



EDITORIAL

Oral ibuprofen and the patent ductus arteriosus: a new approach to an old problem^{☆,☆☆}

Ibuprofeno via oral e a persistência do canal arterial: uma nova abordagem para um problema antigo

Martin Kluckow

Royal North Shore Hospital, Sydney, Austrália. Professor-associado, University of Sydney, Austrália

A persistência do canal arterial (PCA) está presente em até 75% dos neonatos nascidos antes de 28 semanas de gestação, e os problemas relativos à PCA continuam sendo um tema atual em neonatologia. A grande quantidade de artigos relativos à avaliação e ao tratamento da PCA demonstra a contínua incerteza na afirmação de qual seria a melhor maneira de se tratar um neonato com essa complicação de prematuridade. A PCA está associada a vários resultados adversos da prematuridade, contudo, existem resultados conflitantes com relação aos benefícios do seu fechamento em muitos estudos randomizados e observacionais visando o tratamento da PCA. Consequentemente, existem dúvidas quanto ao momento do tratamento, o que deve ser tratado e como deve ser tratado. Os fatores complicadores, como a eficácia, os problemas de dosagem, o risco de efeitos colaterais e a grande variação no custo de possíveis tratamentos, tornam-se cada vez mais importantes, à medida em os neonatologistas tentam aprimorar as terapias disponíveis. A neonatologia possui um histórico de introdução de medicamentos antes de a farmacocinética começar a ser estudada adequadamente em nossa população. A indometacina enteral ou intravenosa tem sido a base do tratamento da PCA por muitos anos, desde que seu uso foi descrito pela primeira vez em 1976.^{1,2} Recentemente, o ibuprofeno, inicialmente na forma de infusão intravenosa, tem sido utilizado,

e descobriu-se que o mesmo possui eficácia semelhante à indometacina intravenosa.³ Contudo, existem sugestões de que não estamos utilizando a dose adequada para manter os níveis terapêuticos do ibuprofeno ao utilizá-la de forma intravenosa, resultando no aumento das taxas de falha do tratamento.⁴ Uma medicação via oral, simples de ser administrada, efetiva e com efeitos colaterais mínimos provavelmente mudaria o equilíbrio a favor do tratamento em muitos de nossos neonatos prematuros.

Nesta edição do *Jornal de Pediatria*, Yang et al.⁵ descrevem sua experiência com o uso de ibuprofeno via oral em comparação à indometacina intravenosa em um grupo de neonatos com extremo baixo peso ao nascer. Neste estudo de coorte retrospectivo, descobriu-se que o xarope de ibuprofeno via oral (dose de 10 mg/kg seguida de 2 doses de 5 mg/kg em intervalos de 24 horas) é tão eficaz quanto a indometacina intravenosa. A taxa de fechamento no tratamento inicial foi de 81,8% para ibuprofeno via oral, em comparação a 88,5% para indometacina intravenosa ($p = 0,40$). É importante observar que não houve diferenças em efeitos colaterais ou complicações entre as duas abordagens. Todos eram bebês pequenos, com peso abaixo de 1000 mg e tratados, em média, aos cinco dias de vida.

Outros estudos confirmaram as elevadas taxas de fechamento e o perfil de segurança favorável do ibuprofeno via

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.002>

☆Como citar este artigo: Kluckow M. Oral ibuprofen and the patent ductus arteriosus: a new approach to an old problem.

J Pediatr (Rio J). 2013;89:4-5.

**Ver artigo de Yang EM et al. nas páginas 33-39.

E-mail: martin.kluckow@sydney.edu.au

oral. Recentemente, Erdeve et al.⁶ conduziram um ensaio clínico controlado e randomizado de ibuprofeno via oral em comparação ao intravenoso em 80 neonatos prematuros, e descobriram uma elevada taxa de fechamento inicial com ibuprofeno via oral, apesar de ter havido uma maior taxa de reabertura em neonatos que receberam esse tratamento. Curiosamente, houve também uma redução na incidência de doença pulmonar crônica no grupo tratado via oral. Vários outros grupos relataram resultados favoráveis em neonatos tratados com ibuprofeno via oral em comparação à indometacina intravenosa ou ibuprofeno intravenoso.⁷⁻¹² Uma explicação da melhoria na eficácia do ibuprofeno via oral pode ser o perfil farmacocinético. A administração de ibuprofeno via oral resulta em uma maior constância dos níveis plasmáticos terapêuticos. Esse fato foi confirmado por um estudo farmacocinético conduzido por Barzilay et al.¹³ - que observou uma grande área sob a curva (ASC) - devido a níveis mais prolongados do fármaco após a dosagem via oral. Esse conceito é apoiado, ainda, por estudos de infusão contínua de indometacina, que também mostram melhor fechamento do canal se os níveis terapêuticos forem constantemente mantidos.¹⁴

Os neonatologistas precisam de uma solução para o dilema sobre a PCA: se esta deve ser tratada e qual a melhor forma de fazê-lo. Respostas à primeira questão, com relação ao tratamento PCA, provavelmente resultarão de uma avaliação mais detalhada dos efeitos fisiológicos individuais dos pacientes sobre o *shunt* ductal, utilizando técnicas como ecocardiografia funcional¹⁵ em vez de grandes ensaios clínicos de tratamentos em bebês com fisiologia inerente variável. Com relação à melhor administração, a disponibilidade de um tratamento médico barato, seguro e mais eficaz para a PCA seria de grande benefício para os neonatologistas em todo o mundo, principalmente para os que trabalham em países em desenvolvimento, onde os custos proibitivos de novos medicamentos intravenosos fazem com que o tratamento via oral seja uma opção atraente. Outra questão relevante é a incerteza de fornecimento de medicamentos intravenosos para o tratamento de PCA que assolou a neonatologia nos últimos anos, pois empresas concorrentes competem para fornecer um tratamento exclusivo. Todos esses fatores são somados e resultam em um benefício possivelmente favorável ao uso de ibuprofeno via oral no tratamento da PCA. A comprovação do uso de ibuprofeno via oral em tratamentos iniciais de PCA, até mesmo em nossos neonatos mais imaturos, contribui para isso e o trabalho de Yang et al.⁵ ajuda ainda mais este corpo de evidências.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Referências

1. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med.* 1976;295:526-9.
2. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med.* 1976;295:530-3.
3. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet.* 1995;346:255.
4. Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:590-6.
5. Yang E, Song ES, Choi Y. Comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89:33-9.
6. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97:F279-83.
7. Fakhraee SH, Badiee Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2007;9:399-403.
8. Aly H, Lotfy W, Badrawi N, Ghawas M, Abdel-Meguid IE, Hammad TA. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study. *Am J Perinatol.* 2007;24:267-70.
9. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai.* 2003; 86:S563-9.
10. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2002;85:S1252-8.
11. Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics.* 2003;112:e354.
12. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2011;158:549-54.
13. 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. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F116-9.
14. Hammerman C, Shchors I, Jacobson S, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, et al. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? *Pediatr Res.* 2008;64: 291-7.
15. de Waal K, Kluckow M. Functional echocardiography; from physiology to treatment. *Early Hum Dev.* 2010;86:149-54.