

## Comparação entre os anti-inflamatórios não esteroidais para o tratamento da persistência do canal arterial: uma revisão integrativa

Comparison between non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of patent ductus arteriosus: a integrative review

Comparación entre fármacos antiinflamatorios no esteroides para el tratamiento del conducto arterioso persistente: revisión integradora

Pedro Reges Pereira Meira<sup>1\*</sup>, Anna Lillian Canuto Bittencourt<sup>2</sup>, Fernanda Fontes Prado Reis<sup>1</sup>, José Milton Machado do Amorim<sup>3</sup>, Iane Brito Leal<sup>3</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Comparar o uso dos anti-inflamatórios não esteroidais no tratamento farmacológico da persistência do canal arterial. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada em revistas indexadas na base de dados PubMed. A estratégia de busca foi realizada utilizando os descritores em inglês "Anti-Inflammatory Agents", "Ductus Arteriosus, Patent" AND "Drug Therapy". **Resultados:** Ao utilizar os descritores em conjunto, foram encontradas 972 publicações. Destas, foram selecionadas 758 que apresentavam o texto na íntegra e disponível online, 132 relativos ao ano da publicação (entre 2010 e 2020) e a espécie humana. Após a seleção por uma triagem dos títulos e resumos restaram apenas 9 artigos elegíveis. **Considerações finais:** Dessa forma, é necessário que o médico conheça o melhor tratamento farmacológico, visto que estes podem trazer efeitos colaterais graves além da possibilidade de variar a sua eficácia de acordo com alguns parâmetros. Isso mostra a importância desse tema e a necessidade de mais estudos que possam determinar o melhor fármaco para o tratamento da doença.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatórios, Permeabilidade do canal arterial, Tratamento farmacológico.

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological treatment of patent ductus arteriosus. **Methods:** It is an integrative review, carried out in indexed journals on PubMed's database. The search strategy was performed using the following descriptors: "Anti-Inflammatory Agents", "Ductus Arteriosus, Patent" AND "Drug Therapy". **Results:** While using all the descriptors, 972 publications were found. Of these, 758 that present the full text on-line were selected, 132 related to the year of publication (between 2010 and 2020) and to the human species. After a screening selection of the titles and abstracts, only 9 articles were eligible. **Final consideration:** Thus, it is necessary for the doctor to know the best pharmacological treatment, since these can bring serious side effects in addition to the possibility of varying their effectiveness according to some parameters. This shows the importance of this topic and the need for further studies that can determine the best drug for the treatment of the disease.

**Key words:** Anti-Inflammatory Agents, Persistence of the ductus arteriosus, Pharmacological treatment.

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar el uso de anti-inflamatorios no esteroides en el tratamiento farmacológico de la persistencia del canal arterial. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora, realizada en revistas indexadas en la base de datos PubMed. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo utilizando los descriptores en inglés "Anti-Inflammatory Agents", "Ductus Arteriosus, Patent" AND "Drug Therapy". **Resultados:** Cuando se utilizan los descriptores juntos, se encontraron 972 publicaciones. De ellos, 758 fueron seleccionados que presentaron el texto en su totalidad y disponible en línea, 132 para el año de publicación (entre 2010 y 2020) y la especie humana. Después de la selección por una proyección de títulos y resúmenes, sólo quedaban 9 artículos elegibles. **Conclusión:** De esa forma, es necesario que el médico conozca el mejor tratamiento farmacológico, ya que estos pueden traer efectos secundarios graves además de la posibilidad de variar su efectividad de acuerdo con algunos parámetros. Esto muestra la importancia de este tema y la necesidad de más estudios que puedan determinar el mejor fármaco para el tratamiento de la enfermedad.

**Palabras clave:** Agentes Antiinflamatorios, Conducto Arterioso Patente, Terapia de Drogas.

<sup>1</sup> Universidade Tiradentes, Aracaju - SE. \*E-mail: [pedroregesmeira@gmail.com](mailto:pedroregesmeira@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal de Sergipe, Lagarto - SE.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão - SE.

## INTRODUÇÃO

O canal arterial é uma estrutura vital para o desenvolvimento do feto intrauterino. Ela é responsável por criar uma comunicação entre a artéria pulmonar e a artéria aorta. Após o clampeamento do cordão umbilical e o início da respiração espontânea pelo recém-nascido, ocorrem diversas alterações na fisiologia fetal de transição. No miocárdio, devido à maior demanda miocárdica e sua baixa reserva contrátil, ocorre um aumento da frequência cardíaca, maior consumo de oxigênio miocárdico e uma consequente diminuição do tempo diastólico. No pulmão acontece uma excitação dos centros respiratórios que adicionado a uma intensa movimentação da musculatura torácica e do diafragma proporciona uma insuflação dos alvéolos pulmonares e uma vasodilatação pulmonar que diminuem a resistência vascular pulmonar. Isso leva a inversão do shunt intraductal logo após o nascimento para uma nova direção da esquerda para a direita (CAPURUÇO C e MOTA C, 2014; LOCALI RF, et al., 2008; MIYAGUE NI 2005).

As prostaglandinas, descobertas em 1936 pelo fisiologista Ulf von Euler, foram estudadas e consideradas responsáveis pela manutenção da permeabilidade do canal na vida intrauterina, desde a década de 70, quando foi proposto, por Elliot e Starling, que a prostaglandina F2-alfa poderia gerar vasoconstrição do canal arterial *in vitro*. Essas moléculas, na vida fetal, são formadas pela ação da enzima ciclo-oxigenase (COX) – produzidas, fisiologicamente, durante o terceiro trimestre da gestação e durante uma resposta inflamatória – que tem efeito vasodilatador para manter a permeabilidade do canal. Assim, substâncias que inibem a COX, como anti-inflamatórios não esteroidais podem induzir a constrição desse canal (OBLADEN M, 2011).

Após o nascimento, entre 18 e 24 horas, o fechamento funcional do canal arterial acontece devido à maior pressão arterial do oxigênio e à diminuição da produção das prostaglandinas, em destaque a prostaglandina E2. Já o fechamento anatômico, que acontece entre o 5° e o 21° dias de vida, ocorre devido a vasoconstrição do canal arterial que desencadeia uma hipóxia da musculatura lisa inibe a produção local de fatores vasodiladores, como prostaglandinas e óxidos nítricos. Isso desencadeia a liberação de fatores que estimulam a proliferação endotelial e, conseqüentemente, o espessamento da camada neointimal do canal (CAPURUÇO C e MOTA C, 2014; MIYAGUE NI 2005).

Em cerca de metade dos prematuros nascidos vivos, o mecanismo de fechamento natural não ocorre que caracteriza a cardiopatia congênita chamada persistência do canal arterial (PCA). Sua incidência tem proporcionalidade inversa em relação à idade gestacional e o peso do recém-nascido, assim, é mais comum em prematuros e em recém-nascido de baixo peso (GÁLVEZ-CACINO F, 2017; LOCALI RF, et al., 2008; MIYAGUE NI 2005).

Estima-se que a incidência de PCA em prematuros nascidos vivos, com menos de 33 semanas de idade gestacional, seja de 33%. Já a incidência dessa cardiopatia congênita em prematuros, nascidos com peso entre 501 gramas e 1.500 gramas, é de 31%. Além disso, em neonatos a termo, a incidência é de, aproximadamente, 57 a cada 100.000 nascidos vivos (GÁLVEZ-CACINO F, 2017; LOCALI RF, et al., 2008; MIYAGUE NI, 2005; YANG EM, et al., 2013).

As manifestações clínicas dessa patologia dependerão do calibre do canal, assim como da resistência vascular pulmonar que pode existir em pacientes assintomáticos quanto pacientes em franca insuficiência cardíaca congestiva. Os sinais e sintomas são caracterizados após a diminuição da resistência vascular pulmonar ou uso de surfactante, geralmente após o terceiro dia, e intensificam-se entre as primeiras 8 e 10 semanas de vida (CAPURUÇO C e MOTA C, 2014; GOURNAY V, 2011).

O indivíduo pode ser sintomático a depender das características do ducto – tamanho e magnitude do shunt direita-esquerda -, idade gestacional e resistência vascular pulmonar. As manifestações podem variar desde taquicardia, sudorese, má alimentação com déficit de crescimento a um quadro compatível com insuficiência cardíaca. Assim, o diagnóstico pode ser suspeito a partir de intolerância ao exercício (CAPURUÇO C e MOTA C, 2014; SCHNEIDER DJ, 2012).

O diagnóstico é preferencialmente dado por ecocardiograma, pois o exame avalia a sua repercussão hemodinâmica e uma possível associação de outros defeitos cardíacos. Utilizam-se diversas medidas para uma melhor avaliação do ducto, como: medidas das cavidades, avaliação da função miocárdica, doppler para avaliação do fluxo do canal, diâmetro do canal arterial, pulsatilidade transducta, qualificação da pré carga e

outros. Em casos de canal arterial moderados ou grandes, sinais como aumento do átrio e ventrículo esquerdos podem ser encontradas no ecocardiograma em modo M (CAPURUÇO C e MOTA C, 2014; GOURNAY V, 2011; MIYAGUE NI, 2005; SCHNEIDER DJ, 2012).

Em cerca de 33% dos prematuros, com peso entre 1.000 gramas e 1.500 gramas, o canal arterial não fecha espontaneamente. Assim, o paciente necessitará de intervenção médica para que esse fechamento aconteça. O tamanho do canal arterial – maior que 2,2 milímetros no terceiro dia de vida -, o peso e a idade gestacional são fatores que influenciam para que essa intervenção aconteça. Ela pode ser realizada através de fármacos, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), ou através de procedimentos invasivos, como a cirurgia e o fechamento percutâneo (COSTA RN, et al., 2012; GÁLVEZ-CACINO F, 2017; PONTES JCDV, et al., 2010).

A administração dos AINES é uma das principais bases da terapêutica clínica da PCA. Dessa forma, é essencial um estudo comparativo em relação ao tratamento farmacológico da patologia. Assim, o objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico sobre as principais informações relacionadas aos AINES no tratamento da PCA, sua eficácia e os seus possíveis efeitos colaterais.

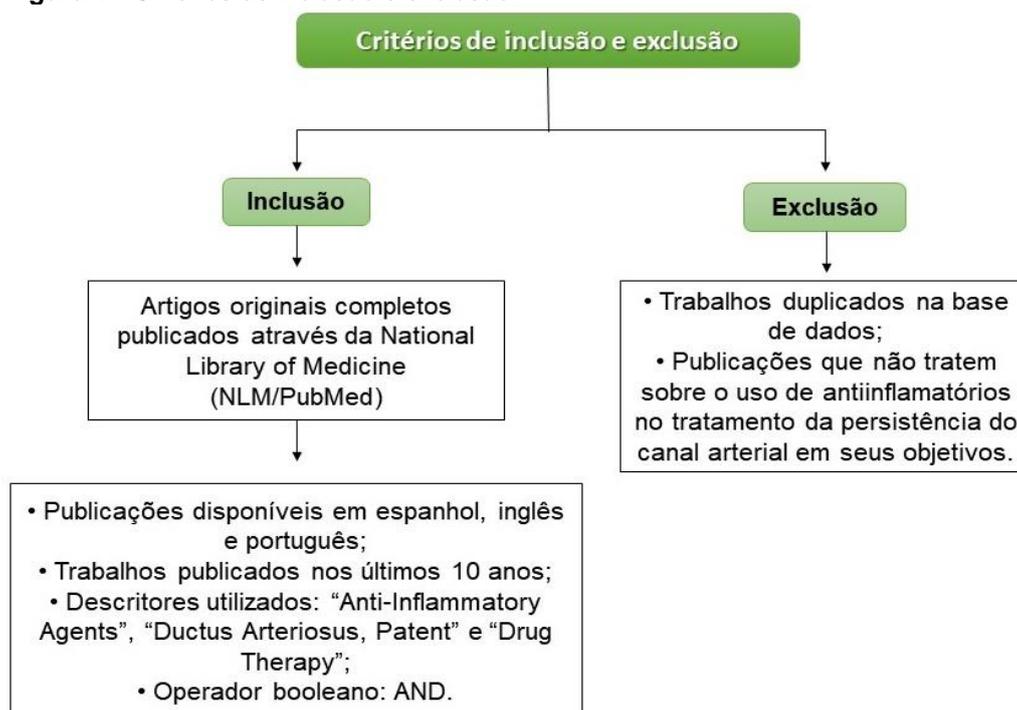
## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, em que a identificação e a seleção dos estudos ocorreram entre os meses agosto de 2019 e setembro de 2020. Foi realizada uma busca na base de dados em saúde: PubMed. A busca foi realizada com os seguintes descritores em inglês, “Anti-Inflammatory Agents”, “Ductus Arteriosus, Patent” AND “Drug Therapy”.

Foram considerados elegíveis estudos publicados em inglês, português e espanhol, nos últimos dez anos e disponível em formato eletrônico. Trabalhos duplicados na base de dados e que não tratem sobre tratamento farmacológico para PCA em seus objetivos foram excluídos. A **Figura 1** demonstra os critérios de inclusão e exclusão utilizados na pesquisa.

O processo de revisão consistiu em dois níveis de triagem, a leitura do título e resumo e posteriormente a leitura do texto na íntegra. Para o primeiro nível, os títulos e resumos foram lidos e analisados para identificar artigos potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os artigos foram lidos para determinar se atendem aos critérios de elegibilidade.

**Figura 1** - Critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Meira PRP, et al., 2020.

Todas as referências foram revisadas por completo e extraído fragmentos relevantes para o trabalho em forma de citação. Desta maneira, não houve necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, por não se tratar de estudo experimental em seres humanos.

**RESULTADOS e DISCUSSÃO**

Inicialmente foram encontradas 972 produções científicas com os descritores “Anti-Inflammatory Agents”, “Ductus Arteriosus, Patent” AND “Drug Therapy”. Destas, foram selecionadas 758 produções que apresentavam o texto na íntegra, disponível online. Apenas 132 atenderam aos critérios de elegibilidade relativo ao ano da publicação e a espécie humana. Destes, 9 atenderam aos critérios de elegibilidade. Para extração dos dados dos artigos selecionados foi elaborada uma ficha padrão com campos para coleta dos dados como título, autores, ano de publicação, revista e tipo de estudo, resumidos no **Quadro 1**.

**Quadro 1** - Estudos incluídos na revisão bibliográfica e suas principais características.

Título	Autores	Ano de publicação	Revista	Tipo de estudo
Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis	MITRA S, et al.	2018	Journal of the American Medical Association	Revisão sistemática e meta-análise
Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure	FERGUSON JM.	2019	Congenital Heart Disease	Revisão de literatura
Patent ductus arteriosus in the preterm infant	PRESCOTT S, et al.	2017	Advances in neonatal care	Revisão de literatura integrativa
Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates	EL-MASHAD AER, et al	2017	European journal of pediatrics	Estudo prospectivo
Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis	TERRIN G, et al	2016	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	Revisão sistemática e meta-análise
Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial	EL-FARRASH RA, et al.	2019	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Estudo de caso-controlado randomizado intervencionista
The dark side of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: could paracetamol be the solution?	CUZZOLIN L, et al.	2018	Expert opinion on drug metabolism & toxicology	Revisão de literatura
Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants	LU J, et al.	2019	Medicine	Estudo retrospectivo
Paracetamol in patent ductus arteriosus treatment: efficacious and safe?	BARDANZELLU F, et al.	2017	BioMed research international	Revisão de literatura

Fonte: Meira PRP, et al., 2020.

Com relação ao ano de publicação, como apresentado no **Quadro 1**, os anos de 2017 e 2019 concentraram o maior número de artigos utilizados, com três artigos cada ano, seguido pelo ano de 2018, com duas publicações, e do ano de 2016 e 2020 foi utilizada uma publicação de cada um. Com relação ao tipo de estudo, todos os artigos são oriundos de pesquisas originais, realizadas diretamente com pacientes ou bancos de informações. Entre eles estudos do tipo caso-controle randomizado, meta-análise e revisão de literatura. Os periódicos de origem dos artigos são da área da medicina e saúde.

Diante do encontrado, evidenciou-se que o ibuprofeno, a indometacina e o paracetamol são os anti-inflamatórios não esteroidais mais indicados para o tratamento da persistência do canal arterial. Segundo Ferguson JM, et al. (2016), isso acontece porque os dois primeiros bloqueiam a reação da COX, em que o ácido araquidônico é convertido em prostaglandina, por isso que são denominados inibidores de COX. O paracetamol bloqueia a reação da peroxidase, após a primeira reação, chamado de inibidor da reação da peroxidase. A inibição da produção de prostaglandinas é o que induz o fechamento do canal arterial (PRESSCOT S, et al., 2016).

O tratamento com AINES possui uma eficácia variada de acordo com a idade gestacional. Um exemplo é que a PCA em prematuros possui menor reação ao tratamento de inibição da COX devido a uma maior expressão de receptores de prostaglandinas na parede do canal arterial (EL-MASHAD ERA, et al., 2016).

De acordo com Bardanzellu F, et al. (2017), o ibuprofeno é o fármaco de primeira escolha para o tratamento da persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa, porém não é recomendado o seu uso profilático, como a indometacina.

O estudo de García-Robles A, et al. (2020), explica os critérios para caracterizar uma persistência do canal arterial como hemodinamicamente significativo. Para isso, o canal precisa ter diâmetro maior que 1,5-2,0mm e uma das seguintes características: fluxo contínuo através do ducto, fluxo diastólico retrógrado na aorta descendente, relação átrio esquerdo/aorta maior que 1,5 ou a relação tamanho do ducto/diâmetro da aorta descendente maior que 0,5.

O ibuprofeno, apesar de propor muitos benefícios, pode aumentar o risco de hiperbilirrubinemia e de hipertensão pulmonar. Ele é um inibidor não seletivo da COX e tem metabolismo hepático, com participação dos citocromos CYP2C8 e CYP2C9, mas tem depuração mais complexa que a indometacina. A primeira dose recomendada é de 10 miligramas por quilo, seguida de duas doses de 5 miligramas por quilo em intervalos de 24 horas. Ou, ainda, pode ser administrada com uma dose ampliada de 20 miligramas por quilo no primeiro dia e de 10 miligramas por quilo nos dias subsequentes, em doses intravenosas ou orais (KLUCKOW M, 2013; LEWIS TR, et al., 2018).

Segundo Lu J, et al. (2019), o ibuprofeno oral possui a mesma eficácia em relação ao ibuprofeno intravenoso em neonatos, porém com menos efeitos colaterais. Além disso, o tratamento com o fármaco oral possui uma maior eficácia no fechamento do canal arterial em recém-nascidos de muito baixo peso e, ainda, uma menor necessidade de uso de esteroide pós-natal para doença pulmonar crônica em recém-nascidos de extremo baixo peso.

Em comparação com a indometacina intravenosa, o ibuprofeno oral possui a eficácia semelhante para o tratamento em recém-nascidos de muito baixo peso. Porém com um melhor prognóstico, pois está associado a um menor risco de enterocolite necrosante e de alterações nos níveis de creatinina.

No estudo de meta-análise de Mitra S, et al. (2018) e na revisão de literatura de Bardazellu F, et al. (2017), a farmacoterapia com ibuprofeno oral para a persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa possui uma melhor eficácia quando feita com altas doses desse fármaco, dentre todas as outras opções de terapia farmacológica.

Essa melhor eficácia do ibuprofeno no tratamento da PCA é explicada por Nishizaki N, et al. (2020), pois seu estudo de caso-controle afirma que essa droga possui menos efeitos vasoconstritores e, com isso, menos efeitos adversos no fluxo sanguíneo dos órgãos, em relação ao tratamento com a indometacina. Um exemplo desse menor efeito vasoconstritor é a menor nefrotoxicidade do ibuprofeno nos recém-nascidos prematuros que são tratados com essa droga. Porém, apesar desse menor risco, faz-se necessário um acompanhamento da função renal.

Em relação à indometacina, que também é um inibidor da COX não seletivo, possui metabolismo hepático e é administrada por via endovenosa ou oral, em 3 doses, de acordo com o peso da criança. Recomenda-se administração de 0,1 miligrama por quilo na primeira dose e 0,2 miligrama por quilo nas duas doses subsequentes que pode ser prolongada de acordo com a necessidade. Ela sofre intensa variação na concentração plasmática, mesmo com a dose igual à baseada no peso, que pode ser explicada por interferências genéticas (CAPURUÇO C e MOTA C, 2014; GÁLVEZ-CACINO F, 2017; LEWIS TR, et al., 2018).

Existem algumas contra-indicações para o tratamento farmacológico com indometacina e ibuprofeno, como: trombocitopenia, sangramento ativo, hemorragia intracraniana, diagnóstico ou suspeita de enterocolite necrosante, infecção ativa e não tratada, entre outros (ESCOBAR HA, et al., 2019).

De acordo com Ferguson JM, et al. (2016), o tratamento com a indometacina pode ser indicado em três períodos após o nascimento: profilaxia, nas primeiras 24 horas; sintomático precoce, entre 24 e 72 horas; e, ainda, sintomático tardio, entre 7 e 10 dias. O uso desse fármaco de forma profilática, na revisão de literatura integrativa de Presscot S, et al. (2016), foi relacionada com uma diminuição de hemorragia intraventricular e de persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa. Além disso, não há efeitos no neurodesenvolvimento e mortalidade da criança a longo prazo nessa profilaxia (BARDANZELLU F, et al., 2017).

O estudo de Miyague NI (2005) também demonstrou essa importância do uso da indometacina de forma profilática, mostrando a sua eficácia na redução de números de canais arteriais sintomáticos, a necessidade de cirurgia e de hemorragia intraventricular grave, também sem evidências de malefício tardio.

Porém, o uso da indometacina possui muitos efeitos colaterais. O estudo prospectivo de El-Mashad AER, et al. (2016), com 300 recém-nascido pré-termo com uma persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa, mostrou que os pacientes que foram tratados com indometacina possuíram um maior risco de aumentar a creatinina sérica e o nível de nitrogênio da ureia no sangue com oligúria, além do risco de comprometimento renal. Porém, a oligúria geralmente é reversível em 48 horas após a ingestão do último comprimido do tratamento (BARDANZELLU F, et al., 2017).

Esse maior risco de prejuízo da função renal é explicado pelo seu efeito na microcirculação, o que não ocorre com o ibuprofeno, além de uma ação mais potente na COX-1, uma das duas isoenzimas da COX, que é a principal envolvida na fisiologia renal (BARDANZELLU F, et al., 2017; CUZZOLIN L, et al., 2018; EL-MASHAD AER, et al., 2016).

Além disso, a indometacina pode estar associada a efeitos colaterais como sangramento gastrointestinal, alteração da função plaquetária, perfuração gastrointestinal e baixo fluxo sanguíneo cerebral. Ao passo que o ibuprofeno está relacionado com efeitos colaterais como retinopatia da prematuridade, nefrotoxicidade e hipertensão pulmonar (PRESSCOT S, et al., 2016).

De acordo com o estudo de caso-controle de Nishizaki N, et al. (2020), ainda, os efeitos colaterais do tratamento farmacológico acontecem com maior frequência quando é usado a indometacina. É por esse motivo que o uso dessa droga como tratamento da PCA tem diminuído em todo o mundo. Porém, na revisão de literatura de Pacifici GM (2016), é afirmado que o ibuprofeno intravenoso possui 30% mais risco de causar uma doença pulmonar crônica no paciente do que a indometacina intravenosa.

O paracetamol (acetamifeno) é considerado um AINEs, analgésico, e antitérmico e é amplamente utilizado na faixa etária pediátrica. Recentemente, essa medicação começou a ser usada como tratamento farmacológico da PCA, por via oral ou intravenoso. Antes da introdução de paracetamol como tratamento, em casos de contra-indicações – como em hemorragia ativa ou recente intracerebral, sepse, hemorragia pulmonar, disfunção renal, entre outros -, a única opção era a intervenção cirúrgica (BARDANZELLU F, et al., 2017; SCHIERZ IAM, et al., 2018).

De acordo com Prescott S, et al. (2016), o paracetamol, em baixas doses, é estimulador da síntese de prostaglandinas, porém ele consegue inibir essa síntese quando administrado em altas doses. O seu uso possui algumas vantagens como não causar uma vasoconstrição periférica e uma menor hepatotoxicidade em prematuros (FERGUSON S, et al., 2016).

Segundo Terrin G, et al. (2016), o acetamifeno possui uma melhor eficácia quando aplicado na primeira semana de vida do neonato, ou seja, quando os níveis circulantes de prostaglandinas ainda estão altos. Além disso, da mesma forma que o ibuprofeno, o paracetamol também possui uma melhor eficácia quando administrado por via oral.

No estudo de El-Mashad AER, et al. (2016), os três medicamentos supracitados possuem uma taxa de eficácia no fechamento do canal arterial semelhantes. Essa semelhança de eficácia entre o ibuprofeno e o paracetamol também foi comprovada no estudo de caso-controle randomizado de El-Farrash RA, et al. (2018).

Porém, nos resultados do estudo retrospectivo de Lu J, et al. (2019), a eficácia do fechamento do canal arterial do paracetamol foi notavelmente inferior quando comparada a do ibuprofeno em neonatos, especificamente em recém-nascidos muito baixo peso e extremo baixo peso.

Uma das vantagens do paracetamol é que ele não possui efeito no tromboxano, o que não acontece com o ibuprofeno e a indometacina. Dessa forma, o grupo que foi tratado com esse fármaco, no estudo de El-Mashad AER, et al. (2016), não apresentou trombocitopenia. Já nos grupos tratados com os outros dois AINEs, apresentaram uma significativa plaquetopenia.

É importante lembrar que os pacientes precisam ser monitorados constantemente para que seja avaliado a necessidade de um segundo ciclo farmacológico ou de cirurgia. De acordo com Escobar HA, et al. (2019), essa avaliação depende de alguns fatores, como: a clínica do paciente, a resposta ao primeiro ciclo de tratamento farmacológico, possíveis contra-indicações farmacológicas e idade pós-natal.

Além disso, o mesmo estudo afirma que o primeiro ciclo deve ser feito com ibuprofeno ou indometacina em três doses, exceto em casos de contra-indicações ou idade pós natal maior que duas semanas. Um segundo ciclo de ibuprofeno pode ser feito, sem evidências de complicações de curto prazo. Porém, o terceiro ciclo de indometacina está relacionado com um aumento na leucomalácia periventricular, por isso, é recomendado apenas até dois ciclos de indometacina.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A persistência do canal arterial é uma das cardiopatias congênitas mais prevalentes em neonatos, principalmente em prematuros. Os anti-inflamatórios não esteroidais são usados profilaticamente e como primeira linha no tratamento farmacológico para o fechamento do canal arterial. Por isso, a escolha do melhor fármaco para cada caso é de grande importância. Diante disso, a relevância do tema se baseia nessa melhor escolha que leva em consideração a eficácia, os efeitos colaterais, a via de administração de cada um e o peso do recém-nascido. A literatura é vasta em relação ao tema, porém escassa quando se trata de estudos brasileiros. Isso mostra a importância em voltar a atenção para o tema com a elaboração de mais estudos que possam estabelecer a melhor escolha do uso de anti-inflamatórios.

---

## REFERÊNCIAS

1. BARDANZELLU F, et al. Paracetamol in patent ductus arteriosus treatment: efficacious and safe? *BioMed Research International*, 2017; 2017.
2. CAPURUÇO C, MOTA C. Patência do canal arterial no recém-nascido prematuro: revisão do diagnóstico e tratamento. *Revista Nascer e Crescer*, 2014; 23 (4): 201-2016.
3. COSTA RN, et al. Tratamento Percutâneo vs. Cirúrgico da Persistência do Canal Arterial em Crianças e Adolescentes. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*, 2012; 20 (3): 315-323.
4. CUZZOLIN L, et al. The dark side of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: could paracetamol be the solution? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2018; 14 (8): 855-868.
5. EL-FARRASH RA, et al. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2019; 32 (21): 3647-3654.
6. EL-MASHAD AER, et al. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European Journal of Pediatrics*, 2017; 176 (2): 233-240.
7. ESCOBAR HA, et al. Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. *Revista de la Facultad de Medicina*, 2019; 67 (2): 333-339.
8. FERGUSON JM. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure. *Congenital Heart Disease*, 2019; 14 (1): 52-56.

9. GÁLVEZ-CACINO F. Paracetamol (acetaminofeno) intravenoso para cierre de conducto arterioso permeable en prematuros  $\leq$  32 semanas de gestación. *Gaceta Médica de México*, 2017; 153 (7): 752-756.
10. GARCÍA-ROBLES A, et al. Paracetamol vs. Ibuprofen in Preterm Infants With Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus: A Non-inferiority Randomized Clinical Trial Protocol. *Frontiers in Pediatrics*, 2020; 8: 372.
11. GOURNAY V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Archives of Cardiovascular Disease*, 2011; 104 (11): 578-585.
12. KLUCKOW M. Ibuprofeno via oral e a persistência do canal arterial: uma nova abordagem para um problema antigo. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro, 2013; 89 (1): 4-5.
13. LEWIS TR, et al. Genetics of the patent ductus arteriosus (PDA) and pharmacogenetics of PDA treatment. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2018. 1-7.
14. LOCALI RF, et al. Patent Ductus Arteriosus Treatment in the Premature Newborn: Clinical and Surgical Analysis. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 2008; 90 (5): 316-319.
15. LU J, et al. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine*, 2019; 98 (31).
16. MITRA S, et al. 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*, 2018; 319 (12): 1221-1238.
17. MIYAGUE NI. Persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. *Jornal de Pediatria*, 2005; 81 (6): 429-430.
18. NISHIZAKI N, et al. The influence on renal function of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in extremely low birthweight infants. *Pediatrics International*, 2020. 62 (2): 193-199.
19. OBLADEN M. History of the Ductus Arteriosus: 1. Anatomy and Spontaneous Closure. *Neonatology*, 2011; 99 (2): 83-89.
20. PACIFICI GM. Ibuprofen and indomethacin for the closure of the patent ductus arteriosus. *Medical Express*, 2016. 3 (3): 1-6.
21. PONTES JCDV, et al. Correção endovascular de persistência do conduto arterioso em paciente adulto. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 2010; 25 (1): 112-114.
22. PRESCOTT S, et al. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Advances in Neonatal Care*, 2017; 17 (1): 10-18.
23. SCHIERZ IAM, et al. A Case of Cardiomyopathy Due to Premature Ductus Arteriosus Closure: The Flip Side of Paracetamol. *Pediatrics*, 2018; 141 (2).
24. SCHNEIDER DJ. The Patent Ductus Arteriosus in Term Infants, Children, and Adults. *Seminars in Perinatology*, 2012; 146-153.
25. TERRIN G, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2016; 101 (2): F127-F136.
26. YANG EM, et al. Comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Jornal de pediatria*, 2013; 89 (1): 33-39.