



ARTIGO ORIGINAL

## Comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants<sup>☆</sup>

Eun Mi Yang<sup>a</sup>, Eun Song Song<sup>b</sup> e Young Youn Choi<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Médico. Departamento de Pediatria, Hospital da Chonnam National University, Faculdade de Medicina, Chonnam National University, Gwangju, Coreia

<sup>b</sup>Médicos. Doutores. Departamento de Pediatria, Hospital da Chonnam National University, Faculdade de Medicina, Chonnam National University, Gwangju, Coreia

Recebido em 20 de julho de 2012; aceito em 28 de agosto de 2012

### KEYWORDS

Patent ductus arteriosus;  
ibuprofen;  
Indomethacin;  
Extremely low birth weight infant

### Abstract

**Objective:** There are few published reports concerning the efficacy of oral ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in extremely low birth weight (ELBW) infants. Oral ibuprofen was compared to intravenous indomethacin regarding efficacy and safety in the treatment of PDA in infants weighting less than 1,000 g at birth.

**Method:** This was a retrospective study in a single center. Data on ELBW infants who had an echocardiographically confirmed PDA were collected. The infants were treated with either intravenous indomethacin or oral ibuprofen. Rate of ductal closure, need for additional treatment, drug-related side effects or complications, and mortality were compared between the two treatment groups.

**Result:** 26 infants who received indomethacin and 22 infants who received ibuprofen were studied. The overall rate of ductal closure was similar between the two treatments: it occurred in 23 of 26 infants (88.5%) treated with indomethacin, and in 18 of 22 infants (81.8%) treated with ibuprofen ( $p = 0.40$ ). The rate of surgical ligation (11.5% versus 18.2%;  $p = 0.40$ ) did not differ significantly between the two treatment groups. No significant difference was found in post-treatment serum creatinine concentrations between the two groups. There were no significant differences regarding additional side effects or complications.

**Conclusion:** In ELBW infants, oral ibuprofen is as efficacious as intravenous indomethacin for the treatment of PDA. There were no differences between the two drugs with respect to safety. Oral ibuprofen could be used as an alternative agent for the treatment of PDA in ELBW infants.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.006>

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Yang EM, Song ES, Choi YY. 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;89:33-39.

\*Autor para correspondência.

E-mail: [ychoi@chonnam.ac.kr](mailto:ychoi@chonnam.ac.kr) (Y.Y. Choi).

**PALAVRAS-CHAVE**

Persistência do canal arterial;  
Ibuprofeno;  
Indometacina;  
Neonatos com extremo baixo peso ao nascer

## Comparação de ibuprofeno via oral e indometacina intravenosa no tratamento da persistência do canal arterial em neonatos com extremo baixo peso ao nascer

**Resumo**

**Objetivo:** Existem poucos relatórios publicados com relação à eficácia do ibuprofeno via oral no tratamento da persistência do canal arterial (PCA) em neonatos com extremo baixo peso ao nascer (EBPN). Comparamos o ibuprofeno via oral à indometacina intravenosa no que diz respeito à eficácia e segurança no tratamento de PCA em neonatos com peso inferior a 1.000 g ao nascer.

**Método:** Este foi um estudo retrospectivo em um único centro. Coletamos dados de neonatos com EBPN que tiveram PCA ecocardiograficamente confirmada. Os neonatos foram tratados tanto com indometacina intravenosa quanto com ibuprofeno via oral. A taxa de fechamento do canal, a necessidade de tratamentos adicionais, os efeitos colaterais ou as complicações relacionadas ao medicamento e a mortalidade foram comparados entre os dois grupos de tratamento.

**Resultado:** Examinamos 26 neonatos que receberam indometacina e 22 que receberam ibuprofeno. A taxa geral de fechamento do canal foi semelhante nos dois tratamentos: o fechamento do canal ocorreu em 23 dos 26 neonatos (88,5%) no grupo indometacina, e em 18 dos 22 neonatos (81,8%) no grupo ibuprofeno ( $p = 0,40$ ). A taxa de ligadura cirúrgica (11,5% em comparação a 18,2%;  $p = 0,40$ ) não diferiu de forma significativa entre os dois grupos de tratamento. Após o tratamento, não foi encontrada nenhuma diferença significativa nas concentrações de creatinina sérica entre os dois grupos. Não houve diferenças significativas com relação a efeitos colaterais ou complicações adicionais.

**Conclusão:** Em neonatos com EBPN, o ibuprofeno via oral é tão eficaz quanto a indometacina intravenosa no tratamento da PCA. Não há diferenças entre os medicamentos no que diz respeito à segurança. O ibuprofeno via oral poderia ser usado como um agente alternativo no tratamento da PCA em neonatos com EBPN.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

**Introdução**

A incidência de persistência do canal arterial (PCA) em nascidos a termo foi estimada em 57 a cada 100.000 nascidos vivos, ao passo que a incidência de PCA em neonatos prematuros pesando entre 501 e 1.500 g foi de 31%.<sup>1,2</sup> Além disso, 55% das crianças que pesam 1.000 g ou menos (extremo baixo peso ao nascer, EBPN) foram descritas como portadoras de PCA sintomática que, em última instância, precisa de tratamento médico.<sup>3,4</sup>

A indometacina intravenosa tem sido o tratamento farmacológico convencional para promover o fechamento da PCA em neonatos prematuros. Entretanto, as preocupações continuam com relação à segurança da indometacina, que afeta a perfusão renal, gastrointestinal e cerebral e pode levar a complicações, como disfunção renal transitória ou permanente, enterocolite necrosante, hemorragia gastrointestinal e redução da oxigenação intracelular cerebral.<sup>5-9</sup>

Em abril de 2006, o ibuprofeno lisina (ibuprofeno) foi apresentado, com a aprovação da Administração de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos, como um agente alternativo para o fechamento da PCA em neonatos prematuros.<sup>10</sup> Em diversos ensaios clínicos controlados e randomizados, o ibuprofeno foi tão eficaz quanto a indometacina na promoção do fechamento do canal, e teve menos efeito sobre as perfusões renal, mesentérica e cerebral.<sup>11-15</sup> Contudo, existem poucos dados publicados sobre a eficácia do ibuprofeno via oral para PCA visando o tratamento de neo-

natos com EBPN. O objetivo deste estudo é comparar o ibuprofeno via oral e a indometacina intravenosa no que diz respeito à eficácia e segurança no tratamento de PCA em neonatos com peso inferior a 1.000 g ao nascer.

**Métodos****Pacientes e método do estudo**

Este foi um estudo de coorte retrospectivo realizado na unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital da Chonnam National University (Gwangju, Coreia), entre janeiro de 2007 e junho de 2011. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional do Hospital da Chonnam National University. Foram seguidas as recomendações da Declaração de Helsinque para pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Os critérios de participação incluem peso ao nascer de 1.000 g ou menos; evidência ecocardiográfica de PCA; e tratamento com indometacina intravenosa ou ibuprofeno via oral. Os critérios de exclusão foram *shunt* direito-esquerdo; anomalias congênitas graves; hemorragia intraventricular grau 3 ou mais elevado, de acordo com a classificação de Papile et al.,<sup>16</sup> nas 24 horas anteriores; infecção potencialmente fatal; diurese inferior a 1 mL/kg/hora nas oito horas anteriores; concentração de creatinina sérica de 1,8 mg/dL ou superior; concentração de nitrogênio ureico sanguíneo superior a 30 mg/dL; contagem de plaquetas de 60.000/ $\mu$ L ou menos; tendência a

sangramento (definida pela presença de sangue no aspirado endotraqueal, aspirado gástrico, nas fezes ou urina e/ou escorrendo de locais de punção); e hiperbilirrubinemia exigindo transfusão.

### Dados coletados

Os dados clínicos e informações demográficas foram coletados por meio da análise de prontuários médicos dos pacientes participantes. Os pacientes foram divididos em grupos de indometacina intravenosa e ibuprofeno via oral. A taxa de fechamento do canal, a quantidade de doses necessárias, a necessidade de tratamentos adicionais, os efeitos colaterais e as complicações foram comparados entre os dois grupos. A função renal foi avaliada por meio da medição da diurese, concentrações de creatinina sérica e necessidade de administração de furosemida. Oligúria foi definida como uma diurese de 1 mL/kg/hora ou inferior em um período de coleta de 24 horas. A displasia broncopulmonar foi definida pela necessidade de suplementação de oxigênio após 28 dias de vida, em associação com os achados radiográficos típicos. A enterocolite necrosante foi diagnosticada pela presença de sinais clínicos e achados radiográficos de pneumatose intestinal, gás hepatobiliar ou ar intraperitoneal livre. A retinopatia da prematuridade também foi avaliada. O exame de ultrassonografia craniana foi realizado antes e após o tratamento para avaliação de hemorragia intraventricular ou leucomalácia periventricular.

### Ecocardiografia

O diagnóstico clínico de PCA foi confirmado pela ecocardiografia (sistema de ultrassom iE33, Philips Sistemas Médicos, Andover, MA, EUA) com uma sonda de 7,5-MHz. Os critérios ecocardiográficos para PCA incluíram um aumento do diâmetro atrial esquerdo em comparação à raiz da aorta (razão do átrio esquerdo para raiz da aorta  $\geq 1,3$ ), visualização dos canais ( $\geq 1,5$  mm) e comprovação de fluxo sanguíneo da esquerda para a direita por meio do canal aberto. A ultrassonografia com Doppler colorido e pulsado foi aplicada para avaliar a orientação e velocidade do fluxo no canal. Após a primeira dose do tratamento em ambos os grupos, a avaliação ecocardiográfica foi realizada para determinar a necessidade de uma segunda ou terceira dose. O fechamento do canal foi comprovado pela ausência de fluxo sanguíneo na ultrassonografia com Doppler colorido.

### Regimes de tratamento com indometacina e ibuprofeno

A indometacina intravenosa (Indocin, Merck, West Point, PA, EUA) foi administrada de janeiro de 2007 a abril de 2010, e o ibuprofeno via oral (xarope de Brufen, Samil, Seoul, Coreia) foi administrado entre maio de 2010 e junho de 2011. A indometacina foi administrada em três doses, e o intervalo variou com a idade. A dosagem administrada foi 0,2 mg/kg como dose inicial, e 0,1 mg/kg a cada 24 horas em neonatos com menos de 48 horas de vida; 0,2 mg/kg como dose inicial, 0,1 mg/kg no intervalo de 12 horas e, então, 0,1 mg/kg no intervalo de 24 horas

em neonatos com mais de 48 horas de vida. O ibuprofeno foi administrado em três doses de 10 mg/kg, 5 mg/kg e 5 mg/kg em intervalos de 24 horas. A indometacina (1 mg) foi dissolvida em solução fisiológica normal (0,9%) para atingir uma concentração final de 0,1 mg/mL e infundida em um período de 30 minutos. O ibuprofeno foi administrado por meio de um tubo de alimentação após ser diluído cinco vezes, utilizando uma solução de 5% de dextrose em água destilada. Para todos os pacientes, a administração da ventilação, a fluidoterapia e outros cuidados de suporte foram aplicados com as mesmas orientações durante o tratamento.

### Análise estatística

Calculamos que um grupo de estudo de 48 pacientes deve ser necessário para que o estudo possa detectar uma diferença de pelo menos 25 pontos percentuais na taxa de fechamento entre grupos ibuprofeno via oral e indometacina intravenosa, pressupondo uma taxa de fechamento de 75% com indometacina intravenosa, com um valor de proporção de 0,05 e uma potência de 80%. Dados contínuos são apresentados como o meio  $\pm$  desvio-padrão. As comparações entre grupos foram realizadas utilizando o teste *t* de amostras independentes para variáveis contínuas e os testes Qui-quadrado ou o Exato de Fisher para variáveis categóricas. Para avaliar as variações nas concentrações de creatinina sérica após o tratamento, o teste *t* pareado e as medidas repetidas ANOVA foram realizados. A relevância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$ . Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## Resultados

### Características básicas

Examinamos um total de 48 neonatos: 26 receberam indometacina intravenosa e 22 receberam ibuprofeno via oral. Os grupos indometacina e ibuprofeno eram semelhantes em suas características básicas, incluindo a idade gestacional, o peso ao nascer, o sexo, o tipo de parto, a taxa de administração do esteroide pré-natal, o diâmetro do canal, etc. (Tabela 1).

### Eficácia do tratamento

A taxa de fechamento do canal foi similar entre os dois grupos de tratamento. O fechamento do canal primário ocorreu em 17 dos 26 neonatos (65,4%) que receberam indometacina, e em 13 dos 22 neonatos (59,1%) que receberam ibuprofeno ( $p = 0,44$ ). O número de neonatos que recebeu um segundo ou terceiro tratamento farmacológico incluiu seis neonatos (23,1%) no grupo indometacina e cinco (22,7%) no grupo ibuprofeno ( $p = 0,62$ ). A taxa geral de fechamento foi de 23 dos 26 neonatos (88,5%) no grupo indometacina e 18 dos 22 (81,8%) no grupo ibuprofeno ( $p = 0,40$ ). A taxa de ligadura cirúrgica não diferiu de forma significativa entre os dois grupos (11,5% em comparação a 18,2%;  $p = 0,40$ ) (Tabela 2).

**Tabela 1** Características básicas dos grupos indometacina e ibuprofeno.

	Grupo indometacina (n = 26)	Grupo ibuprofeno (n = 22)	Valor de p
<i>Idade gestacional (semanas)</i>	27,0 ± 1,3	26,7 ± 1,0	0,28
<i>Peso ao nascer (g)</i>	869,2 ± 90,8	814,5 ± 117,0	0,08
<i>Masculino/feminino</i>	6/20	9/13	0,15
<i>Esteróide pré-natal (%)</i>	16 (61,5)	16 (72,7)	0,30
<i>Parto por cesariana (%)</i>	21 (80,8)	17 (77,3)	0,52
<i>Score de Apgar</i>			
1º min	3,42 ± 1,39	2,77 ± 1,41	0,11
5º min	5,50 ± 1,55	5,27 ± 1,95	0,65
<i>Uso de surfactante</i>			
1 dose	25	17	0,62
≥ 2 dose	1	5	0,62
<i>O<sub>2</sub> inspirado, FiO<sub>2</sub> (%)*</i>	25,0 ± 3,9	25,8 ± 7,9	0,67
<i>VOAF</i>	3	0	0,15
<i>Respirador (dias)</i>	22,8 ± 14,4	28,0 ± 17,0	0,26
<i>Inotrópicos nas primeiras 48 horas (%)</i>	18 (69,2)	14 (63,6)	0,45
<i>Diâmetro do canal (mm)</i>	2,10 ± 0,72	1,90 ± 0,42	0,25
<i>Idade em que ocorreu a administração de medicamentos (dias)</i>	5,34 ± 6,02	5,36 ± 3,69	0,99

FiO<sub>2</sub>, fração de oxigênio inspirado; VOAF, ventilação oscilatória de alta frequência.

\*Dados coletados no dia em que o tratamento começou.

**Tabela 2** Eficácia do tratamento nos grupos indometacina e ibuprofeno.

	Grupo indometacina (n = 26)	Grupo ibuprofeno (n = 22)	Valor de p
Taxa de fechamento primário <sup>a</sup> (%)	17 (65,4)	13 (59,1)	0,44
Taxa de fechamento secundário <sup>b</sup> (%)	6 (23,1)	5 (22,7)	0,62
Taxa de fechamento geral (%)	23 (88,5)	18 (81,8)	0,40
Taxa de ligadura cirúrgica (%)	3 (11,5)	4 (18,2)	0,40

<sup>a</sup>Taxa de fechamento do canal após a primeira administração do medicamento.

<sup>b</sup>Taxa de fechamento do canal após a segunda ou terceira administração do medicamento em pacientes cujo canal não fechou após a primeira administração do medicamento.

## Segurança do tratamento

Desenvolveram oligúria durante o tratamento três neonatos (11,5%) do grupo indometacina e um (4,5%) do grupo ibuprofeno ( $p = 0,37$ ). A variação nas concentrações de creatinina sérica durante o tratamento não diferiram de forma significativa entre os dois grupos ( $p = 0,21$ ). Entretanto, as concentrações de creatinina sérica aumentaram de forma significativa após o tratamento em cada grupo (grupo indometacina,  $p = 0,001$ ; grupo ibuprofeno,  $p = 0,003$ ). A quantidade de doses de furosemida por paciente foi semelhante nos dois grupos ( $0,76 \pm 1,39$  em comparação a  $0,63 \pm 0,65$ ;  $p = 0,66$ ) (Tabela 3). A incidência de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade e displasia broncopulmonar não diferiu de forma significativa entre os dois grupos. A taxa de sobrevivência também foi semelhante entre os grupos de tratamento (Tabela 4).

## Discussão

Em 1973, Coceani e Olley relataram pela primeira vez que as prostaglandinas E induziram o relaxamento de partes isoladas do canal arterial em ovelhas.<sup>17</sup> Estudos subsequentes demonstraram que a PGE1 e a PGE2 são os dilatadores endógenos do canal arterial mais potentes, apesar de a PGI2 e seus metabólitos também poderem desempenhar um papel vasodilatador importante. O fechamento farmacológico bem-sucedido da PCA com indometacina foi relatado pela primeira vez em 1976, e a indometacina tem sido o tratamento farmacológico convencional para PCA em neonatos prematuros.<sup>18</sup> Em abril de 2006, o ibuprofeno foi introduzido como um agente alternativo para o fechamento da PCA em neonatos prematuros.<sup>10</sup> Diversos ensaios clínicos controlados e randomizados provaram eficácias semelhantes com o ciclo de tratamento normal e efeitos colaterais limitados.<sup>11-15</sup> Na análise de Cochrane, que envolveu 956

**Tabela 3** Efeitos sobre a função renal nos grupos indometacina e ibuprofeno.

	Grupo indometacina (n = 26)	Grupo ibuprofeno (n = 22)	Valor de p
Ocorrência de oligúria <sup>a</sup> (%)	3 (11,5)	1 (4,5)	0,37
Creatinina sérica (mg/dL)			
Antes do tratamento	0,84 ± 0,34	0,64 ± 0,41	0,21 <sup>c</sup>
Após o tratamento	1,21 ± 0,44 <sup>b</sup>	1,11 ± 0,72 <sup>b</sup>	
Furosemida <sup>d</sup>	0,76 ± 1,39	0,63 ± 0,65	0,66

<sup>a</sup>Oligúria foi definida como uma diurese de 1 mL/kg/hora ou inferior em um período de 24 horas.

<sup>b</sup>As concentrações de creatinina sérica aumentaram de forma significativa após o tratamento em cada grupo (grupo indometacina, p = 0,001; grupo ibuprofeno, p = 0,003).

<sup>c</sup>Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos (p = 0,21).

<sup>d</sup>A quantidade média de administração de furosemida por paciente.

**Tabela 4** Complicações nos grupos indometacina e ibuprofeno.

	Grupo indometacina (n = 26)	Grupo ibuprofeno (n = 22)	Valor de p
HIV (%)	6 (23,1)	6 (27,3)	0,49
ECN (%)	1 (3,8)	2 (9,1)	0,43
ROP (%)	16 (61,5)	16 (72,7)	0,41
DBP (%)	24 (92,3)	18 (81,8)	0,39
Morte (%)	4 (15,4)	4 (18,1)	0,54

DBP, displasia broncopulmonar; ECN, enterocolite necrosante; HIV, hemorragia intraventricular; ROP, retinopatia da prematuridade.

neonatos de 19 ensaios clínicos controlados e randomizados, não houve diferença significativa nas taxas de falha do fechamento da PCA entre neonatos tratados com indometacina e ibuprofeno.<sup>19</sup> O risco de desenvolver enterocolite necrosante foi reduzido com o uso de ibuprofeno. Houve menos evidência de insuficiência renal transitória em neonatos que receberam ibuprofeno em comparação à indometacina. Nenhuma outra diferença importante foi observada quanto a morbidades neonatais comuns.

Conforme mencionado, a maioria dos estudos anteriores demonstra que o tratamento com indometacina e ibuprofeno possui um efeito semelhante a nossos resultados no que diz respeito ao fechamento da PCA. Contudo, há poucos relatos publicados sobre a eficácia e segurança de ibuprofeno para o tratamento de PCA limitada a neonatos com EBPN. Van Overmeire et al.<sup>11</sup> estudaram a eficácia de indometacina e ibuprofeno com administração em neonatos nascidos com 24 a 32 semanas de gestação. Foi relatada taxa de fechamento de 66% e 70%, decorrentes do tratamento com indometacina e ibuprofeno após o primeiro ciclo. Lago et al.<sup>13</sup> pesquisaram neonatos nascidos com 23 a 34 semanas de gestação. A eficácia após o primeiro ciclo de tratamento foi de 69% e 73% para indometacina e ibuprofeno, respectivamente. Esses dois estudos estabeleceram que os neonatos de idade gestacional inferior (28 semanas ou menos) apresentaram uma menor taxa de fechamento farmacológico e passaram por ligadura cirúrgica mais frequentemente; contudo, não houve diferença na eficácia entre os medicamentos em cada categoria de idade gestacional. Em nosso estudo, a taxa de fechamento primário (grupo indometacina, 65%; grupo ibuprofeno, 59%) foi inferior ao

relatado em outros estudos envolvendo neonatos prematuros maiores, muito provavelmente porque os pacientes participantes foram limitados a neonatos com EBPN. Contudo, as taxas de fechamento em geral (grupo indometacina, 88,5%; grupo ibuprofeno, 81,8%) não demonstraram uma diferença em comparação a outros estudos. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa na eficácia dos dois medicamentos. Nosso estudo confirma que o ibuprofeno via oral é tão efetivo quanto a indometacina intravenosa no tratamento de PCA, mesmo em neonatos com EBPN.

Foram publicados vários estudos envolvendo ibuprofeno via oral para fechamento do canal.<sup>20-22</sup> Chotigeat et al.<sup>20</sup> divulgaram o fechamento da PCA em 7 de 15 neonatos prematuros (35 semanas ou menos) com administração de ibuprofeno via oral, e em 10 de 15 neonatos prematuros com administração de indometacina intravenosa (p = 0,46). Fakhraee et al.<sup>21</sup> reportaram que a PCA foi fechada em todos os 18 neonatos prematuros (34 semanas ou menos) com administração de ibuprofeno via oral, e em 15 de 18 neonatos prematuros com administração de indometacina via oral (p > 0,05). Aly et al.,<sup>22</sup> em um estudo piloto randomizado, divulgaram que a PCA foi fechada em 7 de 9 neonatos prematuros (35 semanas ou menos) com administração de ibuprofeno via oral, e em 10 de 12 neonatos prematuros com administração de indometacina intravenosa (p = 0,75). Gokmen et al.,<sup>23</sup> em um estudo prospectivo randomizado, divulgaram que o ibuprofeno via oral era mais efetivo que o ibuprofeno intravenoso (84,6% em comparação a 62%) para fechamento do canal em neonatos prematuros (32 semanas ou menos, 1.500 g ou menos). Os autores chegaram à con-



clusão de que o ibuprofeno oral pode constituir um agente alternativo para o tratamento de PCA. Além disso, Sosenko et al.<sup>24</sup> estudaram recentemente o tempo do tratamento com ibuprofeno para PCA. Eles divulgaram que pacientes com sinais leves de PCA não foram beneficiados pelo tratamento precoce da PCA, em comparação ao tratamento tardio até o início de sinais hemodinâmicos claros.

Não há relatórios suficientes sobre a farmacocinética do ibuprofeno via oral em neonatos prematuros. Raju et al.<sup>25</sup> divulgaram que o ibuprofeno foi absorvido rapidamente após a administração oral, e as concentrações máximas no plasma foram observadas após uma a duas horas em neonatos prematuros. Recentemente, Barzilay et al.<sup>26</sup> avaliaram o perfil farmacocinético do ibuprofeno via oral em neonatos prematuros, mostrando que os níveis de ibuprofeno via oral atingiram o ponto máximo oito horas após a administração e permaneceram relativamente estáveis por, no mínimo, 24 horas. Diversos ensaios clínicos relacionados à farmacocinética do ibuprofeno via oral em neonatos prematuros revelaram uma ampla variabilidade interindividual das concentrações de plasma, meia-vida biológica e área na curva tempo-concentração de plasma.<sup>26-28</sup> A absorção mais lenta do ibuprofeno via oral, em comparação à via intravenosa, e a meia-vida mais longa provavelmente prolongaram o tempo de contato com os canais, levando a uma maior capacidade de resposta. Além disso, o ibuprofeno via oral possui vantagens como fácil disponibilidade, administração simples e despesa reduzida. Na Coreia, a utilização de indometacina intravenosa foi suspensa desde abril de 2010, e o ibuprofeno tem sido inevitavelmente utilizado como um agente alternativo para promover o fechamento do canal. Utilizamos o ibuprofeno via oral em vez do ibuprofeno intravenoso devido às dificuldades na obtenção de ibuprofeno intravenoso, bem como o aumento da despesa.

Estudos anteriores concluíram que o tratamento com indometacina melhora o fechamento da PCA, porém está associado a efeitos colaterais renais e complicações mais graves, como enterocolite necrosante, hemorragia gastrointestinal e redução da oxigenação intracelular cerebral.<sup>5-9</sup> Em nossos pacientes, apesar não terem ocorrido diferenças significativas, um maior número de neonatos tratados com indometacina teve uma tendência a desenvolver oligúria durante o tratamento do que aqueles tratados com ibuprofeno. Das duas isoenzimas ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), a COX-1 parece estar diretamente envolvida em processos fisiológicos basais no rim<sup>29</sup>. Apesar de ambas as isoenzimas serem inibidas pelo ibuprofeno e pela indometacina, a indometacina é mais potente contra a COX-1.<sup>30</sup>

O presente estudo possui várias limitações. O principal problema é que utilizamos uma estrutura retrospectiva e, assim, nossos resultados poderão ser vulneráveis a erros de confusão e viés. Em segundo lugar, este estudo pode não ter tido poder estatístico suficiente para atingir esse resultado, devido ao tamanho relativamente pequeno da amostra. Pesquisas futuras devem focar no aumento do tamanho da amostra para aumentar o poder estatístico do estudo. Um estudo prospectivo e randomizado com base em uma população maior é necessário para a obtenção de dados ainda mais conclusivos.

Concluindo, nossos dados indicam que o ibuprofeno via oral é tão eficaz quanto a indometacina intravenosa no

tratamento da PCA em neonatos com EBPN. Não existem diferenças entre os dois medicamentos no que diz respeito à segurança. O ibuprofeno via oral poderia ser usado como um agente alternativo no tratamento da PCA em neonatos com EBPN.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Referências

- Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1890-900.
- The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. *Pediatrics.* 1993;91:540-5.
- 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.* 2006;117:1113-21.
- Richards J, Johnson A, Fox G, Campbell M. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. *Pediatrics.* 2009;124:e287-93.
- Betkerer MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 1981;68:99-102.
- van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr.* 1991;118:621-6.
- Rennie JM, Doyle J, Cooke RW. Early administration of indomethacin to preterm infants. *Arch Dis Child.* 1986;61:233-8.
- Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet.* 1990;335:1491-5.
- McCormick DC, Edwards AD, Brown GC, Wyatt JS, Potter A, Cope M, et al. Effect of indomethacin on cerebral oxidized cytochrome oxidase in preterm infants. *Pediatr Res.* 1993;33:603-8.
- Poon G. Ibuprofen lysine (NeoProfen) for the treatment of patent ductus arteriosus. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2007;20:83-5.
- Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:674-81.
- Sekar KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *J Perinatol.* 2008;28:S60-2.
- Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2002;161:202-7.
- Aranda JV, Thomas R. Systematic review: intravenous ibuprofen in preterm newborns. *Semin Perinatol.* 2006;30:114-20.
- Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 2003;45:665-70.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.

17. Coceani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol.* 1973;51:220-5.
18. 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.
19. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD003481.
20. 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.
21. Fakhraee SH, Badiie 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.
22. 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.
23. 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.
24. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2012;160:929-35.
25. Raju NV, Bharadwaj RA, Thomas R, Konduri GG. Ibuprofen use to reduce the incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *J Perinatol.* 2000;20:13-6.
26. 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.
27. Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol.* 2003;43: 968-73.
28. Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJ, Kearns GL, van den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70:336-43.
29. Smith WL, DeWitt DL. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol.* 1995;15:179-94.
30. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. In: Sinzinger H, Samuelsson B, Vane JR, Paoletti R, Ramwell P, Wong PY-K, editors. *Recent advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research.* Vol. 433 of *Advances in experimental medicine and biology.* New York: Plenum Press; 1997. p. 137-8.