

## CAPÍTULO 7

### O USO DE PARACETAMOL PARA TRATAMENTO DE CANAL ARTERIAL PERSISTENTE EM RECÉM-NASCIDOS

**Mariana Aparecida Arruda Maximo  
Carlos de Oliveira Farias Júnior**

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**

---

#### RESUMO

A metodologia adotada foi a revisão sistemática da literatura. Foram revisados 12 artigos de 2016 a 2018 e concluiu-se que o uso de paracetamol no tratamento de canal persistente em recém-nascidos representa uma terapêutica eficaz e segura. Embora exista consenso geral, alguns autores relataram que o uso do paracetamol é mais seguro pois não acarreta os mesmos efeitos colaterais que os outros medicamentos usados para esta finalidade, como ibuprofeno e indometacina. Outra vantagem atribuída é a possível capacidade de promover o fechamento mais rápido do canal arterial em relação ao que se obtém com o uso dos medicamentos tradicionalmente usados. Apesar das evidências da efetividade deste medicamento, é importante que mais estudos sejam realizados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Canal arterial persistente. Persistência do canal arterial. Recém-nascidos prematuros.

#### 1 INTRODUÇÃO

O canal arterial é um vaso que faz a comunicação da artéria pulmonar com a aorta no feto. 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 a aorta descendente e a placenta. Isso se deve ao maior volume ejetado pelo ventrículo direito e a pequena quantidade de sangue direcionado aos pulmões (MIYAGUE, 2005).

Quando a criança nasce prematuramente, observa-se a persistência do canal arterial, que mantém-se 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.

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 (inibidores da ciclooxigenase) com indometacina e o ibuprofeno. Entretanto o uso dos mesmos vem sendo substituído por paracetamol devido aos menores efeitos adversos aos recém-nascidos (ANJOS, 2016/ MARGOTTO et al, 2015).

Assim, o paracetamol tem sido proposto para o tratamento destes casos (MEMISOGLU et al, 2016).

O objetivo deste estudo é destacar o uso do paracetamol no tratamento do canal arterial persistente em recém-nascidos.

A metodologia adotada será a revisão sistemática da literatura, nas bases PubMed e Cochrane, nos últimos 5 anos.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

Anjos (2016) fez uma revisão de literatura em bases de dados como PUBMED, SCIELO, teses de mestrado e estudos clínicos randomizados realizados em hospitais universitários. Os resultados apontaram que o uso de indometacina e ibuprofeno são 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. Em razão dos vários efeitos colaterais no tratamento da persistência do canal arterial com uso dos inibidores da ciclooxigenase (COX) o paracetamol, está sendo utilizado no fechamento deste, porém ainda são necessários mais estudos clínicos com relação a segurança e eficácia desse medicamento.

Memisoglu et al (2016) relataram os casos de uma série de 11 recém-nascidos (peso ao nascer: 415-1580 g; idade gestacional: 23-30,3 semanas) que foram tratados com paracetamol por persistência do canal arterial, na presença de contraindicações ao uso de ibuprofeno ou indometacina. O paracetamol intravenoso (IV) foi administrado em doses de 15 mg / kg a cada 6 h por três dias. O sucesso do fechamento ductal foi alcançado em 10 dos 11 bebês (90,9%). Não foram observados efeitos adversos ou colaterais durante o tratamento. Os autores concluíram que o paracetamol pode ser considerado uma terapia promissora e segura para o tratamento destes casos.

Sancak et al (2016) compararam a eficácia do paracetamol oral e intravenosa para o fechamento do canal arterial em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. Um total de 18 recém-nascidos com muito baixo peso com canal arterial persistente foram tratados com paracetamol intravenoso (n = 10) ou oral (n = 8) a 60 mg / kg / dia durante 3 dias consecutivos foram analisados retrospectivamente. Após 2 ciclos de tratamento, a taxa de fechamento do canal arterial foi maior no grupo de paracetamol por via oral do que no grupo de paracetamol intravenoso (88% versus 70%), mas não foi estatisticamente significativa. Concluiu-se que,

embora não tenha sido estatisticamente significativa, as taxas de fechamento cumulativo foram maiores no grupo de paracetamol por via oral do que no grupo intravenoso.

Dani et al (2016) destacaram que o sucesso do fechamento do canal arterial com paracetamol foi relatado recentemente em vários prematuros. Os autores 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 foram 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. 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 recém-nascidos de 23-32 semanas, como (1) para quando o tratamento com ibuprofeno tradicional era contraindicado ou após a falha do ibuprofeno e (2) para identificar preditores de fechamento da persistência do canal arterial. O paracetamol mostrou-se 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 avaliaram os 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 (cloreto de sódio a 0,45%). 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 foi fechado mais rapidamente no grupo do paracetamol. 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 ligadura cirúrgica resulta em fechamento ductal confiável, mas pode resultar em inúmeras complicações a curto e longo prazo como, infecções pós cirúrgicas. A indometacina intravenosa foi o primeiro agente farmacológico amplamente utilizado para o fechamento da PCA. A indometacina intravenosa efetivamente fecha o canal arterial e previne a hemorragia pulmonar e intraventricular grave, mas não consegue intervir a morbidade a 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 aumento 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. O paracetamol na visão dos autores representa uma terapia promissora devido à ampla disponibilidade, baixo custo e adequado perfil de segurança. Mais estudos mostram-se necessários para que se possa determinar a eficácia e os riscos desta terapêutica. Enquanto novos estudos estão sendo realizados, é essencial que os médicos avaliem os riscos e benefícios potenciais de cada terapia, considerando todas as evidências disponíveis.

Tan et al (2016) destacaram que o manejo clínico do PCA 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 PCA 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 PCA em recém-nascidos pré-termo, desde o fechamento precoce e agressivo até uma abordagem mais conservadora quanto ao 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 COX, a indometacina e o ibuprofeno, sejam tratamentos farmacológicos aprovados para o PCA, há uma necessidade de explorar terapias médicas alternativas, tendo em conta a falta de resposta clínica em muitos recém-nascidos e preocupações sobre os efeitos adversos, e o uso de paracetamol tem alcançado grande destaque nos últimos anos.

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. Foram realizadas antes e 3 dias após o tratamento. O paracetamol foi tão eficaz quanto a indometacina e o ibuprofeno no fechamento do PCA em recém-nascidos prematuros com menores efeitos colaterais, principalmente na função renal, contagem de plaquetas e sangramento do trato gastrointestinal. Este é o primeiro grande estudo que compara a eficácia e os efeitos colaterais dos três medicamentos em um único estudo.

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 ( $\leq 34$  semanas de idade pós-menstrual). Foram revisados os resultados da pesquisa e feita uma seleção final de artigos potencialmente elegíveis para discussão. Foram incluídos estudos de uso profilático e terapêutico de paracetamol. Os resultados sugerem que o paracetamol é tão efetivo quanto o ibuprofeno, e mais efetivo que o placebo ou nenhuma intervenção. 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 dos estudos.

### **3 DISCUSSÃO**

A persistência do canal arterial (PCA) em recém-nascidos é uma intercorrência relativamente comum no cotidiano do atendimento em neonatologia.

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

Tendo em vista o risco associado a esta intercorrência, a intervenção precoce é essencial para que se possa obter maiores taxas de sucesso. Para que se possa intervir nestes casos, preconiza-se o uso de antiinflamatórios não esteroidais como o ibuprofeno e a indometacina. No entanto, nos últimos anos tem sido preconizado o uso do paracetamol, sendo este associado a maiores taxas de sucesso com menos riscos aos pacientes recém-nascidos.

Diversos estudos recentes têm apontado para o uso do paracetamol como importante e eficaz para o tratamento destes casos. Em uma revisão de literatura feita por ANJOS (2016) foram encontrados dados que comprovaram a efetividade deste medicamento com a grande vantagem de ter menos efeitos adversos em relação às outras drogas.

Analisando ainda a eficácia e segurança do medicamento, estudos na prática como o de Memisoglu et al (2016) e Sancak et al (2016) demonstraram bons resultados, apontando esta como uma terapia promissora e segura, com melhores taxas de fechamento em relação a outras drogas. Em um estudo semelhante, também Dani et al (2016) concluíram que o paracetamol traz consigo várias vantagens terapêuticas importantes em relação às opções de tratamento atuais, e pode se tornar o tratamento de escolha para estes casos, especialmente em razão de seu perfil de efeitos colaterais menos graves que as outras terapêuticas disponíveis. Valério et al (2016) também avaliaram a eficácia e segurança do paracetamol intravenoso (iv) observando que este medicamento foi tão eficaz quanto o ibuprofeno neste objetivo. Também El-Mashad et al (2017) compararam a eficácia e os efeitos colaterais da indometacina, ibuprofeno e paracetamol e concluíram que os três medicamentos são eficazes no fechamento de canal arterial em recém-nascidos prematuros. Porém o paracetamol tem menos efeitos colaterais, principalmente na função renal, contagem de plaquetas e sangramento do trato gastrointestinal, sendo que Ohlsson et al (2018) em estudo semelhante também chegaram à mesma conclusão.

Da mesma forma, no estudo de Harkin et al (2016) também destacaram que, na prática, com o uso deste medicamento o canal arterial foi fechado mais rapidamente e sem efeitos colaterais detectáveis, concluindo para a grande vantagem deste medicamento.

No entanto, conforme a visão de Anjos (2016), mais estudos são necessários para avaliar a segurança e eficácia desse medicamento. Corroborando com esta visão, também segundo El-Mashad et al (2017), mostram-se necessários mais estudos que comparem a eficácia e os efeitos colaterais dos 3 medicamentos em uso para tratamento desta intercorrência, em um único estudo.

Dentro deste contexto, corroborando com a visão de Rostas et al (2016), mostra-se algo essencial que os médicos avaliem os riscos e benefícios potenciais de cada terapia para cada recém-nascido, considerando todas as evidências disponíveis.

#### **4 CONCLUSÃO**

O uso de paracetamol no tratamento de canal arterial persistente em recém-nascidos representa uma terapêutica eficaz e segura, embora não tenha sido observado consenso geral, o uso do paracetamol é mais seguro pois não acarreta os mesmos efeitos colaterais que os outros medicamentos usados para esta finalidade, como ibuprofeno e indometacina. Ainda, uma outra vantagem atribuída é uma possível capacidade de promover um

fechamento mais rápido do canal arterial em relação ao que se obtém com o uso dos medicamentos tradicionalmente usados. Apesar das evidências da efetividade deste medicamento, é importante que mais estudos sejam realizados para avaliar a eficácia e comparar os riscos dos 3 medicamentos utilizados.

## **5 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.; RAMENGGI, 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.

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.

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.

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

MEMISOGLU, A.; UNKAR, Z.A.; CETINER, N.; AKALIN, F.; OZDEMIR, H.; BILGEN, H.S.; OZEK, E. Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 29(6): 987-90, 2016 Mar.

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

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.

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

SANCAK, S.; GOKMEN, Y.; TOPCUOGLU, S.; YAVUZ, T.; KARATEKIN, G.; OVALI, F. Oral versus intravenous paracetamol: which is better in closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*; 29(1): 135-9, 2016.

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.