



CURSO DE MEDICINA

GUILHERME RIBEIRO SOARES

**USO DE IBUPROFENO E/OU PARACETAMOL PARA O FECHAMENTO NÃO
CIRÚRGICO DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2022

GUILHERME RIBEIRO SOARES

**USO DE IBUPROFENO E/OU PARACETAMOL PARA O FECHAMENTO NÃO
CIRÚRGICO DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientação: Prof. Juarez Pereira Dias.

Salvador

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, **Anilson Soares e Josemeire Ribeiro**, por serem os responsáveis por eu me tornar quem sou hoje. Por me apoiarem em todas as decisões através dos seus ensinamentos e carinho eternos. Serem minha motivação diária para me tornar um ser humano cada vez melhor.

Agradeço à minha irmã, **Renata Ribeiro**, por ser minha segunda mãe e cuidar de mim em diversos momentos e ser uma luz em minha vida, mesmo distante.

Por fim, agradeço ao meu tutor e posteriormente orientador, **Juarez Dias**, pela dedicação e atenção dadas em todos os semestres que trabalhamos juntos. Tenho certeza de que sem a ajuda deste, o trabalho não seria nem metade do planejado.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Canal Arterial (CA) é uma comunicação existente entre as artérias aorta e pulmonar. Assim, a Persistência do Canal Arterial (PCA) é uma condição que acomete, de forma mais prevalente, recém-nascidos que nasceram de forma prematura, no entanto, isso não exclui o fato de tal condição acometer bebês a termo. Assim, faz-se necessário o estudo de métodos de tratamento não-invasivos para tal condição, visando diminuir a morbidade e mortalidade de recém-nascidos por PCA. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia do tratamento com paracetamol e/ou ibuprofeno no fechamento não cirúrgico do CA em recém-nascidos. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada através das bases de dados Pubmed/Mediline, *Cochrane Library*, *Scielo*, *Embase* e *Scopus*, utilizando descritores “*Ibuprofen*”, “*Paracetamol*”, “*Infant*”, “*Ductus Arteriosus*”, “*Patent Ductus Arteriosus*”. Foram inclusos ensaios clínicos randomizados em português, inglês e espanhol publicados nos últimos 10 anos, que avaliassem a eficácia do Ibuprofeno e Paracetamol no fechamento do CA. Análise e aplicação da ferramenta CONSORT foi realizada para avaliação da qualidade metodológica. **RESULTADOS:** Foram selecionados 2521 artigos em bases de dados. Apenas nove foram selecionados. Deste, quatro estudos mostraram melhora clínica dos pacientes com o uso de Paracetamol. Dois afirmaram uma maior eficácia do Ibuprofeno. Dois estudos afirmaram serem estatisticamente semelhantes e um afirmou que foi irrelevante a diferença entre estes. A presença de efeitos adversos e complicações foi elevada, aproximadamente 55,5%, mas não foram motivo de descontinuidade em nenhum dos estudos avaliados. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a PCA é um problema que ainda acomete um número considerável de recém-nascidos, principalmente nos países do continente asiático, os levando a situações clínicas graves ou até a morte. De tal modo, temos que o Paracetamol foi droga mais eficaz para o fechamento do CA em relação ao Ibuprofeno, segundo a maioria dos autores desta Revisão. Assim, é necessária uma atenção especial nas políticas públicas com relação às consultas pré-natais de forma eficiente, de modo a tentar evitar com que os recém-nascidos venham a nascer com baixo peso, e assim, mais propensos a desenvolverem a PCA.

Palavras-Chave: Ibuprofeno, Paracetamol, Persistência do Canal Arterial, Recém-Nascidos.

ABSTRACT

BACKGROUND: The ductus arteriosus (DA) is a communication between the aorta and pulmonary arteries. Thus, patent ductus arteriosus (PDA) is a condition that most prevalently affects newborns who were born prematurely, however, this does not exclude the fact that this condition affects full-term babies. Thus, it is necessary to study non-vasive treatment methods for this condition and increasing the morbidity of newborns due to PDA. **OBJECTIVE:** To evaluate the effectiveness of treatment with paracetamol and/or ibuprofen in the non-surgical closure of the CA in newborns. **METHODS:** This is a systematic literature review carried out through the Pubmed/Mediline, Cochrane Library, Scielo, Embase and Scopus databases, using the descriptors “Ibuprofen”, “Paracetamol”, “Infant”, “Ductus Arteriosus”, “Patent Ductus Arteriosus”. Randomized clinical trials in Portuguese, English and Spanish published in the last 10 years, which evaluated the effectiveness of Ibuprofen and Paracetamol in the closure of the DA were included. Analysis and application of the CONSORT tool was performed to assess the methodological quality. **RESULTS:** 2521 articles were selected from databases. Only nine were selected. Of this, four studies showed clinical improvement of patients with the use of Paracetamol. Two stated a greater effectiveness of ibuprofen. Two studies claimed to be statistically similar and one stated that the difference between them was irrelevant. The presence of adverse effects and complications was high, approximately 55.5%, but they were not a reason for discontinuation in any of the studies evaluated. **CONCLUSION:** It is concluded that PDA is a problem that still affects a considerable number of newborns, especially in Asian countries, leading them to serious clinical situations or even death. Thus, we have that Paracetamol was the most effective drug for the closure of the AC in relation to Ibuprofen, according to most of the authors of this Review. Thus, special attention is needed in public policies regarding prenatal consultations efficiently, in order to try to prevent newborns from being born with low weight, and thus, more likely to develop PDA.

Keywords: Ibuprofen, Paracetamol, Patent ductus arteriosus, Newborns.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PCA	Persistência do Canal Arterial
CA	Canal Arterial
RNPT	Recém-Nascidos Prematuros
PGE2	Prostaglandina E2
O2	Oxigênio
RN	Recém-Nascido
NEC	Enterocolite Necrotizante
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COX	Ciclooxigenase
PG	Prostaglandina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 OBJETIVOS.....	9
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4 METODOLOGIA.....	15
5 RESULTADOS.....	18
6 DISCUSSÃO.....	33
7 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1. INTRODUÇÃO

O CA é uma comunicação existente entre as artérias aorta e pulmonar. Durante o período fetal, permite a passagem de sangue oxigenado proveniente da placenta materna e a circulação sistêmica, condicionado pela elevada resistência vascular pulmonar existente durante esse período¹. Em bebês a termo, com o início da ventilação pulmonar e o consequente aumento da tensão de oxigênio no sangue, o CA se fecha e o sistema cardiovascular adquire sua arquitetura final². Isso ocorre através de processos complexos que envolvem o clampeamento do cordão umbilical, a respiração e ventilação alveolar, a produção de mediadores endógenos no endotélio vascular pulmonar, entre outros. Em bebês termos saudáveis e recém-nascidos prematuros (RNPT), o CA geralmente se fecha na primeira semana de vida. O não fechamento deste ducto até o final da primeira semana define a persistência do CA(PCA)³.

A PCA é uma complicação comum em neonatos prematuros, com incidência de 30–67% em neonatos prematuros extremos (idade gestacional <26 semanas). O shunt da esquerda para a direita causado pelo PCA resulta em aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e aumento da incidência de outras comorbidades, como doença pulmonar crônica, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante e retinopatia. Portanto, o fechamento do PCA é essencial para prevenir essas complicações e melhorar tanto o estado cardiorrespiratório quanto a taxa de sobrevivência⁴.

As manifestações clínicas são amplamente dependentes da quantidade de sangue extra que recirculando na artéria pulmonar, capilares, veias pulmonares, átrio esquerdo, ventrículo esquerdo, aorta ascendente e do tempo em que a situação continua. Em grandes PCAs, o grande volume de sangue leva ao desenvolvimento muito precoce de congestão pulmonar, diminuição da complacência pulmonar e insuficiência do ventrículo esquerdo, muitas vezes se apresentando semanas após o nascimento com deficiência de crescimento, infecções pulmonares recorrentes e até morte⁵.

Em crianças nascidas a termo, a incidência de PCA foi relatada como 1 em 2.000 nascimentos. Isso é responsável por 5% a 10% de todas as doenças cardíacas congênitas. No entanto, se incluirmos crianças com ducto patente “silencioso” (aquelas descobertas incidentalmente por

ecocardiografia realizada para outra finalidade), a incidência foi estimada em até 1 em 500⁶. No Brasil, segundo um estudo da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, a incidência desta afecção foi de 48,5%, de um total de 441 recém-nascidos prematuros com muito baixo peso ao nascer. Quando dividido por peso, a porcentagem foi de 58% nos menores que 1000 gramas³.

No que se diz respeito ao fechamento do canal arterial, o tratamento rápido e adequado é necessário para prevenir complicações. A ligadura cirúrgica é o tratamento mais eficaz, mas invasivo. A Anti-Prostaglandina, serve como uma boa alternativa para o fechamento não invasivo de PCA. No entanto, o ibuprofeno, um medicamento anti-inflamatório não esteroide, inibe tanto a ciclooxigenase-1 quanto ciclooxigenase-2, que são enzimas necessárias para a conversão do ácido araquidônico em várias prostaglandinas entre elas a Prostaglandina E2 (PGE2). Ao contrário do ibuprofeno, acredita-se que o paracetamol atue na sintase da prostaglandina na região da peroxidase da enzima. O papel do paracetamol como um tratamento alternativo para o fechamento de PCA, ganhou atenção por causa dos potenciais efeitos colaterais dos inibidores da ciclooxigenase⁷.

Portanto, é importante levar em consideração que a persistência do CA ainda é uma patologia causadora de um número de óbitos considerável. Além disso, é importante ampliar a investigação de métodos menos invasivos e mais conservadores para o fechamento do CA, por meio do Ibuprofeno e Paracetamol. Assim, o presente estudo será importante para a comunidade acadêmica, em especial, os cirurgiões pediatras que lidarão com possíveis casos de PCA ou auxiliar o estudo de acadêmicos interessados por tal temática. Por fim, com o surgimento de novas descobertas sobre o tema e publicação de Ensaio Clínico Randomizado mais atuais, uma Revisão Sistemática dessa literatura se mostra relevante. Ademais, esta pesquisa não conta com nenhum tipo de financiamento externo.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAIS

Avaliar a eficácia do tratamento com paracetamol e/ou ibuprofeno no fechamento não cirúrgico do CA em recém-nascidos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O CA é um grande vaso sanguíneo fetal que conecta a artéria pulmonar com a artéria aorta, tal conexão permite que o sangue, presente no ventrículo direito, desvie dos pulmões que não estão ainda maduros². Em um coração dito normal, ou seja, com o arco aórtico direcionando-se para a esquerda, o CA conecta a artéria pulmonar esquerda perto de sua origem com a aorta descendente, que se encontra logo distal à artéria subclávia esquerda⁵. O CA se faz importantíssimo, pois durante o período fetal, tal vaso permite a passagem de sangue rico em oxigênio que veio da placenta materna e a circulação geral do organismo, condicionado pela elevada resistência vascular pulmonar durante o período fetal¹.

O impacto hemodinâmico da PCA dos recém-nascidos no sistema cardiovascular é determinado pela intensidade do desvio (*shunt*), que é muito dependente da resistência (que é modificada pelo comprimento, diâmetro mais estreito e a forma geral e configuração) ao fluxo do canal arterial. Temos que como o fluxo sanguíneo no CA é feito de uma forma pulsátil e dinâmica, a propriedade da elasticidade irá afetar a impedância do fluxo sanguíneo⁶. Alguns fatores modificam a intensidade do fluxo do *shunt*, que está relacionado não só com a resistência em si do canal, mas também do gradiente de pressão entre a aorta e a artéria pulmonar. Tal gradiente é dinâmico e depende de uma série de fatores, que o modificam, como por exemplo a resistência pulmonar, vascular e débito cardíaco. Assim, *shunts* da esquerda para a direita que passam por meio do CA, traz um quadro de super circulação pulmonar além de uma sobrecarga de volume na parte esquerda do coração⁶. Tal condição faz com que o sangue seja desviado da circulação sistêmica, causando um quadro de hipoperfusão. As prostaglandinas também ajudam a manter o canal aberto durante a vida fetal e no pós-nascimento. Além do oxigênio servir como um vasoconstritor do CA em bebês termos. No entanto, o recém-nascido prematuro, é menos sensível a esse aumento da concentração de O₂, o que causa uma constrição diminuída além de induzir ao não fechamento do CA⁸.

Um maior CA tende a permitir mais fluxo sanguíneo, no entanto, aumenta a resistência vascular sistêmica e diminui a resistência vascular pulmonar. Por fim, crianças anêmicas irão ter experiências mais agudas de persistência do CA visto que a viscosidade é um fator que interfere no aumento do fluxo sanguíneo. O diâmetro do CA por si não é o fator principal que irá ditar a gravidade dos sintomas ou o manejo, mas sim a hemodinâmica do paciente que irá delimitar

o tratamento adequado⁸. Na circulação intrauterina, o fechamento do CA no tempo correto é importante pois quase 60% do volume sanguíneo ventricular cruza o CA para a aorta descendente, e apenas 7% entram na circulação pulmonar com os pulmões não expandidos e as artérias pulmonares oferecendo uma significativamente alta resistência vascular, em comparação com o CA e a aorta descendente⁵.

Normalmente, a extremidade aórtica do CA é maior do que a extremidade da artéria pulmonar, o que resulta em uma configuração de certa forma cônica. Seu tipo, configurações e relações com estruturas adjacentes são importantíssimas de se compreenderem com relação à determinação da resistência do fluxo sanguíneo (que se faz um importante fator com relação ao *shunt*) e tem relações com o seu fechamento intervencionista/cirúrgico⁶. Por volta de 65% do débito cardíaco fetal provém do ventrículo direito, com apenas 5 a 10% passando pelos pulmões. Assim, o canal fetal arterioso é uma estrutura essencial para o desenvolvimento fetal, permitindo que o débito sanguíneo do ventrículo direito seja direcionado da circulação pulmonar, que nessa época da vida, ainda exerce uma alta resistência. Um fechamento ou diminuição prematura pode levar ao feto a um quadro de insuficiência cardíaca direita, que pode resultar em um quadro de hidropisia fetal⁵.

Durante a adaptação pós-natal, temos que a resistência vascular pulmonar diminui, em conjunto com a diminuição da pressão arterial pulmonar e aumento da resistência vascular sistêmica, o que nos leva a uma mudança no fluxo do canal para o sentido aorta-artéria pulmonar. Tal processo ocorre através de mecanismos que estão relacionados com o clampeamento do cordão umbilical, respiração e ventilação alveolar, produção de mediadores endógenos no endotélio vascular pulmonar, entre outros³. Em bebês normais, ou seja, termos saudáveis e RNPT, o CA tende a se fechar com uma semana de vida. Assim, o não fechamento do CA até o fim da primeira semana, nos define a persistência PCA. É interessante salientar que tal fechamento ocorre ainda mais tardiamente em bebês prematuros³.

Em bebês ditos “maduros”, com o começo da ventilação pulmonar e o progressivo aumento da tensão de oxigênio no sangue, o CA tende a se fechar para o sistema cardiovascular adquirir sua forma final. No entanto, a persistência do CA se dá em aproximadamente 70% de bebês

nascidos com muito baixo peso com um peso ao nascer menor do que 1000g². A persistência deste canal intrauterino ocorre em função das baixas concentrações de oxigênio e dos elevados níveis de Prostaglandina E2 circulantes. A incidência da PCA é maior em recém-nascidos (RNs) prematuros, sobretudo com idade gestacional menor que 34 semanas, devido a: sensibilidade aumentada à ação da Prostaglandina E2; Maior frequência de episódios de hipóxia e acidose; Imaturidade da parede vascular⁹. Assim, é estimado que 80% dos nascidos entre 25 e 28 semanas, vão ter uma experiência de PCA. Além disso, alguns outros fatores de risco podem levar a uma persistência do canal arterial, tais fatores incluem: excessiva administração de fluidos, dificuldade respiratória, septicemia, fototerapia e terapia com furosemida⁸.

Pacientes que são RNPT geralmente possuem sintomas clínicos inespecíficos e podem surgir de forma tardia. Dessa forma, para realizar o diagnóstico da PCA, o exame padrão ouro atual é o ecocardiograma transtorácico, muito devido a tal exame ser realizado à beira leito, indolor e acessível, além de contribuir para a definição dos pacientes que necessitarão de fato de tratamento³. Dessa maneira, os fatores a serem avaliados pela ecocardiografia transtorácica são: Patência do canal arterial; Diâmetro; Direção e velocidade do *shunt*; Tipo de onda de fluxo; fluxo de veia cava superior; Relação átrio esquerdo/aorta; Fluxo diastólico na aorta ascendente; Doppler pulsátil na diástole das artérias⁹.

Até 2010, os critérios diagnósticos eram baseados na existência de PCA e evidência subjetiva de dilatação de cavidades cardíacas esquerdas na ecocardiografia transtorácica. No entanto, após 2010, foram considerados critérios do consenso nacional para abordagem diagnóstica e terapêutica da PCA no RN pré-termo, os critérios são os seguintes: diâmetro mínimo do CA >1,4 mm/kg, fluxo esquerdo-direito não restritivo no CA, relação átrio esquerdo/aorta >1,4 além de fluxo diastólico ausente ou retrógrado na aorta descendente¹. Assim, a história clínica dos pacientes que estão cursando com PCA, variam entre aqueles que se encontram em um quadro completamente assintomático até uma severa congestão cardíaca ou cursar com uma síndrome de *Eisenmenger*. É válido citar que os pacientes que se encontram assintomáticos, são diagnosticados com PCA quando realizam um ecocardiograma por outro motivo e incidentalmente descobrem o quadro de persistência do CA⁶.

Os pacientes podem desenvolver sintomas ao longo da vida, que podem começar com uma fibrilação atrial que pode resultar de doenças crônicas e do aumento progressivo do átrio esquerdo. Contudo, uma PCA relativamente controlada, pode se tornar clinicamente preocupante quando seus efeitos se combinam com outras patologias como uma doença isquêmica cardíaca ou uma calcificação que gera uma estenose aórtica⁶. No que tange o quadro clínico em sistemas mais específicos do paciente, os mais acometidos são o cardiovascular, renal, respiratório e gastrointestinal. No sistema cardiovascular, os sintomas mais comuns é um aumento da pressão de pulso, sopros na borda esternal esquerda, um precórdio ativo e hipotensão. Além disso, temos o desvio do fluxo sanguíneo da artéria aorta para a artéria pulmonar, o que causa uma diminuição da perfusão dos órgãos, sendo essa diminuição da perfusão, evidenciada especialmente durante a diástole⁸.

No sistema renal, temos que os bebês com PCA terão uma retenção de fluidos dentro do circuito cardiopulmonar, uma acidose metabólica secundária a uma hipoperfusão renal além de uma oligúria (débito urinário menor que 1 mL/ Kg / h). Nos exames laboratoriais, iremos encontrar uma hiponatremia associada a um valor elevado de creatinina. É interessante salientar que a hipoperfusão renal, faz com que o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que faz com que a renina seja liberada ativando uma cascata de vasoconstrição periférica com o fito de reter o sódio, água e expandir o espaço intravascular⁸.

No que tange ao sistema respiratório, temos o aparecimento de edema pulmonar, uma necessidade por ventilação prolongada, hemorragia pulmonar além de altos índices de displasia broncopulmonar. Esses achados resultam de uma circulação pulmonar aumentada secundária a uma diminuição da resistência pulmonar. Bebês prematuros possuem um limite menor para desenvolver um quadro de edema pulmonar associada a circulação aumentada devido à deficiência de surfactante e baixas pressões oncóticas séricas, o que geram um acúmulo mais efetivo de líquido intersticial⁸.

Para finalizar os aspectos clínicos, temos os relacionados ao sistema gastrointestinal, que incluem uma intolerância alimentar além de um risco elevado de enterocolite necrosante

(NEC). Tais desfechos ocorrem de forma secundária à hipoperfusão sistêmica além do desvio do fluxo sanguíneo para fora do sistema gastrointestinal. É suposto que o intestino entra em um processo de isquemia nos momentos em que a hipoperfusão está ocorrendo, o que pode causar lesões e o risco aumentado de NEC⁸. No tratamento conservador da PCA, temos que existem algumas estratégias para otimizar os resultados. Diminuir a pré-carga, otimizar a troca gasosa e diminuir o excesso de fluxo sanguíneo pulmonar. Diuréticos podem ser utilizados, mas a furosemida deve ser utilizada com precaução, uma vez que esta promove a persistência do canal arterial. Uma pressão expiratória positiva também contribui para minimizar as demandas do ventrículo esquerdo no que tange prover oxigênio adequado para o corpo⁸.

O nível de hematócrito pode ser mantido entre 35% e 40% para ajudar a diminuir o *shunt* para a artéria pulmonar. Por fim, outras medidas podem ser utilizadas para diminuir o fluxo sanguíneo pulmonar como uma hipercapnia permissiva e evitar situações que diminuam a resistência vascular pulmonar como alcalose metabólica ou hiperventilação⁸. A ligadura cirúrgica pode ser utilizada quando um CA patente grande, com uma repercussão hemodinâmica importante, dependência de ventilação externa e caso não se obtenha êxito no tratamento medicamentoso. No entanto, tal indicação deve ser analisada cuidadosamente uma vez que tal procedimento possui riscos para complicações. Diversos estudos foram realizados e identificaram que a ligadura cirúrgica está correlacionada ao aparecimento de uma doença pulmonar crônica, não importando a idade gestacional do nascimento³. Além disso, a ligadura cirúrgica possui um alto índice de complicações como disfunção das cordas vocais, pneumotórax, paralisia diafragmática e complicações neurológicas⁸.

4. METODOLOGIA

4.1. DESENHO DO ESTUDO

O estudo em questão se trata de uma Revisão Sistemática da literatura.

4.2. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Artigos que tratavam sobre recém-nascidos, tanto de ambos os sexos, com até 28 dias de nascidos que tiveram como tratamento escolhido para a persistência do canal arterial, a terapia medicamentosa a partir do Ibuprofeno e/ou Paracetamol.

4.3. OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

4.3.1. BASES DE DADOS

Foram coletados artigos que se encaixavam no tema do estudo, durante os últimos 10 anos. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, *Cochrane Library*, Scielo, Embase e Scopus através da busca pela combinação dos descritores em saúde, evidenciados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e *Medical Subject Headings* (MeSH), com inclusão dos trabalhos nos idiomas inglês, português e espanhol.

4.3.2. DESCRITORES / BOOLEANOS

Descritores:

Ibuprofeno

Ibuprofeno; Ibumetin; Ibuprofen.

Paracetamol

Paracetamol; Acetaminophen; Hydroxyacetanilide.

Recém-nascido

Infant; Newborn; Newborn Infant; Neonates

Canal Arterial

Ductus Arteriosus

Persistência do Canal Arterial

Patent Ductus Arteriosus.

Operadores Booleanos:

AND;

OR.

4.3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Ensaio Clínico Randomizado, publicados nos últimos 10 anos.

4.3.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estudo de casos, série de casos, revisões sistemáticas, metanálise, *scoping review* e estudos observacionais.

4.3.5. PROTOCOLO PARA ELABORAÇÃO DA REVISÃO

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), foi, inicialmente, publicado em 2009 com a proposta de ajudar os revisores sistemáticos a entender de que forma a revisão foi feita, o que os autores fizeram e quais foram seus achados¹⁰. Para este protocolo, foi utilizada a versão validada em português do Brasil¹¹. O protocolo PRISMA se baseia em um *checklist* com 27 tópicos. É um fluxograma de quatro etapas, além de orientar a respeito de como o resumo do trabalho deve ser idealizado. O foco do protocolo são: ensaios clínicos randomizados, no entanto, o PRISMA, pode ser utilizado como sustento para revisões sistemáticas de outros tipos de estudo, como por exemplo, estudos que fazem avaliações de intervenções. Além disso, o PRISMA é interessante de ser utilizado como um avaliador crítico para revisões sistemáticas que já foram publicadas no meio científico.

4.3.6. PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A recomendação CONSORT¹² (Padrões Consolidados para Relatar Ensaio) é um guia que consiste em uma *checklist* de 25 itens primordiais que devem ser incluídos em um artigo de

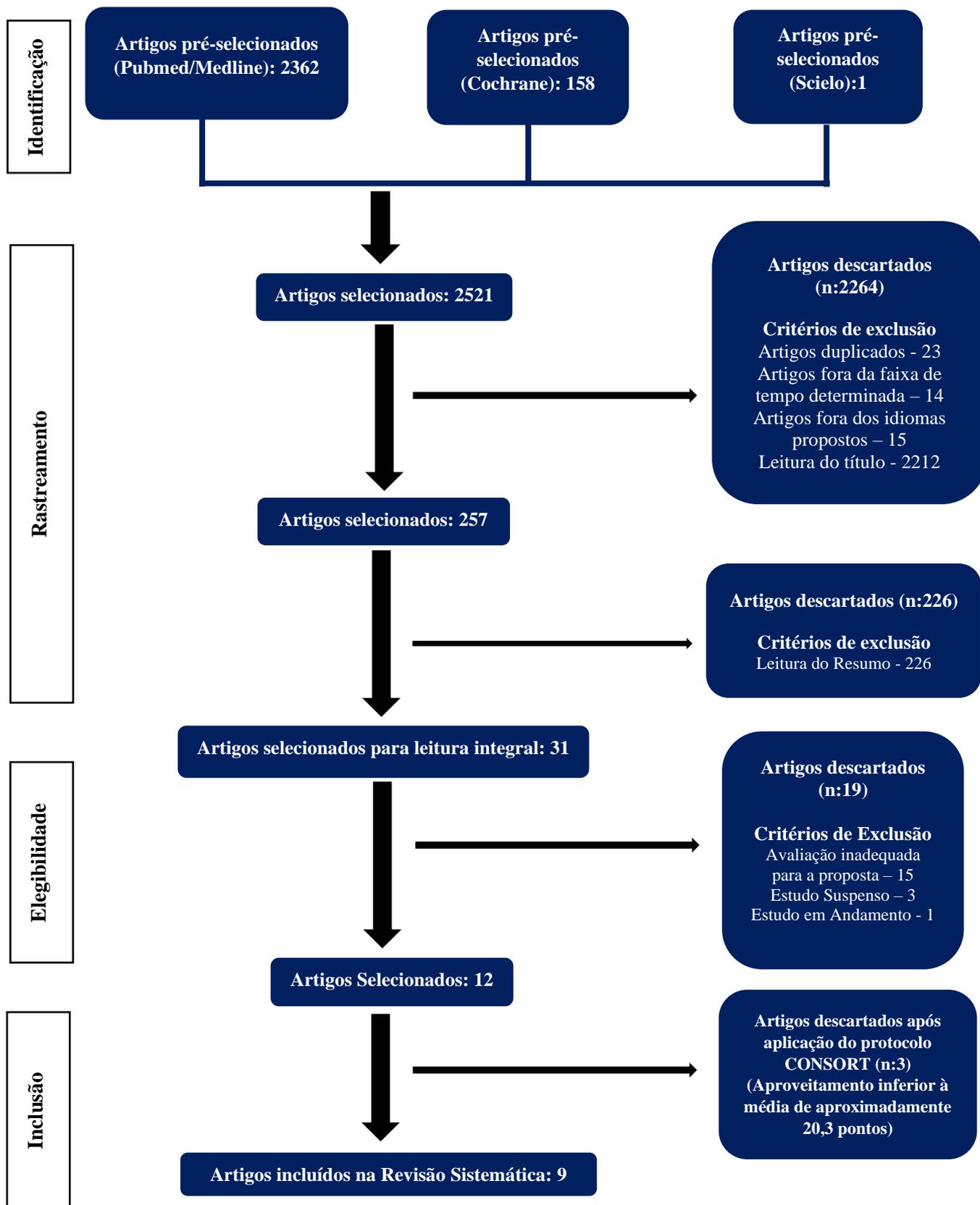
estudos randomizados controlados, além de constar um fluxograma cujo intuito é melhorar a documentação do fluxo de registros de participantes em um ensaio. O CONSORT nos traz diversas informações, entre elas alguns detalhes metodológicos essenciais que não devem ser omitidos nos artigos como por exemplo: método de geração da sequência aleatória de alocação e sua omissão na etapa de registro, qualquer cegamento, cálculo do tamanho das amostras, definição de resultados primários e resultados das análises especificadas previamente.¹³

4.3.7. ASPECTOS ÉTICOS

Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa.

5. RESULTADOS

5.1. IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS



Fluxograma 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Os artigos foram selecionados a partir de base de dados, sendo identificados, 2.362 da plataforma Pubmed/*Medline*, 158 da *Cochrane Library* e um da Scielo, totalizando 2.521 artigos. Não foram identificados estudos nas bases *Embase* e *Scopus*. No rastreamento, foram descartados 2.264, sendo 23 duplicados, 14 fora da faixa de tempo determinada para o estudo, 15 idiomas diferentes dos propostos para o estudo e 2.212 artigos após a leitura do título, sendo selecionados um total de 257 artigos. Em seguida, após a leitura do resumo, foram descartados 226, sendo 31 artigos selecionados para leitura integral. Na elegibilidade, foram descartados 19, sendo que 15 realizaram avaliação inadequada para a proposta, três foram suspensos e um estava em andamento, sendo assim, selecionados 12 artigos para que fossem avaliados pelo protocolo CONSORT¹². Destes, foram descartados três artigos pois estavam com o aproveitamento inferior à média que foi de aproximadamente 20,3 pontos. Assim sendo, foram incluídos nove artigos nesta revisão sistemática.

5.2. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

ID do estudo	Ano de Estudo	n	Local do Estudo
Dani et al ¹⁵	2016	110	Careggi University Hospital of Florence - Italia
Kumar et al ¹⁶	2020	161	Postgraduate Institute of Medical Education and Research. Research and Referral, Army Hospital. Fernandez Hospital. Institute of Child Health - India
Dang et al ¹⁷	2013	160	The First Hospital of Jilin University - China
Oncel et al ¹⁸	2014	90	Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital. Ankara University School of Medicine. Yildirim Beyazit University School of Medicine - Turquia
Balachander et al ¹⁹	2018	150	Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education & Research - India
Mainzer et al ²⁰	2018	24	Ruth Rappaport Children's Hospital, Rambam Health Campus, Rappoport Faculty of Medicine. Baruch Padeh Medical Center - Israel
Ghaderian et al ²¹	2019	40	Isfahan University of Medical Sciences - Irã
García-Robles ²³ et al	2020	150	Health Research Institute La Fe, University and Polytechnic Hospital La Fe. Regional University Hospital of Malaga. University Hospital Reina Sofía - Espanha
Kumar et al ²⁴	2017	196	Advanced Pediatrics Centre, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh. Fernandez Hospital. Institute of Child Health - India

Quadro 2. Identificação e Caracterização dos Estudos

Nos estudos selecionados o ano de publicação, variou de 2013 com Dang et al. (2013)¹⁷ até 2020 com Garcia-Robles et al. (2020)²³ e Kumar et al. (2020)¹⁶. O tamanho amostral oscilou de 24 no estudo de Mainzer et al. (2018)²⁰ a 196 participantes no de Kumar et al. (2017)²⁴. Em cinco estudos, Dang et al. (2013)¹⁷, Oncel et al. (2014)¹⁸, Balachander et al. (2014)¹⁹, Garcia-Robles et al. (2020)²³ e Kumar et al. (2017)²⁴, o Ibuprofeno foi utilizado como intervenção e em três, Dani et al. (2015)¹⁵, Kumar et al. (2020)¹⁶ e Ghaderian et al. (2019)²¹, o Paracetamol. No estudo de Mainzer et al. (2018)²⁰ o grupo controle foi o Ibuprofeno + Placebo.

Identifica-se três estudos realizados na Índia e um nos seguintes países: Itália, China, Turquia, Irã, Espanha e Israel (Quadro 2).

5.3. IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA

ID do estudo	Peso ao nascer (g)	Idade Gestacional (semanas)	Idade (dias)	Critério Ecocardiográfico para definição da Persistência do Canal Arterial
Dani et al ¹⁵	-	Menos de 28 semanas	1 a 3	Shunt ductal da esquerda para a direita Relação átrio esquerdo-raiz aórtica >1,3.
Kumar et al ¹⁶	Entre 1129 e 1167 gramas	Entre 29 e 31 semanas	2 a 3	Diâmetro transductal maior ou igual a 1.5 mm, seguido de diâmetro da aorta maior que 1.4, velocidade do sangue transductal menor que 2 m/s, entre outros...
Dang et al ¹⁷	Grupo Ibuprofeno (1531 +- 453.5 g) Grupo Paracetamol (1591,9 +- 348.6 g)	Menor ou igual a 34 semanas	Menor ou igual a 14	-
Oncel et al ¹⁸	Menor ou igual a 1250 g	Menor ou igual a 30 semanas	Entre 2 e 4	Tamanho ductal >1.5mm Fluxo sanguíneo reverso no fim da diástole na aorta Baixa função cardíaca associado a sinais clínicos de PCA.
Balachander et al ¹⁹	Menor ou igual a 2500 g	Menor ou igual a 37 semanas	-	Canal Arterial acima ou igual a 1.5mm Shunt da esquerda para direita após 24 horas de vida + Sinais Clínicos de PCA.
Mainzer et al ²⁰	Ibuprofeno + Paracetamol (1011 +- 162 g) Ibuprofeno + Placebo (912 +- 151)	Entre 24 e 31 semanas	Entre 4 e 8	Diâmetro ductal > 1.5mm + razão átrio esquerdo – aorta de 1.5, fluxo sanguíneo reverso na aorta ao final da diástole ou fluxo transductal pulsátil indetectável.
Ghaderian et al ²¹	Maior ou igual a 1000 g	Menor ou igual a 34 semanas	-	Distúrbios Hemodinâmicos detectados pela Ecocardiografia.
García-Robles et al ²³	-	Menor ou igual a 30 semanas	Até 14 dias	Diâmetro ductal entre 1.5 e 2 mm + fluxo retrógrado ao final da diástole na aorta ou relação diâmetro ducto – aorta > 0.5 mm.
Kumar et al ²⁴	-	Menor que 32 semanas	Entre 2 e 3	Diâmetro Transductal maior ou igual a 1.6 mm ou presença de sinais sugestivo de alteração hemodinâmica.

Quadro 3. Identificação da Amostra dos Estudos

O peso ao nascer de todas as crianças ficou entre 1.000g e 2.500g. Não foi especificado o peso ao nascer de três estudos: Dani et al. (2016)¹⁵, García-Robles et al. (2020)²³ e Kumar et al. (2017)²⁴. Dentre a idade gestacional ao nascer, os estudos indicaram uma variação de 24 a 37 semanas, assim, alguns consideraram recém-nascidos prematuros enquanto outros

consideraram recém-nascidos a termo. Dentre a idade os números variaram entre 1 e 14 dias de vida, entretanto, os estudos de Ghaderian et al (2019)²¹ e Balachander et al. (2018)¹⁹ não especificaram a idade pós-natal incluída no estudo. Por fim, alguns critérios ecocardiográficos foram utilizados para diagnosticar a persistência do canal arterial, sendo o mais frequente, a análise do diâmetro ductal, não sendo especificado apenas no estudo de Dang et al. (2013)¹⁷.(Quadro 3)

5.4. MEDICAMENTOS E TEMPO DE USO DOS ESTUDOS

ID do estudo	Via de Administração	Dose	Duração (dias)
Dani et al¹⁵	Paracetamol (Intravenoso) Ibuprofeno (Intravenoso)	Paracetamol (15 mg/kg) Ibuprofeno (10 mg/kg) seguido por 5 mg/kg após 24 e 48 horas	Paracetamol: 1 dose a cada 6 horas por 3 dias = 12 doses Ibuprofeno: Dose inicial + dose sequencial = 2 dias
Kumar et al¹⁶	Paracetamol (Oral) Ibuprofeno (Oral)	Paracetamol (15 mg/kg) Ibuprofeno (10 mg/kg) seguido por 5 mg/kg após 24 e 48 horas	Paracetamol (3 dias) Ibuprofeno (Dose inicial + dose sequencial após 24 e 48 horas, totalizando 2 dias)
Dang et al¹⁷	Ibuprofeno (Oral) Paracetamol (Oral)	Paracetamol (15 mg/kg) Ibuprofeno (10 mg/kg) seguido por 5 mg/kg após 24 e 48 horas	Paracetamol: 1 dose a cada 6 horas por 3 dias = 12 doses Ibuprofeno: Dose inicial + dose sequencial após 24 e 48 horas
Oncel et al¹⁸	Ibuprofeno (Oral) Paracetamol (Oral)	Paracetamol (15 mg/kg) Ibuprofeno (10 mg/kg) seguido por 5 mg/kg após 24 e 48 horas	Paracetamol: 1 dose a cada 6 horas por 3 dias = 12 doses Ibuprofeno: Dose inicial + dose sequencial após 24 e 48 horas
Balachander et al¹⁹	Paracetamol (Orogástrica) Ibuprofeno (Orogástrica)	Paracetamol (15 mg/kg) Ibuprofeno (10 mg/kg) seguido de 5 mg/kg após a primeira dose por 2 dias	Paracetamol (2 dias) Ibuprofeno (2 dias)
Mainzer et al²⁰	Ibuprofeno + Paracetamol (Intravenoso) Ibuprofeno + Placebo (Intravenoso)	Paracetamol (20 mg/kg) + 10 mg/kg a cada 6 horas por 3 dias Ibuprofeno (10 mg/kg) + 5 mg/kg após 24 e 48 horas	Ibuprofeno (2 dias) Paracetamol (3 dias)
Ghaderian et al²¹	Paracetamol (Intravenoso) Ibuprofeno (Oral)	Paracetamol (15 mg/kg/6h) Ibuprofeno (10 mg/kg) no primeiro dia e 5 mg/kg/2 dias	Paracetamol (2 dias) Ibuprofeno (3 dias)
García-Robles et al²³	Paracetamol (Intravenoso) Ibuprofeno (Intravenoso)	Paracetamol (15 mg/kg/6h) Ibuprofeno (10 mg/kg) + 5 mg/kg/2 dias	Ibuprofeno (2 dias) Paracetamol (3 dias)
Kumar et al²⁴	Paracetamol (Oral) Ibuprofeno (Oral)	Paracetamol (15 mg/kg/6h) Ibuprofeno (10 mg/kg) + 5 mg/kg após 24 e 48 horas	Paracetamol (3 dias) Ibuprofeno (2 dias)

Quadro 4. Medicação e tempo de uso dos estudos

Dani et al (2016)¹⁵ utilizou como via de administração para ambos os medicamentos sendo a Intravenosa, assim como García-Robles et al (2020)²³ e Mainzer et al (2018)²⁰ Como via Oral para ambos os medicamentos, tivemos Kumar et al (2020)¹⁶, Dang et al (2013)¹⁷, Oncel et al (2014)¹⁸ e Kumar et al (2017)²⁴. Já Balachander et al (2018)¹⁹ utilizou para ambos os medicamentos a via Orogástrica. Por fim, Ghaderian et al (2019)²¹ utilizou a via intravenosa

para o Paracetamol enquanto o Ibuprofeno foi administrado pela via Oral. A respeito da dosagem dos medicamentos, foi utilizado dose fixa de Paracetamol de 15 mg/kg por 6 horas, com exceção apenas do estudo de Mainzer et al. (2018)²⁰, que utilizou 20 mg/kg associado a uma dose de 10 mg/kg a cada 6 horas por 3 dias. Com relação ao Ibuprofeno, 10 mg/kg associado a 5mg/kg após 24 e 48 horas da primeira admissão do medicamento. Dentre a duração, a administração do Ibuprofeno e Paracetamol variou entre 2 e 3 dias, a depender da quantidade de doses subsequentes utilizadas (Quadro 4).

5.5. PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ESTUDOS

AUTOR	RESULTADOS PRINCIPAIS
Dani et al ¹⁵ Itália	Os resultados do estudo trazem que a utilização de Paracetamol é ligeiramente benéfica em relação ao Ibuprofeno. Tendo um relativo sucesso na taxa de fechamento do CA.
Kumar et al ¹⁶ India	A eficácia do paracetamol oral (95,4%) não foi inferior em relação ao Ibuprofeno (94%) para fechamento do CA.
Dang et al ¹⁷ China	O ducto foi fechado em 65 (81,2%) dos recém-nascidos tratados com Paracetamol enquanto 63 (78,8%) foram tratados com sucesso com Ibuprofeno, demonstrando a maior eficácia do Paracetamol em comparação ao Ibuprofeno. A incidência de efeitos adversos no grupo Paracetamol foi menor em relação ao grupo Ibuprofeno.
Oncel et al ¹⁸ Turquia	O Canal Arterial foi fechado em 31 (77,5%) dos pacientes do grupo Ibuprofeno oral enquanto 29 (72,5%) do grupo Paracetamol oral tiveram seus Canais Arteriais fechados. A taxa de reabertura do canal foi maior no grupo paracetamol em relação ao ibuprofeno, mas não estatisticamente significativa.
Balachander et al ¹⁹ India	Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos com relação ao fechamento do canal arterial, morbidade ou mortalidade cardiorrespiratória. Entretanto, os bebês que receberam Ibuprofeno, apresentaram uma maior ocorrência de lesões renais agudas.
Mainzer et al ²⁰ Israel	Nenhuma diferença estatística foi encontrada nas características de base dos dois grupos, com os critérios ecocardiográficos foram semelhantes antes do início do tratamento. No entanto, existe uma leve tendência ao fechamento do CA no grupo Paracetamol em relação ao grupo placebo.
Ghaderian et al ²¹ Irã	No grupo paracetamol, 16 (80%) dos recém-nascidos tiveram sucesso no tratamento da PCA. Com relação ao grupo Ibuprofeno, tivemos 17 (85%) dos recém-nascidos respondendo de forma positiva ao fechamento do CA. Ambas as Drogas reduziram a frequência cardíaca e respiratória dos pacientes após o tratamento.
García-Robles ²³ et al Espanha	Os resultados do estudo trazem que a utilização de Paracetamol é benéfica em relação ao Ibuprofeno. Tendo mais sucesso no fechamento do CA.
Kumar et al ²⁴ India	Os resultados do estudo trazem que a utilização seja do Paracetamol seja ibuprofeno, são resultados semelhantes ao fechamento do CA.

Quadro 5. Principais Resultados dos Estudos

Dentre os principais resultados encontrados nos estudos, Dani et al (2016)¹⁵, Kumar et al (2020)¹⁶, Dang et al (2013)¹⁷ e García-Robles et al (2020)²³ sinalizaram uma maior eficácia, mesmo que pequena, do Paracetamol em relação ao Ibuprofeno. Oncel et al (2014)¹⁸ e Ghaderian et al (2019)²¹ acusaram uma maior eficácia do Ibuprofeno com relação ao Paracetamol. Além disso, Balachander et al (2018)¹⁹ e Mainzer et al (2018)²⁰ afirmaram que não houve diferença estatisticamente significativa nos resultados com uso das duas drogas. E por fim, Kumar et al (2020)²⁴ informou a utilização seja do Paracetamol seja do Ibuprofeno, são estatisticamente semelhantes no fechamento do CA (Quadro 5).

5.6. EFEITOS COLATERAIS DOS ESTUDOS

Estudo	Efeito Colateral
Dani et al¹⁵	Não foram relatados efeitos colaterais no estudo
Kumar et al¹⁶	Alguns pacientes apresentaram Azotemia, Oliguria, Transaminases Alteradas, Coagulograma Alterado, Hemorragia Intraventricular, Leucomalácia Periventricular, Enterocolite necrotizante, Displasia Broncopulmonar e Retinopatia.
Dang et al¹⁷	Nenhuma diferença significativa a respeito de efeitos colaterais ou complicações foi notada.
Oncel et al¹⁸	Alguns pacientes apresentaram Sepse, Hemorragia Gastrointestinal, Hemorragia Pulmonar, Pneumotórax e Aumento na Necessidade de Ventilação Mecânica.
Balachander et al¹⁹	Alguns pacientes apresentaram trombocitopenia, colestase e manifestações hemorrágicas.
Mainzer et al²⁰	Nenhum efeito adverso, clínico ou laboratorial foi detectado com a associação com o Paracetamol.
Ghaderian et al²¹	As drogas não tiveram impacto na pressão arterial, mas reduziram a frequência respiratória e a frequência cardíaca após o tratamento.
García-Robles²³ et al	Não foram relatados efeitos adversos no estudo.
Kumar et al²⁴	Alguns pacientes apresentaram problemas gastrointestinais, diminuição da agregação plaquetária e insuficiência renal.

Quadro 6. Efeitos Colaterais dos Estudos.

Os estudos selecionados para a revisão apresentaram efeitos adversos ao testar os medicamentos. Kumar et al. (2020)¹⁶ afirmou que alguns pacientes apresentaram Azotemia, Oliguria, Transaminases Alteradas, Coagulograma Alterado, Hemorragia Intraventricular,

Leucomalácia Periventricular, Enterocolite necrotizante, Displasia Broncopulmonar e Retinopatia. Oncel et al. (2014)¹⁸ detectou Sepse, Hemorragia Gastrointestinal, Hemorragia Pulmonar, Pneumotórax e aumento na necessidade de ventilação mecânica. Balachander et al. (2018)¹⁹ trouxe que alguns pacientes apresentaram trombocitopenia, colestase e manifestações hemorrágicas. Ghaderian et al. (2019)²¹ afirmou que as drogas não tiveram impacto na pressão arterial, mas reduziram a frequência respiratória e a frequência cardíaca após o tratamento. Kumar et al. (2017)²⁴ trouxe que alguns pacientes apresentaram problemas gastrointestinais, diminuição da agregação plaquetária e insuficiência renal. Quatro autores não encontraram efeitos adversos, Dani et al. (2016)¹⁵ Dang et al. (2013)¹⁷ Mainzer et al. (2018)²⁰, García-Robles et al. (2020)²³ (Quadro 6).

5.7. LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

Estudo	Limitação
Dani et al¹⁵	Não foram relatadas limitações no estudo
Kumar et al¹⁶	O neurodesenvolvimento não foi avaliado no estudo, e conseqüentemente, não se sabe sobre a efetividade do estudo a longo prazo. A análise não realizada do nível plasmático de paracetamol podia ter ajudado a determinar a dose e a duração adequada.
Dang et al¹⁷	Os resultados obtidos com o estudo foram de apenas um centro médico, para generalizar as conclusões, é necessário um estudo multicêntrico randomizado.
Oncel et al¹⁸	Intervenção não foi completamente cegada. Resultados de segurança deveriam ter sido definidos mais claramente antes do estudo para evitar superestimação na avaliação. Não foi investigado possíveis efeitos colaterais da osmolaridade das drogas.
Balachander et al¹⁹	O cegamento da administração das drogas não conseguiu ser realizado.
Mainzer et al²⁰	Número de participantes pequeno e de apenas um centro. O número da amostra foi insuficiente para determinar efeitos colaterais incomuns.
Ghaderian et al²¹	Pequena amostra devido a prevalência de 12 – 15% de nascimentos prematuros no Irã além da prevalência de 14% da PCA no Irã. 36 dos pacientes selecionados, por motivos médicos, foi contraindicado a administração dos medicamentos.
García-Robles²³ et al	Não foram relatadas limitações no estudo.
Kumar et al²⁴	Número limitado de recém-nascidos tratados com Paracetamol.

Quadro 7. Limitações dos Estudos.

Os estudos trouxeram algumas limitações, que não impediram a sua finalização. Assim, Kumar et al (2020)¹⁶ afirmou que o neurodesenvolvimento não foi avaliado no estudo, logo, não foi verificada sua eficácia a longo prazo além de que não foi realizada uma análise ao nível plasmático do paracetamol, o que foi dito que ajudaria a determinar a dose e duração ideais.

Dang et al. (2013)¹⁷ afirmou que os resultados obtidos com o estudo foram de apenas um centro médico, para generalizar as conclusões, sendo necessário um estudo multicêntrico randomizado. Oncel et al. (2014)¹⁸ afirmou que intervenção não foi completamente cegada, resultados de segurança deveriam ter sido definidos mais claramente antes do estudo para evitar superestimação na avaliação e não foi investigado possíveis efeitos colaterais da osmolaridade das drogas. Balachander et al. (2018)¹⁹ afirmou que o cegamento da administração das drogas não conseguiu ser realizado. Mainzer et al. (2018)²⁰ afirmou que o número de participantes pequeno e de apenas um centro e o número da amostra foi insuficiente para determinar efeitos colaterais incomuns. Ghaderian et al. (2019)²¹ afirmou que ocorreu uma pequena amostra devido a prevalência de 12 – 15% de nascimentos prematuros no Irã além da prevalência de 14% da PCA no país e 36 dos pacientes selecionados, por motivos médicos, foi contraindicado a administração dos medicamentos. García-Robles et al. (2020)²³ afirmou que não foram relatadas limitações no estudo assim como Dani et al. (2016)¹⁵ e Kumar et al. (2017)²⁴ afirmou que ocorreu um número limitado de recém-nascidos tratados com Paracetamol (Quadro 7).

6. DISCUSSÃO

A PCA é uma condição que acomete, de forma mais prevalente, recém-nascidos que nasceram de forma prematura, no entanto, isso não exclui o fato de tal condição acometer bebês a termo. Assim, faz-se necessário o estudo de métodos de tratamento não-invasivos para tal condição, visando diminuir a morbidade e mortalidade de recém-nascidos por PCA.

Nesta Revisão sistemática foram selecionados nove Artigos, sendo, seis publicados nos últimos cinco anos, sendo esses: Kumar et al. (2020)¹⁵, Balachander et al. (2018)¹⁵, Mainzer et al. (2018)¹⁵, Ghaderian et al. (2019)²¹, García-Robles et al. (2020)²³ e Kumar et al. (2017)²⁴. Sete foram realizados em países do continente asiático, sendo esses: Kumar et al. (2020)¹⁵, Dang et al. (2013), Oncel et al. (2014), Balachander et al. (2018)¹⁵, Mainzer et al. (2018)¹⁵, Ghaderian et al. (2019)²¹ e Kumar et al. (2017)²⁴ e dois no europeu, sendo esses: Dani et al. (2016)¹⁵ e García-Robles et al. (2020)²³. Supõe-se que, apesar de estarem menores a cada ano, a taxa de nascimentos ainda é maior em relação à taxa de óbitos, assim, o mundo ainda vive uma necessidade de estudos com relação à população pediátrica/neonatal. O tamanho amostral, variou de 24 no estudo de Mainzer et al. (2018) a 196 no de Kumar et al. (2017), com mediana de 150 e Intervalo Interquartil (90-160). Sendo que o tamanho amostral ideal seria de 109 pacientes, de acordo com o estudo de Azevedo et al. (2008)²⁹

É interessante se reparar que aproximadamente 66,6% dos estudos inclusos na presente Revisão Sistemática, tiveram sua produção realizada em países asiáticos. Supõe-se que, como tal região é uma das mais populosas do planeta, a alta taxa de recém-nascidos prematuros, como confirmado pelo estudo de Hoh, et al; (2019)²⁵, faz com que, estatisticamente, o número de neonatos acometidos por patologias adversas, como por exemplo a PCA, seja maior nessas áreas. Necessitando assim, de estudos mais frequentes sobre a causa de tais condições e como tratá-las da maneira mais efetiva.

Nesta Revisão sistemática, para o tratamento farmacológico da PCA, foram utilizados o Paracetamol e o Ibuprofeno, substâncias que são inibidores da ciclooxygenase, não seletivos, para diminuir a produção de prostaglandinas, importantes para o fechamento do CA. Os autores Dani, et al; (2016)¹⁵ Kumar, et al; (2017)²⁴, Dang, et al; (2013)¹⁷ García-Robles, et al; (2020)²³

identificaram em seus estudos uma maior eficácia no desfecho após administração do Paracetamol em relação ao Ibuprofeno, assim, tais conclusões foram concordantes com o estudo de El Farrash, et al (2019)⁷ e Conrad, et al; (2019)⁸. Dessa forma, a Indometacina, ibuprofeno e paracetamol, atuam inibindo a síntese de PG a partir do ácido araquidônico, proporcionando vasoconstrição, são usados para o fechamento do canal. A PG sintase é a principal enzima que converte o ácido araquidônico em PG. Essa enzima possui duas atividades catalíticas, incluindo COX (-1, -2, -3) e peroxidase. A indometacina e o ibuprofeno inibem as enzimas COX-1 e -2, e o paracetamol inibe a enzima COX-3 e a peroxidase, inibindo assim a síntese de PG. Essa análise é importante pois a peroxidase, a enzima-alvo do paracetamol, pode ser ativada em níveis baixos de peróxido, enquanto a COX, a enzima-alvo do ibuprofeno, é ativada em níveis mais altos de peróxido. Portanto, temos que o paracetamol é mais eficaz do que o ibuprofeno na hipóxia, como foi trazido no estudo de Cakir e Tayman (2022)³¹.

Dentre os estudos que afirmaram a maior eficácia do Paracetamol em relação ao Ibuprofeno, dois desses, Kumar, et al; (2017)²⁴ e Dang, et al; (2013)¹⁷, usaram como a via de administração a oral. Outros dois estudos: Dani, et al; (2016)¹⁵ e García-Robles, et al; (2020)²³ tiveram a via intravenosa como escolha. Porém, apesar da mais utilizada, na prática, ser a oral, a via intravenosa possui maiores taxas de absorção do organismo como confirmado pelo estudo de Speck, et al. (2015)²⁷. Assim, supõe-se que os estudos que utilizaram a via intravenosa obtiveram um sucesso maior, mas não impediu a boa eficácia dos estudos da via oral.

Tratando-se da dosagem utilizada, todos os estudos que convergiram sobre a eficácia do Paracetamol: Dani, et al; (2016)¹⁵, Kumar, et al; (2017)²⁴, Dang, et al; (2013)¹⁷ e García-Robles, et al; (2020)²³, utilizaram 15 mg/kg de Paracetamol e 10 mg/kg de Ibuprofeno seguido por 5 mg/kg após 24 e 48 horas. Por fim, o tempo de uso desses medicamentos foi igual em todos os estudos, sendo três dias para o Paracetamol e dois dias para o Ibuprofeno. Assim, percebe-se um padrão ao se analisar os estudos que convergiram para a maior eficácia do Paracetamol: todos utilizaram a mesma dose e o mesmo tempo de administração de medicamentos.

Entretanto, Oncel, et al; (2014)¹⁸ e Ghaderian, et al; (2019)²¹ afirmaram que ocorreu maior eficácia no desfecho após administração do Ibuprofeno em relação ao Paracetamol, como foi

trazido pelo estudo de Lu, et al; (2019)²⁶. Assim, o medicamento atua agindo como um inibidor não seletivo da enzima COX, realizando o fechamento do CA. Tal droga possui indicação para PCA hemodinamicamente instáveis e algumas contraindicações, tais como: infecção, sangramento ativo, trombocitopenia e significativo impacto renal, com o CA começando a fechar devido a um aumento do oxigênio arterial, assim, a redução das prostaglandinas endógenas, aceleram tal processo. Dentre tais estudos, temos que Ghaderian, et al (2019)²¹, utilizou a via oral para administrar o Ibuprofeno enquanto a via Intravenosa ficou com o Paracetamol. No entanto, Oncel, et al; (2014)¹⁸ utilizou apenas uma via de administração para os medicamentos, que foi a oral. Associado a isso, ambos os estudos utilizaram a mesma dosagem dos dois medicamentos em sua fase de testes, com a diferença de que Oncel, et al (2014)¹⁸, administrou o Paracetamol por três dias e o Ibuprofeno por dois, enquanto Ghaderian, et al (2019)²¹ fez o inverso, Paracetamol por dois dias e Ibuprofeno por três. Tem-se que o fato de o Ibuprofeno ter sido administrado por mais um dia em relação aos outros estudos, tenha melhorado a eficácia do Ibuprofeno em relação ao Paracetamol, tornando o primeiro mais efetivo, como confirmado pelo estudo de Ohlsson et al. (2020)²⁸

Em dois estudos, Balachander, et al; (2018)¹⁹, que utilizou a via orogástrica e Mainzer, et al; (2018)²⁰ que utilizou a intravenosa não foram identificados nenhuma diferença significativa na eficácia de ambos os medicamentos, Por fim, em apenas Kumar, et al; (2017)²⁴ constatou que ambos os medicamentos possuem uma eficácia estatisticamente semelhante, utilizando em ambas as vias de administração a oral, uma dosagem igual ao dos outros estudos sendo 15 mg/kg de Paracetamol e 10 mg/kg de Ibuprofeno seguido por 5 mg/kg após 24 e 48 horas, além de um tempo de uso de três dias para o Paracetamol enquanto o Ibuprofeno foi administrado em dois dias.

É interessante notar que os estudos que confluíram para uma afirmação de eficácia de medicamento, seja Ibuprofeno seja Paracetamol, não possuíram padrões definidos em suas variáveis de estudo: peso ao nascer (g), idade gestacional (semanas) e tempo e idade pós-natal (dias). Todos os ensaios clínicos analisados possuíram valores diferentes para estas variáveis, tendo um espectro amplo para inferir com clareza se tais variáveis possuem relevância para a eficácia dos medicamentos. Assim, não é possível inferir que tais variáveis tiveram influência para o resultado principal dos estudos.

Os estudos selecionados para a revisão apresentaram efeitos adversos ao testar os medicamentos, com tais efeitos ocorrendo nos diversos sistemas do corpo, desde o sistema pulmonar, passando por alterações vasculares, desordens vasculares até efeitos no sistema hepático e gástrico. Dessa forma, temos que quatro autores não encontraram efeitos adversos, Dani, et al. (2016)¹⁵, Dang, et al. (2013)¹⁷, Mainzer, et al. (2018)²⁰, García-Robles, et al. (2020)²³. Dessa forma, de acordo com o estudo de Tan et al. (2020)³⁰, o ambos os medicamentos são utilizados para tratar febre ou dor na população pediátrica, sem o aparecimento de efeitos colaterais tão abrangentes e recorrentes, no entanto, como a PCA se dá em bebês prematuros e com baixo peso ao nascer, a fisiologia dos seus corpos não está completamente regulada, com o sistema imunológico não funcionando adequadamente, como trazido pelo estudo de Anilkumar et al. (2013)⁵, logo os abrangentes efeitos colaterais se dá pela utilização de tais medicamentos em bebês que não estão propriamente seguros de recebê-los sem maiores questões.

Dentre os estudos que participaram da presente revisão sistemática, apenas Dani et al. (2020)¹⁵ e García-Robles et al. (2020)²³, dentre os remanescentes todos os estudos apresentaram algum tipo de limitação seja ela de âmbito geográfico seja de âmbito metodológico. Ghaderian et al. (2019)²¹ por exemplo, trouxe uma limitação geográfica para o seu estudo, afirmando que a prevalência da PCA era de apenas 14% no Irã, que era o país de origem do estudo, enquanto Oncel et al. (2014)¹⁸, trouxe limitações metodológicas em seu estudo, não obtendo um cegamento completo de ambos os grupos. No entanto, nenhuma dessas limitações impediram a finalização dos estudos.

Por fim, o Paracetamol parece ter mais sucesso para o tratamento não farmacológico da PCA, visto que mais estudos afirmaram sua maior eficácia em relação ao Ibuprofeno, assim como o aparecimento de menos efeitos colaterais, como confirmado pelo estudo de Cakir e Tayman (2022)³¹.

O presente estudo apresenta algumas limitações: como a maioria ter sido realizados com crianças do continente asiático, sem representantes das américas. E as grandes diferenças nos

tamanhos amostrais de cada um destes estudos, que talvez se justifique pelo caráter novo e pouco estudado da temática em questão.

7. CONCLUSÃO

Com os resultados desse estudo, conclui-se que a Persistência do CA é um problema que ainda acomete um número considerável de recém-nascidos, principalmente nos países do continente asiático, os levando a situações clínicas graves ou até a morte. Dessa forma, os medicamentos Paracetamol e o Ibuprofeno podem ser utilizados como alternativa medicamentosa em detrimento a uma intervenção cirúrgica, apresentando alguns efeitos colaterais. Dessa forma, temos que o Paracetamol é mais eficaz para o fechamento do CA em relação ao Ibuprofeno, segundo a maioria dos autores desta Revisão. Assim, é necessária uma atenção especial nas políticas públicas com relação às consultas pré-natais de forma eficiente, de modo a tentar evitar com que os recém-nascidos venham a nascer com baixo peso, e assim, mais propensos a desenvolverem a PCA.

REFERÊNCIAS

1. Remi D, Faim O, António J, Tiago M, Jorge R, Castelo S, et al. Experiência De Uma Maternidade Terciária No Fechamento Do CA Patente. 2021. Available from <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020013>. Accessed in 07/06/2021
2. Pacifici GM. Ibuprofen and indomethacin for the closure of the patent ductus arteriosus. *Medical Express*. 2016;3(3):1–6. Available from 10.5935/MedicalExpress.2016.03.01. Accessed in 08/06/2021
3. Pinheiro A, Barreto A, Lima M, Menezes F, Negreiros M. Epidemiological profile of prematures below 1500g, bearers of persistence of the arterial canal. *Residência Pediátrica*. 2019;9(3):240–5. Available from 10.25060/residpediatr-2019.v9n3-08. Accessed in 08/06/2021
4. El-Mashad AER, 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*. 2017;176(2):233–40. Available from 10.1007/s00431-016-2830-7. Accessed in 09/06/2021
5. Anilkumar M. Patent ductus arteriosus. *Cardiol Clin*. 2013;31(3):417–30. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2013.05.006>. Accessed in 09/06/2021
6. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114(17):1873–82. Available from 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592063. Accessed in 09/06/2021
7. El-Farrash RA, el Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(21):3647–54. Available from 10.1080/14767058.2018.1470235. Accessed in 09/06/2021
8. Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Advances in Neonatal Care*. 2019;19(3):179–87. Available from 10.1097/ANC.0000000000000590. Accessed in 09/06/2021
9. CI P. Conduas Médicas na Persistência do Canal Arterial. 2019. Accessed in 07/06/2021
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372. Available from <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>. Accessed in 10/11/2021.
11. Itens P, Revis R, Uma P. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015;24(2):335–42. Available from 10.5123/S1679-49742015000200017. Accessed in 10/11/2021
12. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340. Available from 10.1136/bmj.c869. Accessed in 12/06/2021
13. Pacheco RL, Garcia CM, Hosni ND, Oliveira C De, Latorraca C. Guidelines para publicação: como publicar um ensaio clínico. 2017;22(11):169–75. Accessed in 26/11/2021
14. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a

- randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):807–16. Available from <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03780-8>. Accessed in 04/06/2022
15. Dani C, Poggi C, Mosca F, Schena F, Lista G, Ramenghi L, et al. 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 trial. *Trials* [Internet]. 2016;17(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1294-4>. Available from 10.1186/s13063-016-1294-4. Accessed in 04/06/2022.
 16. Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, Oleti TP, Krishnan A, Kiran S, et al. Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020;222:79-84.e2. Available from <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.058>. Accessed in 04/06/2022.
 17. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013;8(11):1–5. Available from 10.1371/journal.pone.0077888. Accessed in 04/06/2022.
 18. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2014;164(3):510-514.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.008>. Accessed in 04/06/2022.
 19. Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, Kumar M, Satheesh S, et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms—a prospective randomized clinical trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2020;33(9):1587–92. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1525354>. Accessed in 04/06/2022.
 20. Hochwald O, Mainzer G, Borenstein-Levin L, Jubran H, Dinur G, Zucker M, et al. Adding Paracetamol to Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2018;35(13):1319–25. Available from <https://doi.org/10.1055/s-0038-1653946>. Accessed in 04/06/2022.
 21. Ghaderian M, Armanian AM, Sabri MR, Montaseri M. Low-dose intravenous acetaminophen versus oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Res Med Sci* 2019; 24:13. Available from 10.4103/jrms.JRMS_631_17. Accessed in 04/06/2022.
 22. Yang B, Gao X, Ren Y, Wang Y, Zhang Q. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 2016;12(4):2531–6. Available from 10.3892/etm.2016.3676. Accessed in 04/06/2022.
 23. García-Robles A, Gimeno Navarro A, Serrano Martín M del M, Párraga Quiles MJ, Parra Llorca A, Poveda-Andrés JL, et al. Paracetamol vs. Ibuprofen in Preterm Infants With Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus: A Non-inferiority Randomized Clinical Trial Protocol. *Front Pediatr*. 2020;8(July):1–10. Available from NCT04037514. Accessed in 04/06/2022
 24. Kumar A, Sundaram V, Yadav R, Oleti TP, Murki S, Krishna A, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates (<32 weeks): A blinded, randomised, active-controlled, non-inferiority trial. *BMJ Paediatr Open*. 2017;1(1):1–8. Available from CTRI/2014/08/004805. Accessed in 04/06/2022

25. Hoh JK, Lappas M, Liu C, Qiao C, Pallavi K, Takeda J, et al. Preterm birth rate and dilemma of preterm labor treatment in Asia. *Placenta* [Internet]. 2019;79(September 2018):68–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.005>. Accessed in 04/06/2022
26. Lu J, Li Q, Zhu L, Chen C, Li Z. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine (United States)*. 2019;98(31). Available from <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016689>. Accessed in 07/08/2022
27. Speck, P; Smithyman, A. Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route. *FEMS Microbiology Letters*, Australia, 20 Dec 2015. Accessed in 25/09/2022
28. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD004213. DOI: 10.1002/14651858.CD004213.pub5. Accessed in 08/09/2022
29. Azevedo RS. Qual o tamanho da amostra ideal para se realizar um ensaio clínico? *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(4):289. Available from <https://doi.org/10.1590/S1677-54492011000400001>. Accessed in 28/09/2022
30. Tan E, Braithwaite I, Mckinlay CJD, Dalziel SR. Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) with Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):1–15. Available from 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398. Accessed in 30/09/2022
31. Cakir U, Tayman C. Artigo Original Qual Deve Ser o Tratamento de Primeira Linha para o Fechamento de Persistência de Canal Arterial Hemodinamicamente Significativo. 2019;118(3):548–55. Available from <https://doi.org/10.36660/abc.20201361>. Accessed in 30/09/2022