

O TRATAMENTO DA PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL EM BEBÊS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 24/04/2024

Data de aceite: 02/05/2024

Giovanna Rangel Cotrim Bruno

Autor, Discente de Medicina na “Universidade de Vassouras” Vassouras- Rio de Janeiro
<https://lattes.cnpq.br/8970400901039936>

Bianca Antonia Drux Badofszky

Coautor, Discente de Medicina na “Universidade de Vassouras” Vassouras- Rio de Janeiro
Lattes:<http://lattes.cnpq.br/0355067433800475>

Ariel Batista Santos Pascoal Silva

Coautor, Discente de Medicina na “Universidade de Vassouras” Vassouras- Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/6306974449538338>

João Pedro de Resende Côrtes

Orientador, Docente na “Universidade de Vassouras” Vassouras- Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/9530636748697746>

RESUMO: A persistência do canal arterial (PCA) em bebês prematuros é um desafio clínico devido às controvérsias sobre o manejo ideal e as consequências a curto e longo prazo. O PCA não fechado adequadamente pode levar a shunt da esquerda para a direita, aumentando o

fluxo sanguíneo pulmonar e contribuindo para morbidades neonatais como displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante e hemorragia intraventricular. A abordagem terapêutica varia de tratamento farmacológico precoce a gestão expectante, sem consenso sobre o melhor curso de ação. Estudos exploram o uso de medicamentos como indometacina, ibuprofeno e paracetamol para fechar o PCA, mas há lacunas na pesquisa, como a identificação de bebês com maior probabilidade de falhar no tratamento farmacológico. Um das análises visou preencher essa lacuna, utilizando dados da Rede de Pesquisa Neonatal para investigar a associação entre o grau de restrição de crescimento e a necessidade de fechamento cirúrgico após tratamento farmacológico do PCA, além de avaliar outras morbidades neonatais importantes. A revisão integrativa da literatura resultou em 28 artigos relevantes que discutem a eficácia e segurança de diferentes medicamentos, como indometacina, ibuprofeno e paracetamol, no fechamento do PCA. Alguns estudos sugerem que ainda são necessárias mais pesquisas para determinar a melhor abordagem terapêutica. Em conclusão, a individualização do

tratamento, considerando fatores como o peso ao nascer, pode ser crucial para melhorar os resultados em neonatos prematuros com PCA.

PALAVRAS-CHAVE: Persistência do canal arterial, Pediatria, Tratamento

TREATMENT OF PERSISTENCE OF THE DUNAL ARTERIAL IN INFANTS: A LITERATURAL REVIEW

ABSTRACT: The persistence of the ductus arteriosus (PDA) in premature infants is a clinical challenge due to controversies regarding the optimal management and short- and long-term consequences. Inadequate closure of the PDA can lead to left-to- right shunting, increasing pulmonary blood flow and contributing to neonatal morbidities such as bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, and intraventricular hemorrhage. Therapeutic approaches range from early pharmacological treatment to expectant management, with no consensus on the best course of action. Studies explore the use of medications such as indomethacin, ibuprofen, and paracetamol to close the PDA, but there are gaps in research, such as identifying infants more likely to fail pharmacological treatment. Our study aims to fill this gap, using data from the Neonatal Research Network to investigate the association between the degree of intrauterine growth restriction and the need for surgical closure after pharmacological treatment of PDA, as well as to evaluate other important neonatal morbidities. The integrative literature review resulted in 28 relevant articles discussing the efficacy and safety of different medications, such as indomethacin, ibuprofen, and paracetamol, in closing the PDA. Some studies suggest that more research is still needed to determine the best therapeutic approach. In conclusion, individualized treatment, considering factors such as birth weight, may be crucial to improving outcomes in premature infants with PDA.

KEYWORDS: "Patent ductus arteriosus", "Pediatrics", "Treatment"

INTRODUÇÃO

A persistência do canal arterial (PCA) em bebês prematuros é um tema de grande relevância clínica, suscitando controvérsias sobre o manejo ideal e as consequências a curto e longo prazo (CLYMAN RI, et al 2019).

A PCA é uma condição na qual o canal arterial, uma estrutura vascular que conecta a artéria pulmonar à aorta durante a gestação para desviar o sangue do pulmão fetal, não se fecha adequadamente após o nascimento. Em bebês prematuros, o canal arterial frequentemente permanece aberto devido à imaturidade do sistema cardiovascular. Normalmente, o canal arterial fecha nos primeiros dias após o nascimento, permitindo que o sangue circule adequadamente nos pulmões e no corpo. No entanto, em bebês prematuros, a PCA persistente pode causar problemas, pois o sangue pode fluir em direção incorreta, levando a complicações como insuficiência cardíaca, problemas respiratórios e dificuldades de alimentação. O canal arterial quando não fecha adequadamente, pode resultar em shunt da esquerda para a direita, aumentando o fluxo sanguíneo pulmonar e contribuindo para diversas morbidades neonatais, como displasia broncopulmonar (DBP),

enterocolite necrosante (ECN) e hemorragia intraventricular (HIV) (CLYMAN RI, ET AL 2019, HUNDSCHEID T, ET AL 2018, HUNDSCHEID T, ET AL 2021). A abordagem terapêutica varia desde o tratamento farmacológico precoce até a gestão expectante, e a falta de consenso sobre o melhor curso de ação destaca a necessidade de uma compreensão mais aprofundada dos fatores influenciadores e dos resultados clínicos associados (SALLMON H, DELANEY CA 2023, OBOODI R, ET AL 2020).

Diversos estudos têm explorado estratégias para o fechamento do PCA, utilizando medicamentos como indometacina, ibuprofeno e até mesmo paracetamol (BOGHOSSIAN NS, ET AL 2017). Contudo, há uma lacuna na pesquisa relacionada à identificação dos bebês com maior probabilidade de falhar no tratamento farmacológico, levando ao encaminhamento para fechamento cirúrgico do PCA (LIEBOWITZ M, ET AL 2019). Além disso, a relação entre o grau de restrição de crescimento intrauterino e o desfecho do tratamento do PCA permanece pouco explorada (BOGHOSSIAN NS, ET AL 2017).

Neste contexto, os estudos visaram preencher essa lacuna, utilizando dados do banco de dados genérico da Rede de Pesquisa Neonatal (NRN) do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano Eunice Kennedy Shriver (CLYMAN RI, ET AL 2019). Foi pretendido investigar a associação entre o grau de restrição de crescimento, definido pelo escore z do peso ao nascer, e a necessidade de fechamento cirúrgico após tratamento farmacológico do PCA com indometacina ou ibuprofeno, além de avaliar outras morbidades neonatais importantes (CLYMAN RI, ET AL 2019). Essa abordagem pode fornecer insights valiosos para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais personalizadas, maximizando a eficácia e minimizando a toxicidade, especialmente em bebês prematuros pequenos para a idade gestacional (PIG) (LIEBOWITZ M, ET AL 2019).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca pelos artigos foi realizada utilizando os seguintes descritores: “Patent ductus arteriosus”, “Pediatrics” e “Treatment, considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As seguintes etapas foram realizadas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e de exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos artigos publicados em um período de 10 anos (2013-2023), no idioma inglês e português e artigos do tipo ensaio clínico, estudo clínico randomizado ou artigos de jornal. Foi usado como critério de exclusão, os artigos que acrescentavam outras patologias ligados ao tema central e os que não analisavam os tratamentos da persistência do canal arterial em crianças, excluindo também os artigos repetidos e os de revisão de literatura.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 3219 trabalhos analisados, 3214 foram selecionados da base de dados PubMed, 3 na base de dados LILACS e 2 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados em um período de 10 anos (2013-2023), resultou em um total de 1590 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 82 artigos. Desse total, foram incluídos somente os que estavam disponíveis completos em meio eletrônico, obtendo-se um total de 81 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 75 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado, e os que haviam duplicação, resultando em 28 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

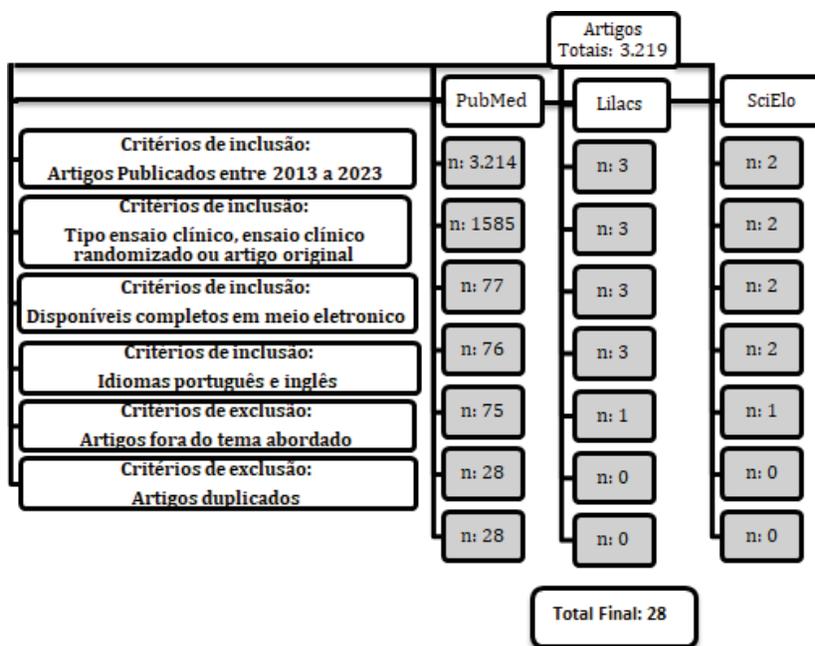


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Dentre os artigos resultantes, na maioria deles o uso das medicações como indometacina, paracetamol e ibuprofeno se mostraram eficazes no tratamento da persistência do canal arterial, bem como medidas cirúrgicas propostas. Alguns estudos concluíram que ainda deve haver mais estudos para uma melhor acurácia para os tratamentos realizados. As diferenças com as intervenções farmacológicas mais utilizadas (ibuprofeno, indometacina e paracetamol) não evidenciaram grandes diferenças entre elas, conforme descrito na Tabela 1.

Autor	Ano	Amostra	Tratamento utilizado	Resultado
Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, et al.	2022	273	Manejo expectante x ibuprofeno	Não houve diferença entre o manejo expectante para PCA e o tratamento precoce com ibuprofeno
Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, et al.	2018	7.638	Tratamento de rotina precoce (TRE)	A TRE não se mostrou eficaz
El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, et al.	2020	383	Paracetamol, indometacina e ibuprofeno	O paracetamol é tão eficaz quanto a indometacina e o ibuprofeno no fechamento da PCA e tem menos efeitos colaterais
Sallmon H, Delaney CA.	2023	7.638	Plaquetas	São necessários mais estudos para um melhor entendimento
Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, et al.	2013	134	Ibuprofeno	Ibuprofeno se mostrou eficaz, mas prejudica a função renal em bebês prematuros
Nadir E, Kassem E, Foldi S, et al.	2014	7	Paracetamol	Paracetamol pode contribuir para o fechamento do PCA
Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, et al.	2018	Em andamento	Tratamento precoce x expectante	Estudo ainda em andamento
Rozé JC, Cambonie G, Le Thuaut A, et al.	2020	337	Ibuprofeno	O uso do ibuprofeno não alterou a taxa de sobrevivência sem paralisia cerebral
El-Khuffash A, et al.	2021	60	Ibuprofeno	Mostrou eficácia
Demir N, Peker E, Ece İ, Balahoroğlu R, et al.	2017	72	Ibuprofeno retal x ibuprofeno oral	Ambos foram igualmente eficazes
Gruenstein DH, Ebeid M, Radtke W, et al	2017	192	Dispositivo AMPLATZER Duct Occluder (ADO)	Foi seguro e eficaz para fechamento de PCAs pequenos a moderados
Oboodi R, Najib KS, Amoozgar H, et al.	2020	154	Paracetamol e ibuprofeno	O uso concomitante de paracetamol e ibuprofeno pode ser uma opção eficaz
Deveci MF, Kaya H, Yurttutan S, et al.	2023	42	Paracetamol e ibuprofeno	O uso integrado das duas medicações se mostrou promissor – tentada quando a monoterapia não foi eficaz
Baruteau AE, et al.	2015	47	Amplatzer Vascular Plug IV	O fechamento com o Amplatzer Vascular Plug IV pode ser seguro e eficaz,
Boghossian NS, Do BT, Bell EF, et al	2017	5.606	Indometacina e ibuprofeno ou ambos	Bebês de baixo peso tem maior probabilidade de precisar de tratamento cirúrgico após o farmacológico
Hundscheid T, Donders R, Onland W, et al.	2021	Em andamento	Ibuprofeno x conduta expectante	Em andamento
Khuwuthyakorn V, Jatuwattana C, Silvilairat S, et al.	2018	32	Indometacina e ibuprofeno	A indometacina oral foi mais eficaz que o ibuprofeno oral
El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, et al.	2019	60	Paracetamol oral e ibuprofeno	O paracetamol oral foi tão eficaz quanto o ibuprofeno
Şahin İO, Dinlen Fettah N, Kara M, et al.	2015	60	Ibuprofeno	Foi eficaz, e fazendo o acompanhamento com ecocardiografia pode-se reduzir o número de doses

Zanjani KS, Sobhy R, El-Kaffas R, et al	2017	46	bobinas Nit-Occlud	eficaz e seguro para o fechamento de pequenos dutos.
Zhang W, Gao L, Jin W, et al.	2018	102	Fechamento transvenoso sob orientação ecocardiográfica	Foi bem sucedido em 97,1% dos pacientes
Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, et al	2020	1250	Paracetamol oral e ibuprofeno oral	O paracetamol oral não é inferior ao ibuprofeno oral
Hochwald O, Mainzer G, Borenstein-Levin L, et al.	2018	24	paracetamol intravenoso e ibuprofeno	Não foi capaz de detectar um efeito benéfico ao adicionar paracetamol intravenoso ao ibuprofeno
Thanopoulos BV, Ninios V, Dardas P, et al	2016	112	Fechamento por cateter	A oclusão transvenosa exclusiva da PCA é uma técnica eficaz e segura
Pourarian S, Takmil F, Cheriki S, et al.	2013	60	Ibuprofeno oral	O ibuprofeno oral em altas doses parece ser mais eficaz do que o regime posológico padrão atual
Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, et al.	2019	202	Indometacina e Paracetamol	A indometacina foi mais eficaz que o paracetamol
Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, et al	2013	90	paracetamol oral e ibuprofeno	Ambos foram eficazes
Yadav S, Agarwal S, Maria A, et al	2014	83	Ibuprofeno oral e indometacina	São necessários estudos com maior número de indivíduos com avaliação de parâmetros farmacocinéticos

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados ao tratamento para o fechamento do canal arterial.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A persistência do canal arterial (PCA) em bebês prematuros é um desafio clínico amplamente abordado nos artigos analisados, refletindo a complexidade das estratégias de manejo e as consequências a curto e longo prazo associadas a essa condição (LIEBOWITZ M, ET AL 2019, HUNDSCHIED T, ET AL 2023). O debate sobre o tratamento farmacológico versus expectante destaca a falta de consenso na comunidade médica (OBOODI R, ET AL 2020). Foram indicados que a persistência do canal arterial pode contribuir para morbidades neonatais, incluindo displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante e hemorragia intraventricular (OBOODI R, ET AL 2020).

A eficácia dos medicamentos, como indometacina e ibuprofeno, no fechamento do PCA é discutida com ênfase nas variações entre os agentes farmacológicos (EL-KHUFFASH A, ET AL 2020, DEVECI MF, ET AL 2023, ZANJANI KS, ET AL 2017). A questão da segurança do uso desses medicamentos é abordada, sendo destacada a preocupação com efeitos adversos, como insuficiência renal e enterocolite necrosante (EL-FARRASH RA, ET AL 2019, YADAV S, ET AL 2014).

A relação entre o grau de restrição de crescimento intrauterino e o desfecho do tratamento do PCA foram levados em consideração, ressaltando a necessidade de compreender como esse fator pode influenciar as decisões clínicas (LIEBOWITZ M, ET AL 2019, HUNDSCHIED T, ET AL 2023). A proposta de utilização do escore z do peso

ao nascer como um indicador nesse contexto, conforme sugerido (ATTIA TM et al, 2019), amplia a discussão sobre a individualização do tratamento, visando maximizar a eficácia e minimizar a toxicidade (CLYMAN RI, ET AL 2019).

Os estudos, em sua maioria, concentram-se em avaliar a eficácia do tratamento farmacológico, como indicado nos Textos (THANOPOULOS BV, ET AL 2016, ONCEL MY, ET AL 2014), embora a discussão sobre o momento ideal de intervenção permaneça em aberto (ONCEL MY, ET AL 2014). A falta de consenso sobre critérios de seleção para o fechamento cirúrgico do PCA também foram mencionados, ressaltando a necessidade de diretrizes mais claras (CLYMAN RI, ET AL 2019).

O entendimento da associação entre o grau de restrição de crescimento e desfechos específicos do tratamento, como a necessidade de fechamento cirúrgico, é abordado indicando uma lacuna significativa na literatura que este estudo pretende preencher (CLYMAN RI, ET AL 2019). A análise multidimensional, contemplando não apenas a eficácia do fechamento do PCA, mas também outras morbidades neonatais importantes, é defendida (LIEBOWITZ M, ET AL 2019). A inclusão desses desfechos adicionais no escopo da pesquisa é reconhecida como crucial para uma avaliação abrangente da condição.

A abordagem metodológica proposta, utilizando dados da Rede de Pesquisa Neonatal (NRN), é ressaltada por sua capacidade de oferecer uma visão detalhada e abrangente dos desfechos neonatais em contextos clínicos diversos (CLYMAN RI, ET AL 2019). No entanto, a importância de considerar as limitações inerentes aos estudos retrospectivos é discutida, enfatizando a necessidade de análises robustas e conformidade ética (SALLMON H, DELANEY CA 2023).

Em conclusão, a persistência do canal arterial em bebês prematuros emerge como um cenário clínico complexo, onde as estratégias de manejo, a escolha entre tratamento farmacológico e cirúrgico, e a influência do grau de restrição de crescimento intrauterino são temas centrais de discussão. A proposta de pesquisa visa preencher lacunas na compreensão dessa condição, explorando associações importantes entre variáveis clínicas e desfechos do tratamento. Ao incorporar dados da NRN e adotar uma abordagem multidimensional, o estudo propõe contribuições significativas para a prática clínica e orientação de futuras pesquisas na área.

CONCLUSÃO

Por fim, vale ressaltar que o tratamento da persistência do canal arterial (PCA) em bebês prematuros é um tema complexo e desafiador, com diversas abordagens terapêuticas e resultados variados. A eficácia dos medicamentos como indometacina, ibuprofeno e paracetamol no fechamento do PCA foi amplamente discutida, com alguns estudos sugerindo que esses medicamentos são eficazes, mas ainda há controvérsias sobre o momento ideal de intervenção e a segurança do tratamento, especialmente em relação a efeitos colaterais como insuficiência renal e enterocolite necrosante. Além disso, a relação entre o grau de restrição de crescimento intrauterino e a necessidade de fechamento cirúrgico após tratamento farmacológico do PCA foi destacada como uma área que necessita de mais pesquisa. Em

conclusão, a individualização do tratamento, considerando fatores como o peso ao nascer, pode ser crucial para melhorar os resultados em neonatos.

REFERÊNCIAS

Hundscheid T, *et al.* **Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus.** N Engl J Med. 2023 Mar 16;388(11):980-990.

Clyman RI, *et al.* PDA-TOLERATE (pda: to leave it alone or respond and treat early) trial investigators. pda-tolerate trial: an exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age. J Pediatr. 2019 Feb;205:41-48.e6.

El-Mashad AE, *et al.* **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 Feb;176(2):233-240.

Sallmon H, Delaney CA. **Platelets and ductus arteriosus closure in neonates.** Semin Perinatol. 2023 Mar;47(2):151719.

Bagnoli F, *et al.* **Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns.** J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Mar;26(4):423-9.

Nadir E, *et al.* **Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.** J Perinatol. 2014 Oct;34(10):748-9.

Hundscheid T, *et al.* **Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial).** BMC Pediatr. 2018 Aug 4;18(1):262.

Rozé JC, *et al.* Effect of Early Targeted Treatment of Ductus Arteriosus with Ibuprofen on Survival Without Cerebral Palsy at 2 Years in **Infants with Extreme Prematurity: A Randomized Clinical Trial.** J Pediatr. 2021 Jun;233:33-42.e2.

El-Khuffash A, *et al.* **A Pilot Randomized Controlled Trial of Early Targeted Patent Ductus Arteriosus Treatment Using a Risk Based Severity Score (The PDA RCT).** J Pediatr. 2021 Feb;229:127-133.

Demir N, Peker E, Ece İ, Balahoroğlu R, *et al.* **Efficacy and safety of rectal ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in very low birth weight preterm infants.** J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Sep;30(17):2119-2125.

Gruenstein DH, Ebeid M, Radtke W, *et al.* **Transcatheter closure of patent ductus arteriosus using the AMPLATZER™ duct occluder II (ADO II).** Catheter Cardiovasc Interv. 2017 May;89(6):1118-1128.

Oboodi R, Najib KS, Amoozgar H, *et al.* **Positive tendency toward synchronous use of acetaminophen and ibuprofen in treating patients with patent ductus arteriosus.** Turk Kardiyol Dern Ars. 2020 Sep;48(6):605- 612. English.

Deveci MF, Kaya H, Yurttutan S, *et al.* **Combined (dual) drug therapy for the treatment of patent ductus arteriosus: last approach prior to ligation.** Cardiol Young. 2023 Aug;33(8):1312-1315.

Baruteau AE, *et al.* **Closure of tubular patent ductus arteriosus with the Amplatzer Vascular Plug IV: feasibility and safety.** World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2015 Jan;6(1):39-45.

- Boghossian NS, Do BT, Bell EF, *et al.* **Efficacy of pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in small-for-gestational-age extremely preterm infants.** *Early Hum Dev.* 2017 Oct;113:10-17.
- Hundscheid T, Donders R, Onland W, *et al.* **BeNeDuctus trial study group. Multi-centre, randomised non-inferiority trial of early treatment versus expectant management of patent ductus arteriosus in preterm infants (the BeNeDuctus trial): statistical analysis plan.** *Trials.* 2021 Sep 15;22(1):627.
- Khuwuthyakorn V, Jatuwattana C, Silvilairat S, *et al.* **Oral indomethacin versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus: a randomised controlled study in very low-birthweight infants.** *Paediatr Int Child Health.* 2018 Aug;38(3):187-192.
- El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, *et al.* **Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Nov;32(21):3647-3654
- Şahin İO, Dinlen Fettah N, Kara M, *et al.* **May we use ibuprofen as doses against courses in the treatment of patent ductus arteriosus in premature infants?** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1857-60.
- Zanjani KS, Sobhy R, El-Kaffas R, *et al.* **Multicenter Off-Label Use of Nit- Occlud Coil in Retrograde Closure of Small Patent Ductus Arteriosus.** *Pediatr Cardiol.* 2017 Apr;38(4):828-832.
- Zhang W, Gao L, Jin W, *et al.* **Echocardiography-guided percutaneous closure of patent ductus arteriosus without arterial access: Feasibility and safety for a new strategy.** *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018 Sep 28;43(9):1000-1006.
- Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, *et al.* **Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial.** *J Pediatr.* 2020 Jul;222:79-84.e2.
- Hochwald O, Mainzer G, Borenstein-Levin L, *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 Nov;35(13):1319-1325.
- Thanopoulos BV, Ninios V, Dardas P, *et al.* **Catheter Closure Through a Venous Approach of Patent Ductus Arteriosus in Small Pediatric Patients Using Combined Angiographic and Echocardiographic Guidance.** *Am J Cardiol.* 2016 Nov 15;118(10):1558-1562.
- Pourarian S, Takmil F, Cheriki S, *et al.* **The Effect of Oral High-dose Ibuprofen on Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants.** *Am J Perinatol.* 2015 Oct;32(12):1158-63.
- Liebowitz M, Kaempff J, Erdevé O, *et al.* **Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial.** *J Perinatol.* 2019 May;39(5):599-607.
- Oncel MY, Yurttutan S, Erdevé O, *et al.* **Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial.** *J Pediatr.* 2014 Mar;164(3):510-4.e1.
- Yadav S, Agarwal S, Maria A, *et al.* **Comparison of oral ibuprofen with oral indomethacin for PDA closure in Indian preterm neonates: a randomized controlled trial.** *Pediatr Cardiol.* 2014 Jun;35(5):824-30.