arteriosus. *Clinics Perinatology*, 43(1), 113-129. 10.1016/j.clp.2015.11.008

Staunton, D., & El-Khuffash, A. (2020). The unintended consequences of acetaminophen use for ductal closure in premature infants. *Pediatric research*, 87(7), 1153–1154. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0864-z>

Terrin, G., Conte, F., Oncel, M.Y., Scipione, A., McNamara, P.J., Simons, S., Sinha, R., Erdeve, O., Tekgunduz, K.S., Dogan, M., Kessel, I., Hammerman, C. & Nadir, E. (2015). Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 101(2), 127-136. 10.1136/archdischild-2014-307312

Terrin, G., Conte, F., Scipione, A., Bacchio, E., Conti, M. G., Ferro, R., Ventriglia, F., & De Curtis, M. (2014). Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Italian journal of pediatrics*, 40(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-21>

Tauber, K.A., King, R. & Colon, M. (2020). Intravenous acetaminophen vs intravenous ibuprofen to close a patent ductus arteriosus closure: A pilot randomized controlled trial. *Health Science Reports*, 3(3), 1-5. 10.1002/hsr2.183

Tekgündüz, K.Ş., Ceviz, N., Caner, I., Olgun, H., Demirelli, Y., Yolcu, C., Sahin, I.O. & Kara, M. (2014). Intravenous paracetamol with a lower dose is also effective for the treatment of patent ductus arteriosus in pre-term infants. *Cardiology in the Young*, 25(6), 1060-1064. 10.1017/S1047951114001577

Vaidya, R., Knee, A., Paris, Y., & Singh, R. (2021). Predictors of successful patent ductus arteriosus closure with acetaminophen in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 41(5), 998–1006. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00803-y>

Valerio, E., Valente, M.R., Salvadori, S., Frigo, A.C., Baraldi, E. & Lago, P. (2016). Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience. *European Journal of Pediatrics*, 175(7), 953-966. 10.1007/s00431-016-2731-9

Yang, B., Gao, X., Ren, Y., Wang, Y. & Zhang, Q. (2016). Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(4), 2531–36. 10.3892/etm.2016.3676

Yurttutan, S., Oncel, M. Y., Arayıcı, S., Uras, N., Altug, N., Erdeve, O., & Dilmen, U. (2013). A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 26(8), 825–827. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.755162>