



# TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

(Graduação de Medicina – UFPB)

## **POSSIBILIDADE DE USO TERAPÊUTICO DO PARACETAMOL PARA FECHAMENTO DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM- NASCIDO PREMATURO**

Aluna: Mayara Cardoso Grigório

Orientadora: Janine Figueiredo

Maio, 2016

POSSIBILIDADE DE USO TERAPÊUTICO DO PARACETAMOL PARA  
FECHAMENTO DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM-NASCIDO PREMATURO

PARACETAMOL AS AN ALTERNATIVE DRUG FOR TREATMENT OF PATENT  
DUCTUS ARTERIOSUS IN PREMATURE INFANTS: CASE REPORT

Janine Figueiredo – [Janine.fs@gmail.com](mailto:Janine.fs@gmail.com)

Mestre em Cuidados Intensivos/ Saúde Materno-Infantil pelo Instituto de Medicina  
Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP

Mayara Cardoso Grigório – [may\\_cardoso@hotmail.com](mailto:may_cardoso@hotmail.com)

Universidade Federal da Paraíba

Autor responsável pela correspondência: Mayara Cardoso Grigório

Fontes de auxílio: Sem fontes de auxílio

## Resumo:

**Introdução:** O canal arterial comunica a artéria pulmonar à aorta descendente e é de essencial importância durante o período fetal. Quando persiste após o nascimento, acarreta uma série de complicações. As medicações utilizadas atualmente para tratar essa condição, Indometacina e Ibuprofeno, apresentam boas taxas de fechamento do canal arterial porém apresentam efeitos adversos consideráveis. Nesse cenário, o Paracetamol surge como uma alternativa terapêutica. Objetivamos analisar as indefinições que ainda existem acerca dessa recente proposta terapêutica através do relato de um caso e de revisão da literatura médica.

**Descrição:** Após o uso do Paracetamol o paciente apresentou melhora clínica e desaparecimento de sopro cardíaco, o que não se obteve em tratamento anterior com o Ibuprofeno. Apesar disso, foi encontrada comunicação residual em ecocardiograma realizado posterior ao tratamento.

**Discussão:** Ainda existem indefinições acerca do tratamento com o Paracetamol. Como ponto favorável há a eficácia semelhante às drogas atualmente utilizadas com menos efeitos adversos. Como ponto a se questionar há ainda ausência de estudos em longo prazo e divergências quanto a posologia ideal para o fechamento do canal arterial. Portanto, percebe-se que apesar de uma alternativa promissora estudos devem ser realizados a fim de se esclarecer pontos de divergência antes que o Paracetamol possa ser recomendado como tratamento padrão.

## Abstract:

**Introduction:** The arteriosus ductus connects the pulmonary artery to the descending aorta and it is of essential importance during the fetal period. When it persists after birth, however, it entails a number of complications. The medications currently used to treat this condition, Indomethacin and Ibuprofen, have good ductus arteriosus closure rates but they also have considerable adverse effects. In this scenario, Paracetamol comes as a therapeutic alternative. We aimed to analyze the uncertainties that still exist about this new therapeutic approach through a case report and review of the medical literature. **Description:** After the use of Paracetamol the patient presented clinical improvement and disappearance of heart murmur, which was not obtained in previous treatment with Ibuprofen. Nevertheless, it was found residual communication in echocardiogram performed subsequent to treatment. **Discussion:** There are still uncertainties about the treatment with Paracetamol. As an advantage point there is a similar efficacy to currently used drugs with fewer adverse effects. As a point to question there is still no long-term studies and agreement about the ideal dosage for closure of the ductus arteriosus. Therefore, it is clear that despite a promising alternative further studies should be conducted in order to clarify divergent points before Paracetamol can be recommended as standard treatment.

**Keywords:** patent ductus arteriosus, paracetamol, infants, preterm, COX-inibitors

## Introdução:

O canal arterial comunica a artéria pulmonar à aorta descendente e é de essencial importância durante o período fetal, pois permite direcionar o débito cardíaco dos pulmões, sob altas pressões, para a circulação sistêmica e placenta<sup>1,2</sup>.

Após o nascimento, dois eventos alteram esse padrão fetal: o início da respiração e o clampeamento do cordão umbilical que levam, respectivamente, à diminuição da pressão no leito vascular pulmonar e ao aumento da resistência vascular periférica invertendo os gradientes de pressão antes ideais para o período fetal<sup>2,3</sup>.

Associado a isso há, ainda, incremento da pressão parcial de oxigênio e redução dos níveis circulantes de prostaglandina que, em conjunto, fazem desaparecer o fluxo sanguíneo através do canal arterial e geram uma série de eventos que culminam posteriormente com sua oclusão permanente, originando o ligamento arterioso<sup>2,4,5</sup>.

O fechamento do canal arterial é um fenômeno complexo, condicionado por eventos antenatais e que progride em duas etapas distintas e subsequentes, o fechamento funcional e o fechamento estrutural, que possuem características próprias embora compartilhem alguns fatores e arranjos<sup>4,5</sup>.

O fechamento funcional comumente ocorre no primeiro dia de vida, mas pode acontecer até o quarto dia de vida em 95% dos neonatos que pesam acima de 1500g devido a queda nos níveis circulantes de prostaglandina, substância que mantém o relaxamento e patência do canal arterial<sup>6</sup>. Além disso, o aumento da pressão parcial de oxigênio ativa um mecanismo de contração na musculatura lisa vascular, limitando funcionalmente o fluxo sanguíneo pelo canal arterial<sup>4</sup>.

O fechamento anatômico acontece normalmente até o sétimo dia de vida e envolve uma série de eventos de remodelamento vascular. A constrição muscular, iniciada no fechamento funcional, produz hipóxia e isquemia na camada média muscular que inicia o processo de encerramento definitivo. Desse modo, mediadores inflamatórios e fatores de crescimento, adesão plaquetária, involução de camada íntima e privação de nutrientes culminam com o processo final de fibrose levando ao fechamento físico do canal arterial<sup>2,4,5</sup>.

A persistência do canal arterial (PCA) é uma condição congênita em que há manutenção da patência do canal arterial, podendo gerar shunt esquerda-direita<sup>2,4</sup>. Pouco frequente em neonatos a termo, essa condição permanece um comum problema entre recém-nascidos pré-termo (RNPT), apresentando taxa de incidência entre 20-70%, sendo maiores as taxas quanto menor for a idade gestacional (IG)<sup>2,7-9</sup>.

Quando sintomática, a PCA pode apresentar-se com sopro sistólico, taquicardia, hipotensão e aumento na amplitude do pulso. Entretanto, esse critério não mostra boa correspondência com o nível de repercussão hemodinâmica, que equivale à quantidade de fluxo sanguíneo desviado pelo canal arterial, decorrente do shunt esquerda-direita<sup>10</sup>.

Quando a PCA tem repercussão circulatória pode comprometer a irrigação de diversos sistemas e órgãos acarretando maior risco para comorbidades como hemorragia periventricular, injúria renal, broncodisplasia pulmonar, enterocolite necrotizante e morte. Embora a relação de causalidade com essas condições não esteja plenamente estabelecida, elas levam a prejuízo no curso clínico de RNPT, elevando a morbimortalidade nesse grupo etário<sup>2,10,11</sup>. Por essa razão, o tratamento dessa patologia tem sido advogado embora alguns autores questionem a PCA como manifestação fisiológica da própria prematuridade<sup>12</sup>, cujo fechamento espontâneo é passível de

ocorrer em condições propícias, favorecidas pela restrição hídrica e pelo uso de diuréticos (tratamento conservador)<sup>13</sup>.

Agentes farmacológicos e cirurgia são a base terapêutica da PCA. No campo farmacológico a Indometacina e o Ibuprofeno, inibidores não seletivos do componente cicloxigenase da enzima prostaglandina sintetase, são correntemente utilizados. Contudo, apesar do sucesso em torno de 70%, essas drogas são frequentemente contraindicadas no início da vida e se associam a graves efeitos adversos como falência renal, sangramento, perfuração de trato gastrointestinal e hiperbilirrubinemia<sup>10,11,14</sup>.

Comparando-se os efeitos da Indometacina e Ibuprofeno para tratamento precoce da PCA, uma revisão não detectou diferenças na eficácia do tratamento com o uso de ambos entretanto mostrou menos efeito renal com o uso do Ibuprofeno<sup>13</sup>. Em adição, Uma revisão demonstrou menor propensão a enterocolite necrosante com o uso do Ibuprofeno<sup>15</sup>. Por outro lado, um estudo alertou que o Ibuprofeno tem influência na função tubular e na taxa de filtração glomerular até o fim do período neonatal<sup>16</sup>. Esses resultados levaram à predileção atual pelo uso do Ibuprofeno (endovenoso ou oral) no tratamento da PCA em RNPT<sup>17</sup>.

O tratamento cirúrgico se baseia na interrupção súbita do fluxo sanguíneo pelo canal arterial por sutura ou uso de clísteres através de uma abordagem por toracotomia. Todavia, esse fechamento repentino implica em complicações como a hemorragia intraventricular, por dano na regulação cerebral, e se associa a diversas morbidades inerentes ao próprio ato operatório<sup>18,19,20</sup>.

Tendo em vista essas adversidades nos tratamentos atuais, tornam-se proeminentes as pesquisas que buscam avaliar terapias alternativas e com menos efeitos adversos, existindo, ainda muito espaço para elucidação<sup>17</sup>. Nos últimos anos, o uso do

paracetamol, mundialmente conhecido e utilizado em idade pediátrica por seus efeitos analgésicos e antipiréticos, surgiu como alternativa para o tratamento da PCA. Relataremos aqui, um caso de uso dessa alternativa e pontuaremos algumas situações que mostram a indefinição ainda existente acerca dela.

Descrição:

V. A. B. G., masculino, pardo, nasceu por parto vaginal, com peso de 1048g, IG 32 semanas e 3 dias (método New Ballard) e índice de Apgar 6/7/9, sendo reanimado com ventilação por pressão positiva (VPP). Não realizou pré natal adequado nem fez uso de corticóide antenatal.

Admitido na UTI neonatal em estado geral grave, com desconforto respiratório precoce, necessitando de ventilação mecânica, administração de surfactante, venóclise e antibioticoterapia (penicilina cristalina e gentamicina).

No quarto dia de vida, permanecia em ventilação mecânica, tolerando pequeno volume de dieta enteral complementada com nutrição parenteral (quota hídrica de 115 ml/kg/dia, fora medicações), sob fototerapia por icterícia tardia, evoluindo com acidose metabólica e necessidade de expansão volêmica. Apresentou quedas de saturação, cianose, má perfusão, precórdio hiperdinâmico e rolha hemática em tubo orotraqueal (TOT), sem sopro audível. Colhidos exames laboratoriais que descartaram sepse e solicitado ecocardiograma para avaliação de possível abertura de canal arterial. No mesmo dia apresentou novos episódios de rolha hemática em TOT, bradicardia com necessidade de droga vasoativa (Dobutamina), sendo realizado radiografia de tórax com evidência de hemorragia pulmonar e iniciada Furosemida pelo edema/congestão pulmonar. No quinto dia de vida foi auscultado sopro sistólico em bordo esternal



esquerdo alto de intensidade moderada (2+/4+), corroborando com a hipótese de PCA porém o ecocardiograma que confirmou o diagnóstico só foi realizado no 26º dia de vida.

Durante o internamento em UTI, no 21º dia de vida, foi iniciado tratamento para PCA com ibuprofeno (três doses de 10/5/5 mg/kg a cada 24 hrs) sem melhora clínica ou desaparecimento do sopro cardíaco. Não foi possível realizar tratamento com correção cirúrgica.

O paciente permaneceu em ventilação mecânica com falhas repetidas de extubação, provavelmente por hiperfluxo pulmonar, evoluindo para broncodisplasia grave e dependência de oxigenoterapia. Com 59 dias de vida, 40 semanas e 4 dias de IG corrigida, ainda com sopro cardíaco, foi prescrito Paracetamol (15mg/kg/dose de 6/6h por cinco dias) como tentativa de resolução do quadro hemodinâmico/pulmonar, justificado pela PCA. Após 48 horas de uso do paracetamol, observou-se melhora clínica, desaparecimento do sopro cardíaco e houve extubação bem sucedida com 75 dias de vida, possibilitando alta para UCIN com Hood com 78 dias de vida.

Já na UCIN, realizou-se novo ecocardiograma com 98 dias de vida. Na semana anterior ao exame, houve reaparecimento de sopro, imputado à presença de anemia com necessidade de concentrado de hemácias. Além disso, durante o período, o paciente apresentou sepse, foi submetido a diversos esquemas de antibióticos e esteve exposto a diversos fatores que promovem manutenção da PCA.

Discussão:

O RNPT não apresenta o processo normal de maturação do canal arterial, o que o torna mais vulnerável a agentes vasodilatadores e menos responsivo a elevações do nível de oxigênio. Isso acarreta retardo no fechamento do canal arterial ou sua reabertura na fase de fechamento funcional<sup>3</sup>.

Além disso, a prematuridade se correlaciona a condições que favorecem a reabertura do canal arterial durante o seu fechamento funcional e observadas no paciente estudado como sobrecarga hídrica, sepse, síndrome do desconforto respiratório, uso de surfactante e aumento das prostaglandinas<sup>3,4,21</sup>.

Em contrapartida, estudos com modelos animais verificaram que a administração de cortisol intra-útero tornam o canal arterial mais sensível à ação vasoconstrictora. Isso, provavelmente explica os baixos índices de PCA em prematuros cujas mães receberam corticóide antenatal<sup>21</sup>.

Embora a hiperbilirrubinemia não seja contraindicação absoluta ao uso do Ibuprofeno, alguns estudos tem relacionado maiores níveis de bilirrubinas totais em prematuros tratados com essa medicação. Esses estudos especulam que o Ibuprofeno iniba a glicuronidação à nível hepático, sem relação com a ligação albumina-bilirrubina. Esses dados, associados ao índice de kernicterus com menores níveis de bilirrubina em RNPT, tem gerado maior cautela ao uso de ibuprofeno nesses casos, o que ainda não foi demonstrado quando do uso do Paracetamol<sup>22</sup>.

Em 2011, Hammerman et al. publicou a primeira série de casos em RNPT nos quais observou-se que o Paracetamol poderia tratar a PCA, sem causar toxicidade<sup>17</sup>.

Apesar de seu mecanismo de ação ainda não ser totalmente estabelecido, o paracetamol possui similaridades com os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e especialmente com o inibidor seletivo da COX2. Enquanto as medicações utilizadas correntemente para o fechamento da PCA, Indometacina e Ibuprofeno, utilizam o componente cicloxigenase da prostaglandina sintetase, acredita-se que o paracetamol bloqueie a mesma enzima por seu componente peroxidase. Isso, por conseguinte, promove a inibição da formação de radicais fenoxi a partir de resíduos de tirosina, substâncias essenciais para a ação das COX 1 e COX2 e para a síntese de prostaglandinas<sup>17,22</sup>.

Ademais, o paracetamol tem demonstrado seletividade de ação a depender da intensidade da inflamação. Essa medicação apresenta alto grau de inibição de prostaglandinas e fatores relacionados quando na presença de baixos níveis de ácido aracdônico e peroxidases enquanto diminui sua ação na presença de altos níveis dos mesmos agentes<sup>22</sup>.

Desde sua proposição no tratamento da PCA, relatos e séries de casos tem descrito o uso do paracetamol oral ou intravenoso para os casos de contraindicação ou falência da terapêutica com AINES<sup>17</sup>. No caso relatado, o neonato utilizou Ibuprofeno porém sem melhora clínica nem desaparecimento do sopro, o que foi conseguido após uso do Paracetamol.

Dois ensaios clínicos que avaliaram o uso do Ibuprofeno *versus* Paracetamol em neonatos com menos de 30 semanas e entre 30 e 34 semanas demonstraram que o paracetamol não foi inferior ao Ibuprofeno, com taxas de fechamento do canal entre 72,5% e 81,2%. Esses ensaios ainda demonstraram que a incidência de

hiperbilirrubinemia e sangramento gastrointestinal foi significativamente menor com o uso de Paracetamol<sup>23</sup>. Além disso, evidenciou que o tratamento com paracetamol reduziu o tempo de necessidade de oxigênio suplementar quando comparado com o Ibuprofeno<sup>24</sup>.

Outro ensaio clínico que comparou o uso oral do paracetamol *versus* Ibuprofeno para o fechamento da PCA em RNPT sugeriu que o índice de reabertura do canal após o primeiro ciclo da medicação foi maior com o uso do Paracetamol do que no de Ibuprofeno, embora esses valores não foram estatisticamente diferentes (24.1% [7 of 29] vs 16.1% [5 of 31]; $P= .43$ ). Ademais, o ensaio sugeriu altas taxas de fechamento da PCA após um segundo ciclo de medicação em ambos os grupos<sup>25</sup>.

Conforme a literatura e evidenciado no relato, não foram observados efeitos colaterais com o uso do Paracetamol, sendo bem tolerado com apenas alguns incidentes reportados de elevação de enzimas hepáticas<sup>17,22</sup>, o que não ocorreu no caso do presente trabalho.

Alguns autores sugerem que a eficácia do paracetamol para tratamento da PCA pode depender da duração e via de administração da droga. Todavia, observa-se divergências dos esquemas posológicos nos diferentes trabalhos, não sendo reportado ainda o conhecimento da concentração média de Paracetamol ideal para tratar a PCA, sendo necessários mais estudos<sup>17,26</sup>. Com isso em mente, há autores que defendem terapia combinada para se abordar com diferentes frentes aqueles casos de falha com monoterapia inicial<sup>17,12</sup>.

Por fim, percebe-se indefinições ainda existentes acerca dessa recente proposta terapêutica ao mesmo tempo que é crescente a afeição por terapias com menos efeitos colaterais e menores taxas de falha e reabertura. Estudos adicionais testando esta

intervenção e incluindo seguimento a longo prazo são primordiais antes que o paracetamol possa ser recomendado como tratamento padrão para PCA em prematuros.

#### Referências Bibliográficas:

1. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Seminars in perinatology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Apr [cited 2013 Mar 12];36(2):114–22.
2. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Tausch Hw B, Ra GC, editors. Indian Pediatrics* [Internet]. Elsevier Saunders; 2010;125(2):19–26.
3. Reese J, Veldman A, Shah L, Vucovich M, Cotton RB. Inadvertent relaxation of the ductus arteriosus by pharmacologic agents that are commonly used in the neonatal period. *Seminars in perinatology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Jun [cited 2013 Apr 28];34(3):222–30.
4. Hajj H, Dagle JM. Genetics of patent ductus arteriosus susceptibility and treatment. *Seminars in perinatology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Apr [cited 2013 Feb 28];36(2):98–104.
5. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Seminars in perinatology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Apr [cited 2013 Apr 28];36(2):92–7.

6. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Apr [cited 2013 Feb 28];117(4):1113–21.
7. Sehgal A, McNamara PJ. The ductus arteriosus: a refined approach! *Seminars in perinatology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Apr [cited 2013 Apr 11];36(2):105–13.
8. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh M-R, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2007 Jul [cited 2013 Mar 1];92(4):F244–7.
9. Barzilay B, Youngster I, Batash D, Keidar R, Baram S, Goldman M, et al. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2012 Mar [cited 2012 Nov 2];97(2):F116–9.
10. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2005 Sep [cited 2013 Apr 28];90(5):F419– 22.
11. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in perinatology* [Internet]. Elsevier; 2013 Apr [cited 2013 Apr 16];37(2):102–7.

12. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Seminars in perinatology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Apr [cited 2012 Nov 2];36(2):130–8.
13. Ashirwad M, West S. Enteral paracetamol or Intravenous Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: 2015;(i):573–8.
14. Asli Memisoglu , Zeynep Alp Ünkar , Nilufer Cetiner , Figen Akalın , Hülya Ozdemir , Hülya Selva Bilgen EO. Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(6).
15. Ohlsson a, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Apr 30]; (3):CD003481.
16. Vieux R, Desandes R, Boubred F, Semama D, Guillemin F, Buchweiller M-C, et al. Ibuprofen in very preterm infants impairs renal function for the first month of life. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* [Internet]. 2010 Feb [cited 2012 Nov 2];25(2):267–74.
17. Dani C. Ibuprofen and paracetamol for patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2014;3(2):9–12.
18. Noori S. Pros and cons of patent ductus arteriosus ligation: hemodynamic

changes and other morbidities after patent ductus arteriosus ligation. *Seminars in perinatology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Apr [cited 2013 Apr 28];36(2):139–45.

19. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral autoregulation in neonates with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *The Journal of pediatrics* [Internet]. Mosby, Inc.; 2012 Jun [cited 2012 Nov 2];160(6):936–42.

20. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, et al.

Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *The Journal of pediatrics* [Internet]. Mosby, Inc.; 2012 Oct [cited 2012 Oct 26];161(4):689–694.e1.

21. Kumar A, Lakkundi A, McNamara PJ, Sehgal A. Surfactant and patent ductus arteriosus. *Indian Journal of Pediatrics*. 2010;77(1):51–5.

22. Cathy Hammerman, Alona Bin-Nun, Einat Markovitch, Michael S. Schimmel, Michael Kaplan DF. Ductal Closure With Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6).

23. 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):e77888.

24. Ohlsson A, Ps S. Paracetamol ( acetaminophen ) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants ( Review ) Paracetamol ( acetaminophen ) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(3).



25. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Orguz SS, Canpolat FE.

Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2013;103(3):166-9.

26. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al.

Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatric research* [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 May 19];76(3):238–44.

