

CAPÍTULO 6

REVISÃO DE LITERATURA EM FECHAMENTO DE CANAL ARTERIAL COM USO DE IBUPROFENO

Carlos de Oliveira Farias Junior

Médico formado pela Universidade Federal Fluminense, Especialista em Pediatria pela Santa Casa de Santos/SP. Especialista em Cardiologia Pediátrica pelo Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo /SP.

Raianne Vasconcelos Cord

Vivian Dias Barbosa

Mariana Aparecida Arruda Máximo

Glimer Mateus Dourado Martins

RESUMO

O objetivo deste estudo foi destacar o fechamento de canal arterial com uso de ibuprofeno, destacando o que há em termos de contribuições na literatura sobre esta temática. A metodologia adotada foi a revisão da literatura. Com base nos resultados encontrados, foi possível observar que o ibuprofeno é um medicamento com boa eficácia e segurança na promoção do fechamento de canal arterial em casos da persistência deste em recém-nascidos. Sua eficácia foi comparada, na maioria dos estudos, aos mesmos índices alcançados quando do uso da indometacina, mas seu grande diferencial é o fato de não estar associado à ocorrência de enterocolite necrosante, um efeito colateral bastante comum e grave quando do uso da indometacina. Ainda, o paracetamol tem sido muito utilizado e estudado nos últimos anos, mas as evidências de sua efetividade ainda carecem de mais estudos, especialmente a longo prazo. Assim, concluiu-se que o ibuprofeno representa, na atualidade, o principal medicamento a ser usado nos casos da necessidade de fechamento da persistência do canal arterial, por sua eficácia e sua segurança, com melhores resultados quando na administração por via oral.

PALAVRAS-CHAVE: Persistência do canal arterial. Persistência do ducto arterial. Ibuprofeno. Indometacina.

INTRODUÇÃO

A incidência de persistência do canal arterial em nascidos a termo foi estimada em 57 a cada 100.000 nascidos vivos, ao passo que a incidência de PCA em neonatos prematuros pesando entre 501 e 1.500 g foi de 31%. Além disso, 55% das crianças que pesam 1.000 g ou menos (extremo baixo peso ao nascer) foram descritas como portadoras de persistência de

canal arterial sintomática que, em última instância, precisa de tratamento médico (YANG et al, 2013).

O canal arterial é um vaso que faz a comunicação da artéria pulmonar com a aorta no feto. Ainda, caracteriza-se por ser uma estrutura de grande importância nesse período da vida, pois uma maior porção do débito ventricular combinado passa através dessa comunicação à aorta descendente e à placenta. Isso se deve ao maior volume ejetado pelo ventrículo direito e à pequena quantidade de sangue direcionado aos pulmões (MIYAGUE, 2005).

Quando a criança nasce prematuramente, observa-se a persistência do canal arterial, que se mantém aberto por um período mais prolongado (MIYAGUE, 2005).

Nestes casos, as consequências são o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar acarretando edema pulmonar, isquemia dos músculos papilares dos ventrículos, comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral e morte (ANJOS et al, 2016).

Nestas situações, a intervenção precoce é essencial e proporciona o alcance de maiores taxas de sucesso (ANJOS, 2016).

No tratamento farmacológico é possível o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (indometacina, ibuprofeno) (MARGOTTO et al, 2015).

Em abril de 2006, o Ibuprofeno lisina (ibuprofeno) foi apresentado, com a aprovação da Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos, como um agente alternativo para o fechamento da PCA em neonatos prematuros.¹⁰ Em diversos ensaios clínicos controlados e randomizados, o ibuprofeno foi tão eficaz quanto a indometacina na promoção do fechamento do canal, e teve menos efeito sobre as perfusões renal, mesentérica e cerebral (YANG et al, 2013).

No entanto, especialmente nos últimos anos, o uso de inibidores da ciclooxigenase como indometacina e ibuprofeno no tratamento de persistência do canal arterial vem sendo substituído por paracetamol devido aos menores efeitos adversos aos recém-nascidos (ANJOS, 2016).

O objetivo deste estudo é destacar o fechamento de canal arterial com uso de ibuprofeno, destacando o que há em termos de contribuições na literatura sobre esta temática.

A metodologia adotada será a revisão da literatura.

REVISÃO DE LITERATURA

Georgetti et al (2006) descreveram uma série de casos de recém-nascidos prematuros, portadores de persistência do canal arterial, tratados com ibuprofeno por via enteral. Os autores realizaram um estudo retrospectivo de recém-nascidos com idade gestacional abaixo de 33 semanas e peso de nascimento abaixo de 1500g internados em um Hospital Universitário. O diagnóstico clínico de persistência de canal arterial foi confirmado por ecocardiografia bidimensional com doppler. Todos os prematuros receberam uma dose de ataque de 10 mg/kg seguida de duas

doses de 5 mg/kg de ibuprofeno com intervalo de 24 horas, por sonda gástrica. Avaliaram-se o sucesso do tratamento e a frequência de efeitos colaterais. Dos 108 recém-nascidos internados no período do estudo, 29 (26,8%) desenvolveram persistência de canal arterial. Destes, 17 (58,6%) receberam um ciclo de ibuprofeno, 8 (27,6%) dois ciclos e 4 (13,7%), três ciclos, com taxa de fechamento do canal de 96,5%. Na conclusão dos autores, os resultados apresentados assemelham-se aos descritos na literatura, levando em conta o uso do ibuprofeno administrado por via venosa. Entretanto, para os autores, devido ao desenho do estudo e ao pequeno número de casos incluídos na presente pesquisa, o ibuprofeno por via enteral ainda não pode ser indicado de forma rotineira.

Fakhraee et al (2007) compararam a eficácia e segurança do ibuprofeno oral e indometacina oral para o tratamento de persistência de canal arterial em prematuros. Um total de 36 lactentes (idade gestacional inferior a 34 semanas) que tinham confirmado ecocardiograficamente a persistência do canal arterial foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram aleatoriamente administrados com três doses orais de indometacina (0,2 mg / kg, em um intervalo de 24 horas) ou ibuprofeno (uma primeira dose de 10 mg / kg, seguida em um intervalo de 24 horas por duas doses de 5 mg / kg cada) (n = 18 cada grupo). A taxa de fechamento ductal, efeitos colaterais, complicações e o curso clínico das crianças foram registrados. Os resultados apontaram que o canal arterial foi fechado em todos os 18 pacientes (100%) no grupo do ibuprofeno e em 15 (83,3%) pacientes no grupo da indometacina. Não houve diferenças significativas nos níveis séricos de nitrogênio ureico e creatinina no sangue entre os dois grupos antes e após o tratamento. Observou-se que enterocolite necrosante ocorreu em 3 pacientes no grupo indometacina e nenhum no grupo ibuprofeno. A taxa de sobrevivência em 1 mês após o tratamento foi de 94% (17/18) em ambos os grupos. Um lactente do grupo do ibuprofeno morreu de septicemia e um no grupo da indometacina morreu em consequência da enterocolite necrosante. Na conclusão dos autores, o ibuprofeno oral é tão eficaz quanto a indometacina oral para o tratamento da persistência do canal arterial em neonatos prematuros. Ainda, a terapia com ibuprofeno oral está associada a uma menor incidência de enterocolite necrosante.

Leite (2011) destacou uma revisão sistemática que revelou que o ibuprofeno é efetivo no fechamento da persistência do canal arterial comparado com placebo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa na efetividade do ibuprofeno comparado com indometacina foi encontrada. Ainda, observou-se que o ibuprofeno reduziu o risco de enterocolite necrotizante e teve menos efeitos negativos sobre a função renal. O ibuprofeno também parece conferir benefícios quando comparado com a indometacina no tratamento da PDA, porém o médico deve estar ciente que ambas as drogas estão associadas com efeitos adversos. Diante destas considerações, os autores consideram que mais estudos são necessários

para avaliar o efeito de longo prazo do ibuprofeno comparado com indometacina no tratamento de prematuros com PDA.

Yang et al (2013) afirmaram que existem poucos relatórios publicados com relação à eficácia do ibuprofeno via oral no tratamento da persistência do canal arterial (PCA) em neonatos com extremo baixo peso ao nascer. Foi feita a comparação do ibuprofeno via oral com a indometacina intravenosa no que diz respeito à eficácia e segurança no tratamento de PCA em neonatos com peso inferior a 1.000 g ao nascer. Os neonatos foram tratados tanto com indometacina intravenosa quanto com ibuprofeno via oral. A taxa de fechamento do canal, a necessidade de tratamentos adicionais, os efeitos colaterais ou as complicações relacionadas ao medicamento e a mortalidade foram comparados entre os dois grupos de tratamento. Participaram 26 neonatos que receberam indometacina e 22 que receberam ibuprofeno. A taxa geral de fechamento do canal foi semelhante nos dois tratamentos: o fechamento do canal ocorreu em 23 dos 26 neonatos (88,5%) no grupo indometacina, e em 18 dos 22 neonatos (81,8%) no grupo ibuprofeno ($p = 0,40$). Não houve diferenças significativas com relação a efeitos colaterais ou complicações adicionais. Concluiu-se que, em neonatos com extremo baixo peso ao nascer, o ibuprofeno via oral é tão eficaz quanto a indometacina intravenosa no tratamento da PCA. Não foram observadas diferenças entre os medicamentos no que diz respeito à segurança.

Sivanandan et al (2013) compararam o tratamento para fechamento da persistência do canal arterial (PCA) e eventos adversos (disfunção renal aguda, enterocolite necrosante, perfuração intestinal espontânea e sangramento gastrointestinal) entre recém-nascidos prematuros que receberam indometacina e ibuprofeno. Foi realizado um estudo retrospectivo de avaliação da efetividade comparativa em recém-nascidos prematuros (≤ 32 semanas) que receberam indometacina ou ibuprofeno para tratamento de PCA sintomática. Dos 124 bebês elegíveis, 54 receberam indometacina e 70 receberam ibuprofeno. A incidência geral de fechamento médico de PCA com indometacina foi de 37/54 (68,5%), em comparação com 42/70 (60%) no grupo de ibuprofeno. A proporção de lactentes com ligação cirúrgica de PCA foi semelhante entre os dois grupos (18,5% em ambos os grupos). Não houve diferença nas incidências de disfunção renal aguda, estágio de enterocolite necrosante ≥ 2 , perfuração intestinal espontânea e sangramento gastrointestinal entre os grupos indometacina e ibuprofeno. Concluiu-se que o ibuprofeno é tão eficaz quanto a indometacina no tratamento da PCA sintomática em bebês prematuros. Observou-se ainda que ambos os agentes têm efeitos adversos semelhantes e que a escolha de um agente sobre o outro deve ser baseada na disponibilidade local e na preferência de dosagem.

Ohlsson et al (2013) buscaram determinar a eficácia e segurança do ibuprofeno no fechamento de PCA em recém-nascidos prematuros e / ou com baixo peso ao nascer. O estudo comparou as seguintes combinações: 1) uso do ibuprofeno (intravenoso) comparado com placebo; 2) uso do ibuprofeno (oral) em comparação com placebo; 3) uso do ibuprofeno (oral ou

intravenoso) comparado com outros inibidores da ciclo-oxigenase (administrados via intravenosa ou oral); 4) ibuprofeno (oral) versus indometacina (administrado via intravenosa ou oral); 5) ibuprofeno (oral) versus ibuprofeno intravenoso; 6) dose alta versus dose padrão de ibuprofeno intravenoso; 7) administração precoce versus expectante do ibuprofeno intravenoso. O estudo caracterizou-se como revisão de literatura, onde foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados de ibuprofeno para o tratamento de um PCA em recém-nascidos. Um total de 27 estudos foram incluídos nesta revisão. Ao final, os autores chegaram à conclusão de que o ibuprofeno é tão eficaz quanto a indometacina no fechamento de uma PCA e reduz o risco de enterocolite necrosante e insuficiência renal transitória. Dada a redução dos índices de enterocolite necrosante, o ibuprofeno parece ser atualmente a droga de escolha. A administração oro-gástrica de ibuprofeno parece ser pelo menos tão eficaz quanto a administração. Poucos pacientes foram incluídos em estudos que avaliaram a eficácia de uma dose alta de ibuprofeno versus a dose padrão e administração precoce versus expectante do ibuprofeno para fazer recomendações. Ainda, para os autores, mais estudos são necessários para avaliar o efeito do ibuprofeno comparado ao tratamento com indometacina em desfechos em longo prazo em lactentes com PCA.

Zangheli et al (2015) avaliaram a eficácia e segurança do ibuprofeno vs. demais anti-inflamatórios não esteroidais, no tratamento de recém-nascidos prematuros com persistência do canal arterial. Após elaborar a pergunta estruturada, a busca nas bases de dados MEDLINE, Cochrane Library, Tripdatabase, e CRD, foi realizada em 08/02/2015, utilizando os descritores MeSH (“Ductus Arteriosus, Patent”[Mesh]) AND (“Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”[Mesh]) AND (systematic[*sb*]) e seguiu as diretrizes de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. Foram identificadas 98 referências, após o processo de seleção norteado pela pergunta estruturada e pelos critérios de qualidade descritos no instrumento AMSTAR, 6 referências relataram algum processo sistemático de recuperação de evidências. O risco relativo (RR) de alcançar o fechamento da persistência do canal arterial não apresentou diferença significativa entre o tratamento com ibuprofeno intravenoso (IV) vs. indometacina (IV). Quando comparado o ibuprofeno oral vs. indometacina oral ou IV, também não houve diferença estatisticamente significativa. Já quando comparado, ibuprofeno oral vs. (IV), o risco de falha no fechamento da persistência do canal arterial foi 59% menor no grupo oral. Os resultados demonstram ainda uma menor tendência dos casos de enterocolite necrosante ao usar ibuprofeno oral. Na conclusão dos autores, ao comparar ibuprofeno (IV) vs. indometacina (IV), é necessário avaliar outros parâmetros para auxiliar na tomada de decisão. O ibuprofeno oral parece ser uma alternativa eficaz e segura, nos casos em que o intravenoso está indisponível devido às diferentes restrições.

Roothoof et al (2015) destacaram que o tratamento farmacológico de uma persistência do canal arterial (PDA) em recém-nascidos prematuros

ainda atualmente representa um verdadeiro desafio. O uso do paracetamol tem despertado, nos últimos anos, um maior interesse em avaliação das vantagens deste medicamento no tratamento. Os autores avaliaram a eficácia do paracetamol endovenoso no fechamento de PCA em recém-nascidos de muito baixo peso com PCA hemodinamicamente significativa, que não responderam ao ibuprofeno ou tiveram uma contraindicação para o ibuprofeno. Eles receberam terapia com paracetamol em altas doses (15 mg / kg / 6 h intravenosa) por 3-7 dias. Ultrassonografias cardíacas foram realizadas antes e 3 e 7 dias após o tratamento. Trinta e três pacientes foram incluídos com uma idade gestacional mediana de 25 (1/7) semanas (IQR 1.66), um peso médio de nascimento de 750 g (IQR 327), e uma mediana de idade pós-natal de 14 dias (IQR 12). O paracetamol foi ineficaz em 27/33 pacientes (82%). Ainda mais, após a exposição anterior ao ibuprofeno, isso foi mesmo 100%. Na conclusão dos autores, o paracetamol após falha do tratamento com ibuprofeno não foi eficaz para o fechamento da PCA em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer. A partir dos achados deste estudo, os autores concluíram que o tratamento com paracetamol para o fechamento da PCA não pode ser recomendado para crianças com idade pós-natal abaixo de 2 semanas.

Kim et al (2016) descreveram o curso clínico e os fatores de risco para hipertensão arterial pulmonar após o tratamento com ibuprofeno para fechar a persistência do canal arterial. Participaram do estudo todos os recém-nascidos com peso <1500 g ao nascimento que receberam ibuprofeno para fechar a persistência do canal arterial. No total, dos 144 bebês elegíveis, 10 desenvolveram hipertensão arterial pulmonar (6,9%). Em relação ao grupo sem hipertensão arterial pulmonar, o grupo com HAP apresentou maior gravidade respiratória e displasia broncopulmonar grave mais frequente ou morte antes de 36 semanas de idade pós-menstrual. A análise multivariada demonstrou que a menor idade gestacional, o peso ao nascer abaixo do terceiro percentil para a idade, a hipertensão materna da gravidez e os oligodramnios foram fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar após o tratamento com ibuprofeno. Na conclusão dos autores, uma alta incidência de hipertensão arterial pulmonar após tratamento com ibuprofeno foi observada na população estudada. Além disso, a idade gestacional mais jovem e várias condições pré-natais foram identificadas como fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar após o tratamento com ibuprofeno.

Pacifici (2016) destacaram que o ibuprofeno e a indometacina são potentes inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase e inibem a síntese de prostaglandina E2. O ibuprofeno e a indometacina inibem a síntese de prostaglandina E2 e favorecem o fechamento do canal arterial. A indometacina reduz a velocidade do fluxo sanguíneo renal, intestinal e cerebral, enquanto o ibuprofeno tem efeito menor sobre a velocidade do fluxo de sangue nesses órgãos. O ibuprofeno reduz o risco de enterocolite necrotizante e de insuficiência renal transitória e é a droga de escolha para o

fechamento do canal arterial patente. Para os autores, o ibuprofeno e a indometacina podem ser ministrados por via oral, tendo a capacidade de promover o fechamento do canal arterial com a mesma velocidade, embora a indometacina seja considerada mais tóxica em relação ao ibuprofeno.

Dornelles et al (2016) compararam a eficácia do ibuprofeno endovenoso em doses altas (20, 10 e 10 mg/kg/dose) e em doses baixas (10, 5 e 5 mg/kg/dose) para o fechamento do canal arterial em recém-nascidos pré-termo. Foi realizado um estudo de coorte com controle histórico que pesquisou recém-nascidos que receberam ibuprofeno endovenoso, de 2010 a 2013, na unidade de internação neonatal, em doses altas e baixas para o fechamento do canal arterial, documentado por ecocardiograma. Como desfechos secundários foram avaliados o número de ciclos de ibuprofeno feitos, a incidência de displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante, alteração de função renal e óbito. Os participantes receberam três doses de ibuprofeno para tratamento do canal arterial 77 pacientes, 33 dose alta e 44 dose baixa; 25 (56,8%) dos que receberam dose baixa fecharam o canal após o 1º ciclo e 17 (51,5%) fecharam após receberem dose alta ($p > 0,99$); 16 pacientes receberam o 2º ciclo e 50% fecharam o canal após uso de dose baixa e 60% após o uso de dose alta ($p > 0,99$); sete pacientes foram à cirurgia para fechamento do canal, 13,6% do grupo que recebeu dose baixa e 3% dose alta ($p = 0,22$); 39 pacientes desenvolveram displasia broncopulmonar, 50% do grupo de dose baixa e 51,5% do grupo de dose alta ($p > 0,99$); 22 (50%) dos pacientes do grupo dose baixa evoluíram a óbito versus 15 (45,5%) dos pacientes do grupo de dose alta ($p = 0,86$). Na conclusão dos autores, não foram encontradas diferenças em relação ao fechamento do canal arterial, assim como ocorrência de efeitos adversos, quando comparamos os dois esquemas posológicos.

Anjos (2016) fez uma revisão de literatura em bases de dados como PUBMED, SCIELO, sobre os tratamentos disponíveis para fechamento do canal arterial. Os resultados apontaram que o uso de indometacina e ibuprofeno representam métodos eficazes para o fechamento do canal arterial. Conforme o autor, o paracetamol vem ganhando importância no tratamento da persistência do canal arterial, com a vantagem de que os efeitos indesejáveis ao paciente são menores com o uso desta droga. Desta forma, em razão dos vários efeitos colaterais no tratamento da persistência do canal arterial com uso dos inibidores da COX o paracetamol, está sendo utilizado no fechamento deste, porém ainda se mostram necessários mais estudos clínicos com relação a segurança e eficácia desse medicamento.

Dani et al (2016) avaliaram a eficácia e segurança do paracetamol endovenoso em comparação ao ibuprofeno endovenoso para o tratamento da persistência do canal arterial em neonatos prematuros. Um total de 110 bebês nascidos de 25 (+0) a 31 (+6) semanas de idade gestacional serão incluídos e randomizados para receber paracetamol ou ibuprofeno (55 pacientes por grupo) a partir de 24-72 horas de vida. Os resultados foram comparados após 3 dias de uso de paracetamol ou ibuprofeno. Os desfechos

secundários incluem a taxa de fechamento do canal arterial após o segundo ciclo de tratamento com ibuprofeno, a taxa de reabertura do canal arterial, a incidência de ligadura cirúrgica e a ocorrência de efeitos adversos. Os autores concluíram que o paracetamol pode oferecer várias vantagens terapêuticas importantes em relação às opções de tratamento atuais, e pode se tornar o tratamento de escolha para o manejo da persistência do canal arterial, principalmente devido ao seu perfil de efeitos colaterais menos graves que as outras terapêuticas disponíveis.

Valério et al (2016) avaliaram a eficácia e segurança do paracetamol intravenoso (iv) para o fechamento do canal arterial em uma população de 23-32 semanas, como "primeira linha" (quando o tratamento com ibuprofeno tradicional era contraindicado) ou "resgate" (após a falha do ibuprofeno) e (2) para identificar preditores de fechamento da persistência do canal arterial. Concluiu-se que o paracetamol se mostrou eficaz em nossa população de estudo. Ainda, conforme os autores, o paracetamol oral foi considerado tão eficaz quanto o ibuprofeno oral para o fechamento de canal arterial no prematuro.

Harkin et al (2016) estudaram o efeito biológico do paracetamol, um inibidor da prostaglandina sintase, no fechamento precoce do canal arterial, e avaliar possíveis efeitos adversos associados à droga. Em um estudo controlado, duplo-cego, crianças com muito baixa idade gestacional (<32 semanas) que necessitam de cuidados intensivos foram aleatoriamente designados a usar paracetamol intravenoso ou placebo (0,45% NaCl). Uma dose de ataque de 20 mg / kg foi administrada dentro de 24 horas após o nascimento, seguido por 7,5 mg / kg a cada 6 horas por 4 dias. Exames diários de ultrassom cardíaco de calibres ductais foram realizados antes da primeira dose e até 1 dia após a última dose. O principal desfecho foi a diminuição do calibre ductal sem efeitos colaterais. De 63 crianças rastreadas, 48 foram randomizados: 23 foram atribuídos ao paracetamol e 25 ao placebo. Antes da intervenção, seus calibres ductais eram semelhantes. Durante a intervenção, o canal fechado mais rapidamente no grupo. Concluiu-se que o paracetamol profilático induziu o fechamento precoce do ducto arterioso sem efeitos colaterais detectáveis.

Rostas et al (2016) destacaram que o manejo da persistência do canal arterial representa um desafio permanente no cuidado de neonatos extremamente prematuros. A determinação da estratégia de tratamento ideal requer uma consideração cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais das terapias disponíveis. A ligação cirúrgica resulta em fechamento ductal confiável, mas pode resultar em inúmeras complicações a curto prazo e ter um impacto negativo no resultado a longo prazo. A indometacina intravenosa foi o primeiro agente farmacológico amplamente utilizado para o fechamento da PCA. A indometacina intravenosa efetivamente fecha o ducto arterioso e previne a hemorragia pulmonar e a hemorragia intraventricular grave, mas não consegue mitigar as morbidades de curto prazo e melhorar os desfechos a longo prazo. O ibuprofeno intravenoso representa uma terapia alternativa

com menos efeitos adversos renais. No entanto, o ibuprofeno intravenoso não previne a hemorragia intraventricular grave e também tem efeitos adversos, incluindo o deslocamento da bilirrubina e o potencial para aumentar o risco de doença pulmonar crônica. O ibuprofeno enteral também foi investigado, embora os efeitos adversos gastrointestinais limitem a utilização disseminada. Já o paracetamol na visão dos autores representa uma nova terapia sedutora devido à ampla disponibilidade, baixo custo e um perfil de segurança atraente. No entanto, consideraram que mais estudos mostram-se necessários para que se possa determinar a eficácia e os riscos desta terapêutica. Enquanto novos estudos vão sendo realizados, é essencial que os médicos pesem os riscos e benefícios potenciais de cada terapia para cada recém-nascido, considerando todas as evidências disponíveis.

Tan et al (2016) destacaram que o manejo clínico da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo é um tema controverso e, apesar de quase três décadas de pesquisa, permanecem opiniões variadas. Esse dilema deriva da ligação causal incerta entre a persistência do canal arterial e as comorbidades neonatais, bem como a falta de evidências claras que demonstrem que os benefícios do tratamento superam os riscos. Houve uma mudança geral no manejo da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo, desde o fechamento precoce e agressivo até uma abordagem mais conservadora da espera vigilante e do fechamento espontâneo. No entanto, uma recomendação firme não pode ser feita devido à falta de ensaios clínicos randomizados que validem as estratégias de tratamento. Embora os inibidores da ciclooxigenase, nomeadamente a indometacina e o ibuprofeno, sejam tratamentos farmacológicos aprovados para o PDA, existe uma necessidade de explorar terapias médicas alternativas, tendo em conta a falta de resposta clínica em muitos recém-nascidos e preocupações sobre efeitos adversos. O uso de paracetamol como agente farmacológico é uma terapêutica que tem alcançado grande destaque nos últimos anos.

Hagadom et al (2016) em um estudo examinaram as tendências recentes e variação inter-hospitalar no uso de indometacina, ibuprofeno e ligadura cirúrgica para persistência do canal arterial (PCA) em recém-nascidos com muito baixo peso (RNMBP). A PCA foi diagnosticada em 5.719 (42%) crianças com RNMBP. Inibidores da ciclooxigenase e / ou ligadura foram usados em 74% dos bebês com PCA em geral, porém os hospitais estudados variaram muito no manejo de PCA. As chances de qualquer inibidor da ciclooxigenase ou tratamento cirúrgico para PDA diminuíram 11% ao ano durante o período do estudo. Isto foi temporariamente associado com melhora da sobrevivência, mas também com o aumento da displasia broncopulmonar, leucomalácia periventricular, retinopatia da prematuridade e insuficiência renal aguda em análises não ajustadas. Os autores concluíram que o uso de inibidores da ciclooxigenase e ligadura para PCA em RNMBP diminuiu ao longo de um período de 10 anos nos hospitais estudados. Mais

evidências são necessárias para avaliar o impacto dessa mudança no gerenciamento de PDA.

EI-Mashad et al (2017) compararam a eficácia e os efeitos colaterais da indometacina, ibuprofeno e paracetamol no fechamento do canal arterial em recém-nascidos prematuros. Um total de 300 neonatos prematuros com persistência do canal arterial admitidos em nossa unidade de terapia intensiva neonatal foram incluídos no estudo. Eles foram divididos em 3 grupos. Grupo I (grupo paracetamol) recebeu infusão de 15 mg / kg / 6 h IV paracetamol por 3 dias. O grupo II (grupo ibuprofeno) recebeu 10 mg / kg de infusão de ibuprofeno IV, seguido de 5 mg / kg / dia por 2 dias. O grupo III (grupo indometacina) recebeu infusão de 0,2 mg / kg / 12 h de indometacina IV por três doses. Investigações laboratoriais, como teste de função renal, teste de função hepática, hemograma completo e gasometria foram realizados, além de exames ecocardiográficos. Todas as investigações foram realizadas antes e 3 dias após o tratamento. Foi possível concluir que o paracetamol é tão eficaz como indometacina e ibuprofeno no fechamento de canal arterial em recém-nascidos prematuros e tem menos efeitos colaterais, principalmente na função renal, contagem de plaquetas e sangramento do trato gastrointestinal. Os autores afirmaram que este é o primeiro grande estudo que compara a eficácia e os efeitos colaterais dos 3 medicamentos em um único estudo.

Prescott et al (2017) realizaram uma revisão integrativa da literatura avaliando as recomendações de diagnóstico e tratamento derivadas dos mais altos níveis de evidência. Através de revisão de literatura, observou-se que a falta de consenso em torno do diagnóstico e do significado clínico da PCA dificulta a meta-análise entre os estudos e confunde a compreensão de estratégias de manejo adequadas. Os novos biomarcadores, as opções farmacêuticas e os métodos de fechamento transcaterter estão expandindo as opções de diagnóstico e tratamento. Conforme os autores, crianças com peso inferior a 1000 g estão em maior risco. O fechamento profilático não é mais recomendado, embora a terapia assintomática precoce ainda seja preferida por alguns para evitar a sobrecirculação pulmonar prolongada ou a diminuição da perfusão renal e intestinal. Medidas de tratamento conservador, como a restrição de fluidos e a administração de diuréticos, não se mostraram consistentemente eficazes e, em alguns casos, prejudiciais. Os inibidores da ciclooxigenase são eficazes, mas apresentam efeitos adversos renais e mesentéricos. O ibuprofeno oral está associado a menor ocorrência de enterocolite necrosante. Na conclusão dos autores, critérios de estadiamento bem definidos ajudariam na comparação e na meta-análise e ensaios que incluam um grupo de controle que não recebe terapia podem ajudar a separar os resultados associados à prematuridade daqueles associados ao PDA.

Yoo et al (2017) avaliaram as diferenças na mortalidade e nos resultados intra-hospitalares de prematuros com mais de 28 semanas de gestação que receberam tratamento com ibuprofeno de acordo com a

presença de sintomas clínicos (oligúria, hipotensão ou doença respiratória moderada a grave), dificuldade atribuível ao ducto arterioso patente hemodinamicamente significativo (hsPDA) no momento do primeiro tratamento com ibuprofeno. No total, 91 crianças foram incluídas, sendo que 14 bebês (15,4%) receberam tratamento com ibuprofeno quando havia sintomas clínicos devido a hsPDA (grupo de sintomas clínicos). No grupo de sintomas clínicos, os bebês eram mais jovens (25 [23-27] vs. 26 [23-27] semanas; $P = 0,012$) e mais leves (655 [500-930] vs. 880 [370-1,780] gramas; $P < 0,001$). Embora a frequência de ligadura do canal arterial (PCA) secundária e a incidência de displasia broncopulmonar (DBP) tenham sido maiores no grupo de sintomas clínicos na análise univariada, após análise de regressão logística multivariada para o escore CRIB-II, peso ao nascer, ano de nascimento e o cuidado ventilatório invasivo ≤ 2 dias após o nascimento, não houve diferenças significativas na mortalidade, frequência da ligação secundária e desfechos intra-hospitalares, incluindo enterocolite necrosante (NEC), hemorragia intraventricular (IVH), DBP ou morte. Para os autores, estes dados sugerem que pode-se adiar o tratamento de PDA até que os sintomas clínicos se tornem proeminentes.

Ohlsson et al (2018) buscaram determinar a eficácia e segurança do paracetamol por via intravenosa ou oral comparado ao placebo ou nenhuma intervenção, indometacina intravenosa, ibuprofeno intravenoso ou oral ou com outros inibidores da ciclooxigenase para tratamento de PCA diagnosticada ao ecocardiograma em recém-nascidos prematuros ou com baixo peso. Foi realizada uma detalhada revisão de literatura, onde foram incluídos ensaios clínicos randomizados nos quais o paracetamol foi comparado a nenhuma intervenção, placebo ou outros agentes usados para encerramento de PCA independentemente da dose, duração e modo de administração em crianças prematuras (≤ 34 semanas de idade pós-menstrual). Nós revisamos os resultados da pesquisa e fizemos uma seleção final de artigos potencialmente elegíveis por discussão. Foram incluídos estudos de uso profilático e terapêutico de paracetamol. Os resultados sugerem que o paracetamol é tão efetivo quanto o ibuprofeno, evidências de baixa qualidade sugerem que o paracetamol é mais efetivo que o placebo ou nenhuma intervenção e evidências de baixa qualidade sugerem que o paracetamol é eficaz. como indometacina no fechamento de um PCA Não houve diferença no resultado do neurodesenvolvimento em crianças expostas ao paracetamol em comparação com o ibuprofeno, no entanto, a qualidade da evidência é baixa e vem de apenas um estudo.

Mitra et al (2018) afirmaram que apesar da crescente ênfase no manejo conservador da persistência do canal arterial (PCA) em prematuros, diferentes intervenções farmacoterapêuticas são utilizadas para tratar aqueles que desenvolvem PCA hemodinamicamente significativa. Os autores buscaram estimar a probabilidade relativa de fechamento da PCA hemodinamicamente significativa com intervenções farmacoterapêuticas comuns e comparar as taxas de eventos adversos. As bases de dados do

MEDLINE, Embase e Cochrane Central Register de Ensaios Controlados foram pesquisadas, sendo incluídos na amostra os ensaios clínicos que envolveram bebês prematuros com idade gestacional inferior a 37 semanas tratados com indometacina intravenosa ou oral, ibuprofeno ou paracetamol um contra o outro, placebo ou nenhum tratamento para PCA hemodinamicamente significativa com diagnóstico clínico ou ecocardiográfico. Os dados foram extraídos independentemente em pares por 6 revisores e sintetizados com metanálises de rede de efeitos aleatórios bayesianos. Como resultados apontaram que em 68 ensaios clínicos randomizados de 4802 lactentes, 14 variações diferentes de indometacina, ibuprofeno ou acetaminofeno foram usadas como modalidades de tratamento. A taxa geral de fechamento do PDA foi de 67,4% (2867 de 4256 bebês). Uma dose alta de ibuprofeno oral foi associada a uma probabilidade significativamente maior de fechamento de PCA vs uma dose padrão de ibuprofeno intravenoso e uma dose padrão de indometacina intravenosa. Com base nas estatísticas de classificação, uma dose alta de ibuprofeno oral foi classificada como a melhor opção farmacoterapêutica para o fechamento de PCA (média da superfície sob a curva cumulativa [SUCRA], 0,89 [SD, 0,12]) e para evitar a ligação cirúrgica de PCA (média SUCRA, 0,98 [DP, 0,08]). Não houve diferença significativa nas chances de mortalidade, enterocolite necrosante ou hemorragia intraventricular com o uso de placebo ou nenhum tratamento em comparação com qualquer uma das outras modalidades de tratamento. Os autores então concluíram que uma dose alta de ibuprofeno por via oral foi associada a uma maior probabilidade de fechamento da PCA hemodinamicamente significativa em comparação com doses padrão de ibuprofeno intravenoso ou indometacina intravenosa; placebo ou nenhum tratamento alterou significativamente a probabilidade de mortalidade, enterocolite necrosante ou hemorragia intraventricular.

DISCUSSÃO

A persistência do canal arterial em recém-nascido é uma intercorrência relativamente comum no cotidiano do atendimento em neonatologia.

Basicamente, em recém-nascidos prematuros especialmente, esta intercorrência é muito frequente, resultando em aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, com subsequente edema, isquemia, comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral e morte, de acordo com o que foi destacado por Anjos et al (2016). Corroborando com esta visão, para Rostas et al (2016) o manejo da persistência do canal arterial caracteriza-se por ser um desafio permanente no cuidado de neonatos extremamente prematuros.

Além disso, tendo em vista o risco associado a esta intercorrência, a intervenção precoce é essencial para que se possa obter maiores taxas de sucesso.

Especificamente em relação à intervenção, o preconizado atualmente é o uso de antiinflamatórios não esteroidais como o ibuprofeno e a

indometacina. No entanto, nos últimos anos tem sido preconizado o uso do paracetamol.

De uma forma geral, o uso do ibuprofeno nestes casos já está devidamente consagrado. Ficou comprovado também que, no geral, as 3 drogas utilizadas para este procedimento são, comprovadamente, eficazes. A maior dúvida em relação a cada uma é no que concerne aos riscos e efeitos colaterais atribuídos às mesmas, ou seja, encontrar um ponto de convergência e concordância entre a mais tóxica e a menos tóxica a estes pacientes especificamente.

Diversos foram os estudos encontrados que trazem este comparativo entre uma e outra droga, como estaremos destacando na sequência.

Entre os estudos aqui elencados, observou-se que a taxa de sucesso com o uso de ibuprofeno foi considerada elevada. No estudo de Georgetti et al (2006), a taxa alcançada foi de 96,5%.

A via oral foi a mais utilizada pelos autores aqui selecionados. Esta via foi utilizada por Fakhraee et al (2007), alcançando resultado de fechamento em todos os 18 pacientes (100%) no grupo que utilizou o ibuprofeno e em 15 (83,3%) pacientes no grupo da indometacina. Este resultado demonstrou a eficácia do uso do ibuprofeno em comparação à indometacina, em crianças com idade gestacional abaixo de 34 semanas. Ainda, neste mesmo estudo, os autores utilizaram 2 ciclos de administração. Por outro lado, no estudo de Yang et al (2013), os autores encontraram melhores resultados em relação ao fechamento com o uso de indometacina por via oral, alcançando com este uma efetividade de 88,5% e com o ibuprofeno 81,8%. No entanto, este último estudo de Yang et al (2013) não demonstrou diferença estatisticamente muito significativa.

Analisando ainda o uso de ibuprofeno via oral, Sivanandan et al (2013) também encontraram melhor eficiência no fechamento com o uso de indometacina, com 68,5% com indometacina e com 60% no grupo de ibuprofeno. Pacifici (2016) afirmaram que o ibuprofeno por via oral foi mais efetivo, assim como Mitra et al (2018) que também concluíram que uma dose alta de ibuprofeno por via oral foi associada a uma maior probabilidade de fechamento da PCA hemodinamicamente significativa em comparação com doses padrão de ibuprofeno intravenoso ou indometacina intravenosa.

Outra via muito utilizada foi a via intravenosa. No estudo de Georgetti et al (2006), esta foi utilizada em 1, 2 ou 3 ciclos de administração do medicamento, com bons resultados. Também, no estudo de Rostas et al (2016), o ibuprofeno intravenoso representa uma terapia alternativa com menos efeitos adversos renais.

Já a via enteral também foi citada como passível de administração, mas de acordo com a visão de Georgetti et al (2006), não é recomendado esta indicação de forma rotineira em razão do pequeno número de estudos por eles encontrados. Na visão de Ohlsson et al (2013) a administração orogástrica de ibuprofeno parece ser pelo menos tão eficaz quanto a

administração intravenosa, mas não foram encontrados mais estudos que analisassem os resultados com esta via.

Entre os efeitos adversos, o mais citado nos estudos aqui elencados foi a enterocolite necrosante. No entanto, em comparação entre ibuprofeno e indometacina, Fakhraee et al (2007) não encontraram nenhum caso desta doença nos pacientes tratados com ibuprofeno; doutra feita encontraram 3 de um total de 18 nos tratados com indometacina, sendo que 1 deles morreu em decorrência desta. Assim sendo, concluíram que o ibuprofeno é mais seguro que a indometacina, em relação aos riscos de ocorrência de enterocolite necrosante. Zanghelini et al (2015), Pacifici (2016) e Ohlsson et al (2013) também encontraram resultados semelhantes, concluindo que, dada a redução dos índices de enterocolite necrosante, o ibuprofeno parece ser atualmente a droga de escolha.

Concordando com este autor, Leite (2011) encontraram resultados semelhantes em sua revisão de literatura, concluindo ser o ibuprofeno mais seguro em relação ao risco desta doença, quando comparado a indometacina.

Na conclusão do estudo de Leite (2011), os autores também observaram que o ibuprofeno também traz menos riscos à função renal, concordando com a visão de Rostas et al (2016).

A septicemia foi citada como outro problema, agora sim, associado ao uso de ibuprofeno. No estudo de Fakhraee et al (2007), esta ocorreu em 1 de um total de 18 pacientes, resultando em morte. De igual forma, Kim et al (2016) encontraram uma alta incidência de hipertensão arterial pulmonar após tratamento com ibuprofeno. Também, Rostas et al (2016) destacaram que o ibuprofeno intravenoso não previne a hemorragia intraventricular grave e também tem efeitos adversos, incluindo o deslocamento da bilirrubina e o potencial para aumentar o risco de doença pulmonar crônica.

Concordando com a visão de Leite (2011) e Ohlsson et al (2013), é notório que tanto indometacina quanto ibuprofeno apresentam riscos e efeitos adversos, havendo a necessidade de mais estudos especialmente a longo prazo. Yang et al (2013) e Sivanandan et al (2013) também consideram não haver diferenças estatisticamente significativas entre ambos os medicamentos e que, corroborando com a visão de Sivanandan et al (2013), a escolha de um ou outro deverá ser baseada em fatores como a disponibilidade local e na preferência de dosagem.

Em relação ao uso do paracetamol em comparação com o ibuprofeno, Anjos (2016) afirmou que o paracetamol vem ganhando importância no tratamento da persistência do canal arterial, com a vantagem de que os efeitos indesejáveis ao paciente são menores com o uso desta droga. Concordaram com esta afirmação, Dani et al (2016), Ohlsson et al (2018), El-Mashad et al (2017), Harkin et al (2016) e Valério et al (2016) que concordaram que o paracetamol pode oferecer várias vantagens terapêuticas importantes em relação às opções de tratamento atuais, e pode se tornar o tratamento de escolha para o manejo da persistência do canal arterial,

principalmente devido ao seu perfil de efeitos colaterais menos graves que as outras terapêuticas disponíveis. No entanto, esta afirmação não ficou comprovada. No estudo de Roothoof et al (2015) os autores concluíram que o paracetamol utilizado após falha do tratamento com ibuprofeno não foi eficaz para o fechamento da PCA em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados encontrados, foi possível observar que o ibuprofeno é um medicamento com boa eficácia e segurança na promoção do fechamento de canal arterial em casos da persistência deste em recém-nascidos. Sua eficácia foi comparada, na maioria dos estudos, aos mesmos índices alcançados quando do uso da indometacina, mas seu grande diferencial é o fato de não estar associado à ocorrência de enterocolite necrosante, um efeito colateral bastante comum e grave quando do uso da indometacina. Ainda, o paracetamol tem sido muito utilizado e estudado nos últimos anos, mas as evidências de sua efetividade ainda carecem de mais estudos, especialmente a longo prazo. Assim, conclui-se que o ibuprofeno representa, na atualidade, o principal medicamento a ser usado nos casos da necessidade de fechamento da persistência do canal arterial, por sua eficácia e sua segurança, com melhores resultados quando na administração por via oral.

REFERÊNCIAS

ANJOS, S.B.B. Estudo comparativo de indometacina, ibuprofeno e paracetamol no fechamento de canal arterial. Revista Especialize Online IPOG, 11(1), 2016.

DANI, C.; POGGI, C.; MOSCA, F.; SCHENA, F.; LISTA, G.; RAMENGI, L.; ROMAGNOLI, C.; SALVATORI, E.; ROSIGNOLI, M.T.; LIPONE, P.; COMANDINI, A.T. Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: study protocol for a randomized control. *Trials*; 17: 182, 2016.

DORNELLES, L.V.; CORSO, A.L.; SILVEIRA, R.C.; PROCIANOV, R.S. Comparison of two dose regimens of ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in preterm newborns. *J Pediatr*; 92(3): 314-318, 2016.

EL-MASHAD, A.E.R.; EL-MAHDY, H.; EL AMROUSY, D.; ELGENDY, M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*; 176(2): 233-240, 2017.

FAKHRAEE, S.H.; BADIEE, Z.; MOJTAHEDZADEH, S.; KAZEMIAN, M.; KELISHADI, R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi; 9(5): 399-403, 2007.

GEORGETTI, F.C.D.; EUGENIO, G.R. Tratamento da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo com ibuprofeno por via enteral. *Rev Paul Pediatr*; 24(2): 143-148, jun. 2006.

HAGADOM, J.I.; BROWNELL, E.A.; TRZASKI, J.M.; JOHNSON, K.R.; LAINWALA, S.; CAMPBELL, B.T.; HERBST, K.W. Trends and variation in management and outcomes of very low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*; 80(6): 785-792, 2016.

HARKIN, P.; HARMA, A.; AIKIO, O.; VALKAMA, M.; LESKINEN, M.; SAARELA, T.; HALLMAN, M. Paracetamol Accelerates Closure of the Ductus Arteriosus after Premature Birth: A Randomized Trial. *J Pediatr*; 177: 72-77.e2, 2016.

KIM, S.; SHIN, S.H.; KIM, H.S.; JUNG, Y.; KIM, E.K.; CHOI, J.H. Pulmonary Arterial Hypertension after Ibuprofen Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*; 179: 49-53.e1, 2016.

LEITE, A.J.M. O ibuprofeno é eficaz no fechamento do ducto arterial persistente no recém-nascido pré-termo? *Rev. Saúde Criança Adolesc.*, 3(1): 76-80, 2011.

MARGOTTO, P.R.; PERDIGÃO, W.B.; POGUE, H.B. Protocolo para persistência do canal arterial. *Rev Med Saude Brasilia*; 4(3):379-93, 2015.

MITRA, S.; FLOREZ, I.D.; TAMAYO, M.E.; MBUADBAW, L.; VANNIYASINGAM, T.; VERONIKI, A.A.; ZEA, A.M.; ZHANG, Y.; SADEGHIRAD, B.; THABANE, L. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA; 319(12): 1221-1238, 2018.

MIYAGUE, N.I. Persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. *Jornal de Pediatria*, 81(6), 2005.

OHLSSON, A.; WALIA, R.; SHAH, S.S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev; (4), 2013.

OHLSSON, A.; SHAH, P.S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*; 4:04-06, 2018.

PACIFICI, G.M. Ibuprofen and indomethacin for the closure of the patent ductus arteriosus. *MedicalExpress (São Paulo, Online)*; 3(3): M160301, Apr.-June 2016.

PRESCOTT, S.; KEIM-MALPASS, J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care*; 17(1): 10-18, 2017.

ROSTAS, S.E.; McPHERSON, C.C. Pharmacotherapy for Patent Ductus Arteriosus: Current Options and Outstanding Questions. *Curr Pediatr Rev*; 12(2): 110-9, 2016.

ROOFTHOFT, D.W.E.; VAN BEYNUM, I.M.; DE KLERK, J.C.; VAN DIJK, M.; VAN DEN ANKER, J.N.; REISS, I.K.M.; TIBBOEL, D.; SIMONS, S.H.P. Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *Eur J Pediatr*; 174(11): 1433-40, 2015.

SIVANANDAN, S.; BALI, V.; SORAISHAM, A.S.; HARABOR, A.; KAMALUDEEN, M. Effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol*; 30(9): 745-50, 2013.

TAN, Z.H.; BARAL, V.R. Principles of Clinical Management of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Neonates. *Curr Pediatr Rev*; 12(2): 83-97, 2016.

VALERIO, E.; VALENTE, M.R.; SALVADORI, S.; FRIGO, A.C.; BARALDI, E.; LAGO, P. Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience. *Eur J Pediatr*; 175(7):953-66, 2016.

YANG, E.M.; SONG, E.S.; CHOI, Y.Y. Comparação de ibuprofeno via oral e indometacina intravenosa no tratamento da persistência do canal arterial em neonatos com extremo baixo peso ao nascer. *J Pediatr*; 89(1): 33-39, jan.-fev. 2013.

YOO, H.; LEE, J.A.; OH, S.; JUNG, Y.H.; SOHN, J.A.; SHIN, S.H.; CHOI, C.W.; KIM, E.K.; KIM, H.S.; KIM, B.I. Comparison of the Mortality and In-Hospital Outcomes of Preterm Infants Treated with Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus with or without Clinical Symptoms Attributable to the Patent

Ductus Arteriosus at the Time of Ibuprofen Treatment. J Korean Med Sci; 32(1): 115-123, 2017.

ZANGHELINI, F.; ANDRADE, C.A.; LEITE, B.F.; PITTA, M.G.; REGO, M.J.; PEREIRA, M.C.; OLIVEIRA, M.C.; OLIVEIRA, M.D. Avaliação da eficácia e segurança do ibuprofeno versus demais anti-inflamatórios não esteroidais no tratamento de recém-nascidos prematuros com persistência do canal arterial. *Value in Health*, 18(7):805–881, 2015.