



A persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros: uma revisão integrativa

Patent ductus arteriosus in premature newborns: an integrative review

Conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros: una revisión integradora

Fernanda Pereira Paixão Silva^{1*}, Carla Resende Vaz Oliveira¹, Bruno Cezario Costa Reis².

RESUMO

Objetivo: Analisar a prevalência do tratamento no manejo clínico da persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Directory of Open Access Journals. Os descritores utilizados foram “heart disease”, “infant, premature”, “heart surgery” e “ductus arteriosus”. Os critérios de inclusão foram os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo observacional, estudo comparativo, estudo multicêntrico e estudos de coorte, texto completo, publicados em inglês, português, espanhol e no intervalo de 2017 a 2022. **Resultados:** Os tratamentos relatados são cirúrgicos, farmacológicos, clínico e conservador para o fechamento do canal arterial em prematuros sintomáticos, assintomáticos e instável hemodinamicamente. Entretanto, não há um consenso entre os protocolos para o tratamento dessa cardiopatia, mas há critérios clínicos e exames complementares que ajudam a definir isso. **Considerações Finais:** A prevalência do manejo clínico na persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros, ainda é, na atualidade, polêmico. A escolha do melhor tratamento varia de acordo com o quadro clínico, idade gestacional, peso ao nascimento e exames complementares.

Palavras-chave: Canal arterial, Prematuros, Cardiopatias, Cirurgia torácica.

ABSTRACT

Objective: To analyze the prevalence of treatment in the clinical management of patente ductus arteriosus in premature newborns. **Methods:** This is a bibliographic research with a qualitative approach and descriptive character through an integrative literature review. The databases used were the National Library of Medicine, Virtual Health Library and Directory of Open Access Journals. The descriptors used were “heart disease”, “infant, premature”, “heart surgery” and “ductus arteriosus”. Inclusion criteria were original articles, clinical trials, randomized or non-randomized, case-control studies, observational study, comparative study, multicenter study and cohort studies, full text, published in English, Portuguese, Spanish and within the 2017

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ. *E-mail: nandapereirapsilva@gmail.com

to 2022. **Results:** The treatments reported are surgical, pharmacological, clinical and conservative for ductus arteriosus closure in symptomatic, asymptomatic and hemodynamically unstable preterm infants. However, there is no consensus among the protocols for the treatment of this heart disease, but there are both clinical criteria and complementary tests that help to define this. **Final Considerations:** The prevalence of clinical management of patent ductus arteriosus in premature newborns is still controversial today. The choice of the best treatment varies according to the clinical picture, gestational age, birth weight and complementary exams.

Key words: Ductus arteriosus, Premature infants, Heart disease, Thoracic surgery.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la prevalencia de tratamiento en el manejo clínico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. **Métodos:** Se trata de una investigación bibliográfica con enfoque cualitativo y carácter descriptivo a través de una revisión integrativa de la literatura. Las bases de datos utilizadas fueron la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud y Directorio de Revistas de Acceso Abierto. Los descriptores utilizados fueron "cardiopatía", "bebé, prematuro", "cirugía cardíaca" y "ductus arterioso". Los criterios de inclusión fueron artículos originales, ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudio observacional, estudio comparativo, estudio multicéntrico y estudios de cohortes, texto completo, publicados en inglés, portugués, español y entre 2017 y 2022. **Resultados:** Los tratamientos reportados son quirúrgicos, farmacológicos, clínicos y conservadores para el cierre del conducto arterioso en prematuros sintomáticos, asintomáticos y hemodinámicamente inestables. Sin embargo, no existe un consenso entre los protocolos para el tratamiento de esta cardiopatía, pero existen tanto criterios clínicos como pruebas complementarias que ayudan a definirlo. **Consideraciones finales:** La prevalencia del manejo clínico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros aún es controvertida en la actualidad. La elección del mejor tratamiento varía de acuerdo al cuadro clínico, edad gestacional, peso al nacer y exámenes complementarios.

Palabras clave: Conducto arterioso, Prematuros, Cardiopatías, Cirugía torácica.

INTRODUÇÃO

O canal arterial é um vaso sanguíneo que conecta a artéria pulmonar a artéria aorta descendente no feto. Esse canal possui uma grande importância nesse período de vida, sendo responsável por desviar cerca de 60% do débito cardíaco da artéria pulmonar para a aorta descendente. No embrião esse canal não se encontra obstruído devido ao fluxo sanguíneo abundante e à presença de Prostaglandina E2 (PGE2). A Persistência do Canal Arterial (PCA) é determinada quando este não se fecha após as 72 horas de vida. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; PINTO RLR, 2018).

A PCA é recorrente em recém-nascidos prematuros e a sua ocorrência é inversamente proporcional à idade gestacional. Em torno de 50 a 70% dos pré-termos com idade gestacional < 30 semanas o canal arterial permanece aberto, devido a: continuidade do alto fluxo dentro do canal, a manutenção da produção de PGE2 com seu efeito vasodilatador e ao aumento da sensibilidade à mesma. Além disso, a PCA está relacionada ao aumento da morbimortalidade através das seguintes complicações: Displasia Broncopulmonar (DBP), hemorragia pulmonar, hemorragia cerebral (HIC) e enterocolite necrotizante (NEC) (MARTINS FF, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Tal cardiopatia congênita tem uma forte relação com a prematuridade, sendo sua incidência de 8 em 1000 nascidos vivos. A quantidade de pré-termos que tem sobrevivido a essa patologia tem aumentado variando de 6-11% para 13,5%, ao nascimento. A prevalência ainda se faz maior em prematuros de muito baixo peso (com menos de 1500g), chegando a 65% os prematuros que apresentam PCA com peso inferior a 1000g. Diferente dos recém-nascidos a termo, onde a incidência é de 1: 2000 nascidos vivos. Ademais, a relação entre o sexo feminino e masculino para essa cardiopatia é de 2:1, de acordo com os vários estudos revisados (MENDES TSM, 2015).

O diagnóstico da PCA normalmente é feito através do quadro clínico e confirmado pelo ecocardiograma, sendo este o exame complementar padrão-ouro para investigação da PCA. Outros exames complementares são: raio x de tórax e o Eletrocardiograma (ECG). Fazem parte dos sintomas relacionados a essa cardiopatia: sopro cardíaco, taquicardia, precórdio hiperdinâmico, elevação da amplitude do pulso e o agravamento do quadro respiratório. Já, a ecocardiografia permite uma visibilidade direta do canal arterial, o tipo de fluxo transductal e a avaliação indireta do volume deste fluxo mediante os marcadores de hiperfluxo pulmonar e sobrecarga cardíaca esquerda, além do, hipofluxo sistêmico (PINTO RLR, 2018; MARTINS FF, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Muitos estudos têm se mostrado controverso sobre o tratamento ideal para o fechamento da PCA. As condutas terapêuticas variam de acordo com os recém-nascidos prematuros e sua condição ao nascimento. Se prematuro extremo sabe-se que a terapia conservadora dificilmente irá acarretar no fechamento do canal arterial, porém pode responder ao tratamento farmacológico e na falha deste ser necessário a cirurgia. Já os prematuros moderados ou tardios possuem uma tendência maior em ser responsivo a terapia conservadora, onde o fechamento se dá espontaneamente; ou mesmo a terapia farmacológica através de inibidores da Cicloxigenase (COX), mas quando estes falham a terapia final é sempre dada pela ligadura cirúrgica (MENDES TSM, 2015; PRADO R, et al., 2019; PINTO RLR, 2018)

O manejo da persistência do canal arterial em prematuros envolvem diferentes terapêuticas como abordagens farmacológica, cirúrgica e de suporte. Entretanto, todas as abordagens possuem seus prós e contras (ALMEIDA-JONES M, et al., 2019; SHELTON EL, et al., 2018; GARCIA AV, et al., 2017). De tal forma, esta revisão teve como objetivo analisar qual forma de tratamento prevalente e qual fornece benefícios aos recém-nascidos prematuros.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Directory of Open Access Journals* (DOAJ). A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “*heart disease*”, “*infant, premature*”, “*heart surgery*” e “*ductus arteriosus*” utilizando o operador booleano “*and*”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

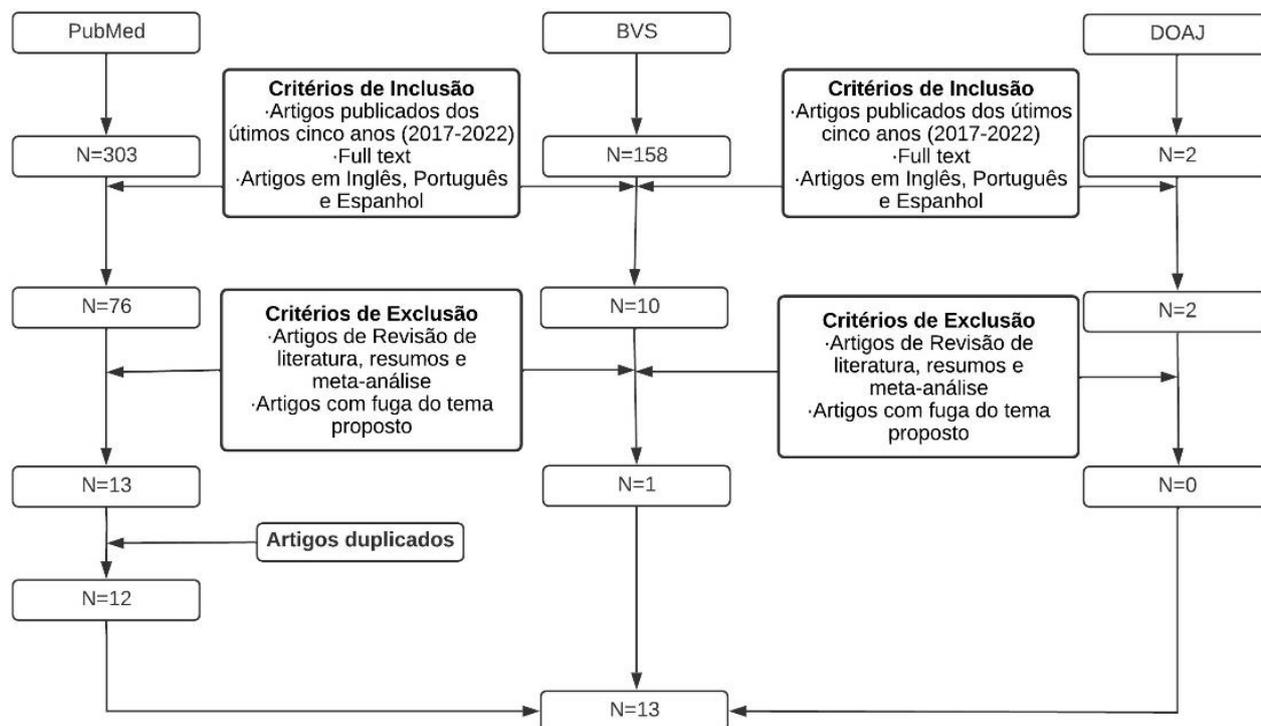
Realizou-se a utilização dos seguintes filtros de pesquisa: texto completo, artigos publicados em inglês, português, espanhol. Também foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo observacional, estudo comparativo, estudo multicêntrico e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2017 a 2022. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e metanálise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre a prevalência do tratamento conservador, farmacológico e cirúrgico da Persistência do Canal Arterial em bebês prematuros.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 463 artigos. Foram encontrados 303 artigos na base de dados PubMed, 158 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e dois artigos

na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 13 artigos na base de dados PubMed, nenhum artigo no DOAJ e apenas um artigo na BVS, sendo que um artigo foi retirado por estar duplicado entre as plataformas PubMed e BVS, resultando em um único artigo do selecionado na BVS, totalizando para análise completa 13 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Silva FPP, et al., 2022.

Dos 13 artigos selecionados, os tratamentos relatados são cirúrgicos, farmacológicos, clínico e conservador. Faz parte do farmacológico: acetaminofeno, indometacina e ibuprofeno. Já entre o cirúrgico vários métodos são aplicados, dentre eles: abordagem extra-pleural, transpleural clássica, toracotomia posterolateral esquerda, toracoscopia e toracoscópico videoassistido. Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro demonstrativo, o qual é composto por autor e ano de publicação, pelo número de indivíduos abordados nos estudos, principais tratamentos e conclusão conforme apresentado no **Quadro 1**.

Dos treze artigos selecionados, 4 (30,76 %) abordam exclusivamente sobre o procedimento cirúrgico no tratamento da PCA em recém-nascidos prematuros. Fazem parte desses procedimentos: abordagem extra-pleural, transpleural clássica, toracotomia posterolateral esquerda, toracoscópica videoassistida e toracoscopia. Dentre esses, o desempenho da abordagem extra-pleural se mostra superior ao da transpleural clássica. Além disso, um outro constata que a cirurgia está associada a uma alta taxa de mortalidade precoce e os outros dois apenas relatou sobre a intervenção cirúrgica.

Já sete (53,85 %) dos artigos escolhidos, por sua vez, examinaram a terapia cirúrgica e farmacológica da cardiopatia congênita abordada nesse trabalho. Estão entre a terapia farmacológica o uso de acetaminofeno, indometacina e ibuprofeno. Desses artigos, três não especificam o medicamento utilizado, apenas conclui que o tratamento cirúrgico prevalece sobre o farmacológico; outros dois, se contrapõem, onde um a inferi que terapêutica cirúrgica prevalece sobre o uso da indometacina e outro que a indometacina prevalece sobre a cirurgia. Já dos dois restantes, um a terapia oral com acetaminofeno é superior a cirurgia e o outro a cirurgia é melhor que o uso do ibuprofeno e acetaminofeno.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme autor, ano de publicação, número de indivíduos abordados, tratamento e principais conclusões relacionadas a terapia.

Autor (ano)	N	Tratamento	Conclusão
Avila-Alvarez A, et al. (2017)	48	Cirúrgico. (Abordagem extra-pleural e transpleural clássica.)	Abordagem extra-pleural prevalece sobre a transpleural clássica.
Stankowski T, et al. (2018)	31	Cirúrgico. (toracotomia posterolateral e toracoscópico videoassistido)	Cirurgia está associada a uma alta taxa de mortalidade precoce.
Mashally S, et al. (2018)	92	Oral com acetaminofeno e cirúrgico.	Terapia oral prevalece sobre a cirúrgica.
Lehenbauer DG, et al. (2018)	166	Cirúrgico e indometacina.	Terapia cirúrgica prevalece sobre a indometacina.
Pavageau L, et al. (2019)	542	Cirúrgico e indometacina.	Uso de indometacina prevalece sobre o tratamento cirúrgico.
Kim HS, et al. (2019)	72	Cirúrgico e com dispositivo.	Terapia cirúrgica prevalece sobre o uso do dispositivo.
Susheel Kumar TK (2019)	1.108	Cirúrgico. (toracotomia posterolateral esquerda)	Abordou apenas a terapia cirúrgica.
O'Byrne ML, et al. (2019)	6.214	Cirúrgico e farmacológico.	Terapia cirúrgica prevalece sobre a farmacológica.
Dani C, et al. (2019)	842	Cirúrgico, ibuprofeno e acetaminofeno.	Terapia cirúrgica prevalece sobre o uso do ibuprofeno e acetaminofeno.
Harink T den, et al. (2020)	89	Cirúrgico e farmacológico.	Terapia cirúrgica prevalece sobre a farmacológica.
Lee JH, et al. (2020)	233	Cirúrgico e farmacológico.	Terapia cirúrgica prevalece sobre a farmacológica.
Gallardo-Meza AF, et al. (2021)	224	Cirúrgico. (toracoscopia e toracotomia posterolateral esquerda)	Abordou apenas a terapia cirúrgica.
Babla K, et al. (2021)	208	Clínico, cirúrgico e conservador.	Tratamento clínico e conservador prevalece sobre o cirúrgico.

Fonte: Silva FPP, et al., 2022.

Além disso, dos 13 artigos selecionados, dois fazem abordagens diferentes. Um discute sobre a terapia cirúrgica e o fechamento da PCA com dispositivo, onde a cirurgia prevalece sobre o uso do dispositivo; e o outro sobre o tratamento clínico, cirúrgico e conservador da mesma cardiopatia citada, em que a terapia clínica e conservadora é superior a cirurgia.

DISCUSSÃO

O manejo na PCA na atualidade se dispõe de uma gama de procedimentos que variam desde a terapia conservadora, evoluindo para a farmacológica e na maioria das vezes quando essas últimas falham, avançam para o reparo cirúrgico. Entretanto, não há um consenso entre os protocolos para o tratamento dessa cardiopatia, mas existem tanto critérios clínicos como exames complementares, sendo o mais importante o ecocardiograma, que ajuda a definir qual a melhor terapêutica no fechamento do canal arterial o que corrobora com a conclusão do Harink T DEN, et al. (2020) que relata ser importante a existência de diretrizes baseadas em evidências que estratifiquem os riscos dos bebês com PCA e facilite também na escolha do tratamento mais indicado para essa patologia (AVILA-ALVAREZ A, et al., 2017; HARINK T DEN, et al., 2020)

Na literatura não há dados suficientes que comprovem qual terapia deve vir primeiro no tratamento da PCA. Conforme Locali RF, et al. (2008), a principal terapêutica clínica no fechamento do canal arterial, é baseado no uso da indometacina. Porém, de acordo com a revisão sistemática de Miyague NI (2005) a indometacina fornece o fechamento do canal arterial em muitos casos, porém em 40% dos casos seu uso pode ser ineficiente e até 35% dos casos após responderem inicialmente ao uso dessa droga, houve reabertura do canal arterial. O que complementa o estudo observacional realizado por Lehenbauer DG, et al. (2018) onde a ligadura cirúrgica se mostrou eficaz e segura para o tratamento dos prematuros de baixo peso

ao nascimento de 1000g, não havendo uma contraposição significativa ao uso da indometacina (LOCALI RF, et al., 2008; MIYAGE NI, 2005; LEHENBAUER DG, et al., 2018).

A persistência do canal arterial se manifesta de diversas formas clínicas nos recém-nascidos, sendo elas: assintomática, sintomática ou com instabilidade hemodinâmica significativa, como relatado por Prado R, et al. (2019). A incidência dessa cardiopatia em prematuros tem uma forte relação com a idade gestacional e o peso ao nascimento. A partir da revisão feita por Babla K, et al. (2021) essa condição também está associada há um baixo desenvolvimento do bebê. Ainda de acordo com Babla K, et al. (2021) os bebês tratados cirurgicamente tiveram um menor crescimento quando comparado com os tratados clinicamente ou conservadoramente, sendo o primeiro estudo a relatar tal adversidade, quando comparado com o desenvolvimento dos recém-nascidos prematuros (PRADO R, et al., 2019; BABLA K, et al., 2021)

Nos recém-nascidos prematuros a incidência da PCA chega a uma média de 50%, de acordo com Prado R, et al. (2019). Complementar a este estudo a Dani C, et al. (2019) afirmam que os prematuros com idade gestacional de 23-24 semanas possui um risco aumentado de desenvolver uma Persistência do Canal Arterial Hemodinamicamente significativo (hsPCA) e requerer o fechamento cirúrgico após falha da terapia farmacológica. Ao contrário dos prematuros entre 25 a 28 semanas de gestação que respondem melhor ao tratamento farmacológico. Também é afirmado por Pavageau L, et al. (2019) onde o medicamento se mostra mais eficaz em idades gestacionais superiores (PRADO R, et al., 2019; DANI C, et al., 2019; PAVAGEAU L, et al., 2019).

Classificamos como recém-nascidos prematuros de muito baixo peso e extremo baixo peso, aqueles com peso inferior a 1500g e 750g, respectivamente são esses os prematuros que tendem a desenvolver uma hsPCA. A princípio o tratamento para a PCA consiste no tratamento farmacológico e na falha deste a cirurgia deve ser considerada. Após, a falha do tratamento com 2-3 ciclos de Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINE) como indometacina e ibuprofeno, os prematuros com peso de 1500g foram submetidos a ligadura cirúrgica. Sendo a cirurgia precoce superior a tardia, de acordo com Lee JH, et al se contradizendo neste ponto com Stankowski T, et al, que acredita na alta taxa de mortalidade relacionada a cirurgia precoce. (PRADO R, et al., 2019; STANKOWSKI T, et al., 2018; LEE JH, et al., 2020; GALLARDO-MEZA AF, et al., 2021; BABLA K, et al., 2021).

O tratamento padrão no fechamento do canal arterial persistente, é feito através do uso da indometacina, no entanto, essa droga está relacionada a uma redução do fluxo sanguíneo para muitos órgãos e a efeitos renais e gastrointestinais significativos. Outro medicamento também utilizado na atualidade para o mesmo fim, é o ibuprofeno, um AINE que pode ser tão efetivo quanto a indometacina e acarretar menos efeitos colaterais, como enterocolite necrotizante e problemas renais transitórios. A administração oral e intravenosa do ibuprofeno, são igualmente efetivas. O tratamento farmacológico possui uma alta eficácia, mas seu uso no geral ainda é discutido, assim como a realização do procedimento cirúrgico, cujo efeitos adversos também influenciam na escolha dessa terapêutica (OHLSSON A, et al., 2018; GEORGETTI FCD, et al., 2006; NASCIMENTO BMA, et al., 2019; SANKAR MN, et al., 2019).

Ademais, o uso do acetaminofeno foi acrescentado a terapia farmacológica para o fechamento da persistência do canal arterial, sendo uma alternativa a terapia cirúrgica ou conservadora. Vários estudos mostraram a eficiência desse medicamento no fechamento precoce dessa patologia. Foi também relatado nesse artigo a possibilidade de o acetaminofeno estar relacionado a redução da morbidade dessa cardiopatia congênita. A abordagem cirúrgica entra aqui apenas como uma alternativa a falha do tratamento medicamentoso. Também conclui-se que este artigo ficou limitado devido a falta de resultados clínicos e se há efeitos adversos relacionados a este medicamento. Entretanto, chegou-se mesmo assim a conclusão de que o uso oral tardio dessa droga pode evitar a ligadura cirúrgica em persistência de canal arterial não significativa (MASHALLY S, et al., 2018).

A tratamento cirúrgico da PCA pode ser realizado de forma minimamente invasiva ou de maneira agressiva, ou seja, através de abordagens extra-pleurais, transpleurais clássicas, por dispositivos ou toracotomia postero-lateral esquerda. Tanto a abordagem menos invasiva quanto a mais invasiva apresentam complicações em seus peri ou pós-operatórios. Sendo que alguns procedimentos se sobressaem a outros

como a abordagem extra-pleural por minitoracotomia posterior sobre a transpleural clássica, trazendo benefícios em um espaço curto de tempo. Com relação ao uso do dispositivo se mostrou viável e tolerada como terapia, mas seu custo se mostrou duas vezes mais caro que a ligadura cirúrgica convencional. Ainda de acordo com a terapia cirúrgica para o fechamento do canal arterial, vale lembrar que a idade gestacional do paciente tem íntima relação com a técnica cirúrgica a ser adotada. (AVILA-ALVAREZ A, et al., 2017; KIM HS, et al., 2019; SUSHEEL KUMAR TK, 2019).

As vantagens e desvantagens sobre o tratamento farmacológico, cirúrgico e conservador (restrições hídricas e de diuréticos ou dos dois) no fechamento da persistência do canal arterial nos recém-nascidos prematuros ainda são questionáveis. Porém, este estudo mostrou que houve uma piora no crescimento e no fator nutricional dos lactentes expostos ao procedimento cirúrgico do que os que foram tratados conservadoramente ou clinicamente. No entanto, embora a cirurgia tenha um risco maior a complicações como: displasia broncopulmonar e comprometimento do neurodesenvolvimento, ela continua sendo uma alternativa consistente ao terapia farmacológica falhada (O'BYRNE ML, et al., 2019; BABLA K, et al., 2021; SUSHEEL KUMAR TK, 2019; LEE JH, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência do manejo clínico na persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros, ainda é, na atualidade, polêmico. Embora a incidência dessa cardiopatia seja alta na prematuridade, não existem dados baseados em evidências que comprove qual terapia seja melhor dentre a conservadora, farmacológica e cirúrgica. De acordo com o presente artigo as escolhas variam com o quadro clínico, idade gestacional, peso ao nascimento e exames complementares dos lactentes pré-termos. Logo, para que o tratamento seja eficaz, faz-se necessários avaliações clínicas precoces realizadas por neonatologistas e acompanhamento desses recém-nascidos prematuros desde o nascimento.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA-JONES M, et al. Visão geral da persistência do canal arterial transcater em recém-nascidos prematuros: XXXX. *Cardiopatia Congênita*, 2019; 14(1): 60–64.
2. AVILA-ALVAREZ A, et al. Cierre quirúrgico do ductus arterioso persistente do desenvolvimento: ¿influye the técnica quirúrgica nos resultados?. *Anales de Pediatría*, 2017; 86(5): 277–283.
3. BABLA K, et al. Prematuros com persistência do canal arterial: Crescimento pós-natal de acordo com o tipo de manejo. *Pediatría e Neonatología*, 2021; 62(1): 36–40.
4. DANI C, et al. Persistência do canal arterial em prematuros nascidos com 23-24 semanas de gestação: devemos prestar mais atenção?. *Early Hum*, 2019; 135: 16–22.
5. GALLARDO-MEZA AF, et al. Eficacia y seguridad del cierre quirúrgico del conducto arterioso permeable por el cirujano pediatra general: ensayo clínico. *ACM*, 2021; 91(1): 5087
6. GARCIA AV, LUKISH J. Ligadura do Ductus Arteriosus Patente Minimamente Invasiva. *Clinics in Perinatology*, 2017; 44(4): 763–771.
7. GEORGETTI FCD, et al. Tratamento da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo com ibuprofeno por via enteral. *Rev Paul Pediatría*, 2006; 24(2):143-8.
8. HARINK T DEN, et al. Ductus arteriosus e terapia médica falhada. *J Neonatal Perinatal Med* 2020; 13(1): 39–45.
9. KIM HS, et al. Fechamento cirúrgico versus percutâneo de PCA em bebês prematuros: encargos processuais e resultados. *Journal of Surgical Research*, 2019; 243: 41–46.
10. LEE JH, et al. Ligadura cirúrgica da persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros com peso inferior a 1500g: experiência de 9 anos em um único centro. *J Cardiothorac Surg*, 2020; 144–144.
11. LEHENBAUER DG, et al. Fechamento cirúrgico da persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros com peso inferior a 1.000 gramas: resultados contemporâneos. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2018; 9(4): 419–423.
12. LOCALI RF, et al. Tratamento da criação de análise de canal arterial em recém-nascidos: médicos e médicos originais. *Arq Bras Cardiol*, 2008; 90(5): 345–349.
13. MARTINS FF. Persistência do Canal Arterial (PCA) em Recém-Nascidos Prematuros: Estudo dos Marcadores Ecocardiográficos de Volume do Fluxo Transductal. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2015; 153 p.
14. MASHALLY S, et al. Paracetamol oral tardio versus ligadura cirúrgica imediata em prematuros com persistência do canal arterial grande. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018; 156(5): 1937–1944.

15. MENDES TSM. Persistência do Canal Arterial. Universidade da Beira Interior. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2015; 50 p.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. 2011. Disponível em: http://www.fiocruz.br/redeblh/media/arn_v3.pdf . Acessado em : 09 de fev. 2022.
17. MIYAGUE NI. Recém-nascidos prematuros com persistência do canal arterial. *J Pediatr*, 2005; 81(6): 429–430.
18. NASCIMENTO BMA, et al. Prevalência de persistência do canal arterial público em neonatos em um hospital. *Av enferm*, 2019; 37(1): 75–82.
19. O'BYRNE ML, et al. Tendências no fechamento transcaterter e operatório da persistência do canal arterial em unidades de terapia intensiva neonatal: análise de dados do banco de dados do Pediatric Health Information Systems. *American Heart Journal*, 2019; 217: 121–130.
20. OHLSSON A, et al. Ibuprofeno para o tratamento da persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso (ou ambos). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018.
21. PAVAGEAU L, et al. Diminuição da frequência de tratamento para persistência do canal arterial após implementação de diretrizes de consenso: experiência de 15 anos. *J Perinatol*, 2019; 39(11): 1569–1576.
22. PINTO RLR. Persistência do Canal Arterial em Recém-nascidos Pré-termo. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) – Clínica Universitária de Pediatria. Universidade de Lisboa, Portugal, 2018; 35 p.
23. PRADO R, et al. Recém-nascidos prematuros submetidos à cirurgia de correção seletiva da persistência do canal arterial: ainda há espaço para esses procedimentos? . *Journal of Human Growth and Development*, 2019; 29(3): 325–337.
24. SANKAR MN, et al. PDA: Para tratar ou não tratar. *Cardiopatia Congênita*, 2019; 14(1): 46–51.
25. SHELTON EL, et al. Novos alvos de drogas para manipulação do canal arterial: olhando além das prostaglandinas. *Seminários em Perinatologia*, 2018; 42(4): 221–227.
26. STANKOWSKI T, et al. Fechamento cirúrgico da persistência do canal arterial em recém-nascidos de extremo baixo peso com peso inferior a 750 gramas. *Kardiol Pol*, 2018; 76(4): 750–754.
27. SUSHEEL KUMAR TK. Tratamento cirúrgico da persistência do canal arterial. *Cardiopatia Congênita*, 2019; 14(1): 57–59.