



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

rpp@spsp.org.br

Sociedade de Pediatria de São Paulo
Brasil

Georgetti, Flávia Carolina D.; de Rezende Eugênio, Gisela
Tratamento da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo com
ibuprofeno por via enteral

Revista Paulista de Pediatria, vol. 24, núm. 2, junio, 2006, pp. 143-148
Sociedade de Pediatria de São Paulo
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038916009>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Tratamento da persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo com ibuprofeno por via enteral

Treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants with enteral ibuprofen

Flávia Carolina D. Georgetti¹, Gisela de Rezende Eugênio²

RESUMO

Objetivo: Descrever uma série de casos de recém-nascidos prematuros, portadores de persistência do canal arterial, tratados com ibuprofeno por via enteral.

Métodos: Estudo retrospectivo de recém-nascidos com idade gestacional ≤33 semanas e peso de nascimento ≤1500g internados no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí (SP), no período de outubro de 2003 a julho de 2005. O diagnóstico clínico de persistência de canal arterial foi confirmado por ecocardiografia bidimensional com doppler. Todos os prematuros receberam uma dose de ataque de 10 mg/kg seguida de duas doses de 5 mg/kg de ibuprofeno com intervalo de 24 horas, por sonda gástrica. Avaliaram-se o sucesso do tratamento e a frequência de efeitos colaterais.

Resultados: Dos 108 recém-nascidos internados no período do estudo, 29 (26,8%) desenvolveram persistência de canal arterial. Destes, 17 (58,6%) receberam um ciclo de ibuprofeno, 8 (27,6%) dois ciclos e 4 (13,7%), três ciclos, com taxa de fechamento do canal de 96,5%. Embora 19 (65,5%) prematuros apresentassem insuficiência renal aguda, houve normalização da função renal em todos. Não houve nenhum caso de enterocolite necrosante ou perfuração intestinal e apenas um paciente apresentou sangramento intestinal após o uso da medicação. Também não houve caso de hipertensão pulmonar e a incidência de doença pulmonar crônica foi baixa.

Conclusões: Os resultados apresentados assemelham-se aos descritos na literatura para o ibuprofeno administrado por via venosa. Entretanto, devido ao desenho do estudo e ao pequeno número de casos incluídos na presente pesquisa, o ibuprofeno por via enteral ainda não pode ser indicado de forma rotineira.

Palavra-chave: Persistência do conduto arterioso, ibuprofeno, recém-nascido pré-termo.

ABSTRACT

Objective: To describe premature infants with patent ductus arteriosus (PDA) treated with enteral administration of ibuprofen.

Methods: Retrospective study of neonates with gestational age ≤33 weeks and birth weight ≤1500 g admitted to the University Hospital of Jundiaí School of Medicine between October/2003 and July/2005. The clinical diagnosis of PDA was confirmed by color doppler echocardiography. Patients received a dose of 10 mg/kg of ibuprofen followed by two doses of 5 mg/kg with 24 h interval, administered by the feeding tube. PDA closure rate and side effects were studied.

Results: Of the 108 neonates admitted to the NICU, 29 (26.8%) had PDA. Of those, 17 (58.6%) received one course of ibuprofen, 8 (27.6%) received two and 4 (13.8%) were treated with three courses. The rate of ductus arteriosus closure was 96.5%. Despite this success, 19 (65.5%) neonates presented acute renal failure, but renal function normalized in all cases. There was no case of necrotizing enterocolitis or intestinal perforation and only one newborn presented intestinal bleeding following drug use. No cases of pulmonary hypertension were recorded and the incidence of chronic lung disease was small.

Conclusions: The results presented in these patients are similar to those previously published regarding parenteral ibuprofen administration, suggesting that this drug may be an alternative for PDA treatment in premature infants. Nevertheless, by this time, the use of enteral ibuprofen should not be recommended in preterm infants based on the present research in view of the limitations of the study design and the small number of patients.

Key-words: Ductus arteriosus, patent ibuprofen preterm infant.

¹Médica-preceptora do Serviço de Neonatologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí

²Coordenadora do Serviço de Neonatologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí

Endereço para correspondência:
Flávia Carolina Davini Georgetti

Avenida Francisco Pereira de Castro, 761, apto. 101 – Anhangabaú CEP 13208-110 – Jundiaí (SP)

E-mail: fgeorgetti@uol.com.br

Recebido em: 1/11/2005

Aceito em: 2/3/2006

Introdução

A persistência do canal arterial (PCA) é uma intercorrência freqüente em recém-nascidos pré-termo (RNPT), sendo sua incidência inversamente proporcional à idade gestacional. Em neonatos com peso ao nascer entre 500 e 1500g, sua incidência é de aproximadamente 30% no 3º dia de vida⁽¹⁾ e cerca de 70% dos recém-nascidos com idade gestacional inferior a 28 semanas requerem tratamento clínico ou cirúrgico da PCA⁽²⁾.

A persistência do canal arterial provoca aumento do *shunt* da circulação esquerda para a direita através do canal e representa um importante fator de risco para o desenvolvimento, em RNPT, de hemorragia periintraventricular (HPIV), enterocolite necrosante (ECN) e dependência de oxigênio, levando à displasia broncopulmonar (DBP) e morte^(3,4). O fechamento farmacológico do canal arterial com repercussão hemodinâmica tem sido associado à redução da morbidade em prematuros⁽³⁾.

A indometacina, um inibidor da síntese de prostaglandinas, é a droga de escolha para o tratamento do canal arterial em RNPT. Entretanto, o grande número de efeitos colaterais relacionados à medicação e a dificuldade de aquisição no mercado brasileiro limitam sua utilização no País. Estudos demonstraram que a administração de indometacina em prematuros pode estar relacionada à redução de fluxo sanguíneo renal, mesentérico e cerebral e, consequentemente, à insuficiência renal, à ECN, à hemorragia do trato gastrintestinal, à HPIV e à leucomalácia periventricular⁽⁵⁻⁹⁾.

O ibuprofeno, um outro inibidor da síntese de prostaglandinas, que atua bloqueando as enzimas cicloxigenase 1 e 2, é apontado como uma alternativa ao tratamento da PCA em RNPT. Nos últimos 10 anos, estudos têm demonstrado que o ibuprofeno, administrado por via parenteral, é tão eficaz quanto a indometacina no fechamento do canal arterial e está associado à menor incidência de efeitos colaterais⁽¹⁰⁻¹³⁾. Entretanto, ainda não se conhece a eficácia e os efeitos colaterais do ibuprofeno administrado por via enteral. O objetivo do presente estudo é descrever uma série de RNPT com persistência de canal arterial tratados com ibuprofeno enteral e apresentar os resultados obtidos. A utilização de ibuprofeno por via enteral consistiu em uma alternativa para tratar estes pacientes, em decorrência da dificuldade de obtenção da mesma medicação sob a forma endovenosa em nosso País.

Método

Estudo retrospectivo realizado por meio de revisão dos prontuários dos pacientes, após a aprovação pelo Comitê de Ética da Instituição.

Foram incluídos no estudo os recém-nascidos que preencheram os seguintes critérios: idade gestacional inferior ou igual a 33 semanas e peso de nascimento menor ou igual a 1500g; que apresentaram diagnóstico clínico-radiológico de PCA caracterizado por presença de sopro cardíaco associado à taquicardia (FC > 160 bpm), precórdio hiperpulsátil, pulsos amplos, além de cardiomegalia e/ou sinais radiológicos de edema pulmonar, em conjunto com o aumento da necessidade de FiO₂ e/ou episódios de apnéia. O diagnóstico clínico foi confirmado por ecocardiografia bidimensional com doppler, com visualização direta do canal arterial e/ou do fluxo sanguíneo turbulento e de alta velocidade entre a aorta e a artéria pulmonar, bem como avaliação do aumento da relação entre o tamanho do átrio esquerdo e da raiz da aorta⁽¹⁴⁾.

A presença de insuficiência renal aguda e/ou de plaquetopenia no momento do diagnóstico e início do tratamento do canal, que são contra-indicações ao uso de indometacina, não foi considerada critério de exclusão para o uso de ibuprofeno. Foram excluídos do estudo os neonatos que apresentaram qualquer uma das seguintes intercorrências: coagulação intravascular disseminada (CIVD), sangramento dos tratos respiratório e/ou gástrico no momento do tratamento do canal, bem como hiperbilirrubinemia com necessidade de exsangüíneo-transfusão.

Os pacientes com diagnóstico de PCA receberam ibuprofeno solução (20 mg/mL) por via enteral, através de sonda gástrica, no momento do diagnóstico da PCA. Uma dose de ataque de 10 mg/kg foi seguida por duas doses de manutenção de 5 mg/kg com intervalo de 24 h. Em caso de insucesso no fechamento do canal, definido pela persistência dos sinais clínicos e ecocardiográficos de PCA anteriormente descritos, um 2º ou 3º ciclos foram realizados com intervalo de cinco dias. Os pacientes receberam oferta hídrica conforme o protocolo utilizado no serviço, alcançando um volume máximo de 160 mL/kg/dia no final da 1ª semana de vida, ajustado de acordo com a evolução do peso corporal. O uso de furosemide e/ou dobutamina esteve condicionado à avaliação de cada caso. A função renal dos prematuros foi avaliada pela análise dos níveis séricos de uréia e creatinina antes da administração do ibuprofeno e posteriormente ao término do tratamento.

Resultados

No período entre outubro de 2003 e julho de 2005, 108 recém-nascidos com idade gestacional inferior ou igual

a 33 semanas e peso inferior ou igual a 1500g foram internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Destes total, 26 (24,1%) pacientes foram a óbito, sendo que 65,3% dos óbitos ocorreram nos primeiros três dias de vida sem que houvesse diagnóstico de persistência de canal arterial.

Dentre os pacientes que sobreviveram aos primeiros três dias de vida, 29 (26,9% do total de internados) desenvolveram PCA. A idade gestacional variou entre 24 semanas e três dias e 33 semanas (média de 30 semanas e seis dias) e o peso de nascimento variou entre 690 e 1500g (média de 1089g). O diagnóstico foi realizado entre três e 43 dias de

vida, em média com 13 dias. Quanto ao número de ciclos de ibuprofeno necessários para o tratamento dos pacientes, 17 (58,6%) neonatos receberam um ciclo de ibuprofeno, 8 (27,6%) dois ciclos e, em 4 (13,8%) casos, houve necessidade do 3º ciclo. Apenas um paciente não fechou o canal arterial após o 3º ciclo de ibuprofeno e necessitou de correção cirúrgica.

Já entre os neonatos que receberam ibuprofeno, 26 (89,6%) apresentavam doença de membranas hialinas (DMH) e evoluíram com necessidade de assistência ventilatória e administração de surfactante pulmonar exógeno, anteriormente ao diagnóstico de PCA. Nesta série de casos,

Quadro 1 – Época do diagnóstico de PCA, número de ciclos de ibuprofeno utilizados e evolução clínica dos pacientes de acordo com o peso ao nascer

| Peso ao nascer (gramas) | Dias de vida no diagnóstico (nº RN) | Nº de ciclos de Ibuprofeno (nº RN) | Evolução |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| <1000 | <10 dias (6 RN) | 1 (3 RN) | 6 RN DMH, 2 RNDBP, |
| | | 2 (1 RN) | 5 RN Insuficiência Renal, |
| | | 3 (2 RN) | 1RN LPV, 3RN HPIV |
| | 10 a 20 dias (6 RN) | 1 (3 RN) | 5 RN DMH, 1 RN DBP, |
| | | 2 (2 RN) | 4 RN Insuficiência Renal, |
| | | 3 (1 RN) | 1 RN HPIV |
| | >20 dias (3 RN) | 1 (2 RN) | 2 RN DMH, |
| | | 2 (1 RN) | 2 RN Insuficiência Renal, |
| | | 3 (0 RN) | 1 RN HPIV |
| 1000–1249 | <10 dias (4 RN) | 1 (1 RN) | 4 RN DMH, 1 RN DBP, |
| | | 2 (3 RN) | 1 RN Hemorragia Pulmonar |
| | | 3 (0 RN) | 3 RN Insuficiência Renal, 1 RN Hidrocefalia |
| 1250–1500 | <10 dias (5 RN) | 1 (4 RN) | 5 RN DMH, |
| | | 2 (1 RN) | 1 RN Hemorragia Pulmonar, |
| | | 3 (0 RN) | 3 RN Insuficiência Renal, 1 RN Hidrocefalia, 1 RN LPV |
| | 10 a 20 dias (3 RN) | 1 (2 RN) | 2 RN DMH, |
| | | 2 (0 RN) | 1 RN Insuficiência Renal |
| | | 3 (1 RN) | 1 RN Hemorragia TGI |
| | >20 dias (2 RN) | 1 (2 RN) | 2 RN DMH, 1 RN DBP, |
| | | 2 (0 RN) | 1 RN Insuficiência Renal |
| | | 3 (0 RN) | 1 RN HPIV |

DMH: doença de membrana hialina; DBP: displasia bronco-pulmonar; HPIV: hemorragia perintraventricular; LPV: leucomalácia periventricular; TGI: trato gastrintestinal

19 (65,5%) prematuros evoluíram para insuficiência renal aguda no momento do diagnóstico da PCA, com níveis de uréia e creatinina que alcançaram valores de 164 mg/dL e 2,3 mg/dL, respectivamente. Nenhum neonato desenvolveu oligoanúria após a administração do ibuprofeno ou piora da função renal pelo uso da medicação. Em todos os casos houve normalização da função renal durante a internação.

Não foram encontradas complicações como enterocolite necrosante ou perfuração intestinal após a administração do ibuprofeno enteral. Houve um caso de sangramento intestinal e apenas dois neonatos, que haviam desenvolvido DMH e fizeram uso de surfactante pulmonar exógeno antes do aparecimento do canal, apresentaram sangramento pulmonar após a utilização do ibuprofeno. Neste estudo, 64% dos pacientes mostravam ultra-sonografia cerebral normal. Dentre os neonatos com alterações no exame ultra-sonográfico, seis desenvolveram HPIV, dois apresentaram hidrocefalia e dois, leucomalácia periventricular. Apenas cinco neonatos evoluíram com DBP, sem que houvesse, no entanto, a necessidade de oxigenoterapia suplementar no momento da alta hospitalar.

No paciente submetido à correção cirúrgica de PCA, os quadros de insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal aguda foram resolvidos no pós-operatório, com retirada da ventilação mecânica em curto período de tempo. Não houve oligoanúria ou acentuação da insuficiência renal durante o período de uso de ibuprofeno.

A taxa de sucesso no fechamento do canal arterial observada no presente estudo foi 96,5%. Apenas dois pacientes tratados com ibuprofeno evoluíram para o óbito em decorrência de pneumotórax e insuficiência respiratória intratável. O tempo médio de internação dos prematuros foi de 66 dias (intervalo de 16 e 108 dias) e a taxa de sobrevivência de 93,1%.

Discussão

Até a década de 90, o uso da indometacina foi considerado como o único tratamento farmacológico para a PCA com repercussão hemodinâmica em RNPT. A indometacina, um antiinflamatório não hormonal, age como um inibidor da síntese de prostaglandinas por bloqueio das enzimas ciclooxygenase 1 e 2. O esquema habitual de tratamento consiste na administração intravenosa de três doses de 0,2 mg/kg da droga, com intervalo de 12 horas.

Entretanto, o grande número de efeitos colaterais atribuídos à indometacina constitui um motivo de preocupação

em relação à sua utilização. Estudos demonstraram que a medicação interfere de maneira negativa sobre os fluxos sanguíneos renal, mesentérico e cerebral, com risco de disfunção renal, ECN e HPIV⁽⁵⁻⁹⁾.

As inúmeras contra-indicações ao uso da indometacina acabam por limitar o número de pacientes submetidos ao tratamento clínico para PCA, implicando maior número de recém-nascidos submetidos à correção cirúrgica e maior morbidade. Constituem contra-indicações ao uso de indometacina: creatinina sérica superior a 1,8 mg/dL, nível sérico de uréia acima de 40 mg/dL, volume urinário inferior a 0,6 mL/kg/h, contagem de plaquetas inferior a 60.000/mm³, presença de sangue nas fezes, evidência clínica de sangramento, evidência clínica ou radiológica de ECN e evidência de HPIV⁽¹⁵⁾.

Nos últimos 10 anos, o ibuprofeno, um outro inibidor da síntese de prostaglandinas, tem sido estudado como uma alternativa para o tratamento da PCA em RNPT. Patel *et al* conduziram, em 1995, o primeiro estudo para avaliar a eficácia do uso de ibuprofeno, administrado por via intravenosa, no tratamento da PCA em RNPT. Tais autores selecionaram 18 recém-nascidos com idade gestacional entre 23 e 28 semanas, sendo que 12 deles receberam uma dose única de ibuprofeno de 5 mg/kg e os seis restantes, uma dose de 10 mg/kg, com taxa de sucesso no fechamento do canal arterial de 57%⁽¹⁰⁾.

Em 1997, Van Overmeire *et al* estudaram o efeito de uma dose intravenosa de 10 mg/kg de ibuprofeno seguida pela administração de duas doses de 5 mg/kg, com intervalo de 24 horas, e o compararam ao efeito da indometacina. Nesse estudo, 16 (80%) de 20 recém-nascidos evoluíram com o fechamento do canal arterial após o uso de ibuprofeno. A taxa de sucesso relacionada à indometacina, utilizada na dose habitual, foi de 75% (15 em 20 neonatos)⁽¹¹⁾. Ainda na década de 90, Patel *et al* repetiram seu estudo, com o esquema de tratamento utilizado por Van Overmeire *et al*⁽¹¹⁾ e obtiveram um índice de sucesso no tratamento da PCA de 78%⁽¹²⁾.

Em 2000, Van Overmeire *et al*⁽¹¹⁾ demonstraram, em uma série maior envolvendo 148 pacientes, que o ibuprofeno administrado por via parenteral foi tão eficaz quanto a indometacina no fechamento do canal arterial e esteve associado à menor incidência de efeitos colaterais. A taxa de sucesso no fechamento do canal arterial foi semelhante nos dois grupos (70% x 66%), bem como o número de recém-nascidos com necessidade de tratamento cirúrgico. Entre os recém-nascidos tratados com ibuprofeno houve menor incidência de oligúria e insuficiência renal⁽¹³⁾. Outros estudos recentes também têm

demonstrado que o ibuprofeno, em contraste à indometacina, não interfere de maneira significativa sobre os fluxos sanguíneos renal, mesentérico e cerebral^(9,16,17).

Em 2003, Heyman *et al* publicaram os resultados do primeiro estudo para avaliar o efeito do ibuprofeno administrado por via enteral no fechamento do canal arterial em RNPT. Nesse estudo, 22 recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas e peso de nascimento menor que 1500g receberam ibuprofeno por gavagem (uma dose de ataque de 10 mg/kg e até duas doses de 5 mg/kg com intervalo de 24 hs) e a taxa de sucesso no fechamento da PCA foi 95,5%⁽¹⁸⁾.

Os possíveis efeitos colaterais relacionados ao uso de ibuprofeno em RNPT têm sido objeto de investigação. Em 2002, Gournay *et al* descreveram três casos de hipoxemia grave em recém-nascidos prematuros menores de 28 semanas que receberam ibuprofeno como profilaxia para PCA nas primeiras 6 horas de vida⁽¹⁹⁾. Entretanto, não foram observados resultados semelhantes em outros estudos em que o ibuprofeno foi administrado de forma profilática no tratamento da PCA^(20,21).

Em 2004, Tatli *et al* descreveram dois casos de perfuração intestinal em RNPT de muito baixo peso após a administração de ibuprofeno por via enteral⁽²²⁾. Outro fator limitante para o uso de ibuprofeno em prematuros é o risco de kernicterus em decorrência do deslocamento da bilirrubina de seu sítio de ligação com a albumina. Entretanto, um estudo mais recente demonstrou que não houve mudanças na concentração de bilirrubina livre no plasma após a administração de ibuprofeno nas doses habitualmente utilizadas para o tratamento da persistência de canal arterial⁽²³⁾.

Neste momento, a preocupação existente em relação ao uso de ibuprofeno via enteral para o tratamento da PCA reside no pequeno número de casos publicados sobre o seguimento de longa data dos pacientes tratados no período neonatal⁽²⁴⁾, além de escassos estudos randomizados e controlados para estudo da eficácia e efeitos colaterais do ibuprofeno por via enteral.

Em nossa série de casos, a taxa de sucesso no tratamento da persistência do canal arterial com ibuprofeno por via enteral foi de 96,5%. Os prematuros que não poderiam receber indometacina, em decorrência de insuficiência renal ou plaquetopenia no momento do diagnóstico do canal, foram tratados com ibuprofeno, sem que houvesse necessidade de correção cirúrgica. Não houve casos de oli-

goanúria ou piora da função renal durante o tratamento de PCA com ibuprofeno. Todos os pacientes que apresentavam insuficiência renal no momento do início do tratamento evoluíram com normalização dos níveis de uréia e creatinina durante a internação, sem que houvesse necessidade de métodos dialíticos. Não houve casos de ECN ou perfuração intestinal. Apenas um paciente apresentou sangramento intestinal, com evolução favorável sob tratamento clínico. Também não houve casos de hipertensão pulmonar nos neonatos que receberam ibuprofeno e a incidência de displasia broncopulmonar foi pequena.

Nesta série de casos, os neonatos foram investigados para a PCA por meio do ecocardiograma, a partir da manifestação dos sinais clínico-radiológicos da doença. Isto significa que somente os pacientes que apresentaram PCA com repercussão hemodinâmica foram submetidos ao tratamento, reduzindo o número de pacientes expostos aos possíveis efeitos colaterais da medicação.

A utilização do ibuprofeno por via enteral, administrado por sonda gástrica, consistiu em uma alternativa terapêutica devido à dificuldade existente para obter ibuprofeno na formulação intravenosa em nosso País. O baixo custo do ibuprofeno solução para administração enteral, bem como o pequeno número de pacientes que foi encaminhado para correção cirúrgica do canal, contribuíram de maneira significativa para reduzir o custo da assistência hospitalar destes recém-nascidos. Os pacientes envolvidos neste estudo permanecem sob acompanhamento ambulatorial e serão acompanhados durante os primeiros 18 meses de vida.

Pode-se concluir que, embora o número de pacientes envolvidos nesta série seja pequeno, os resultados obtidos assemelharam-se aos dados anteriormente descritos em literatura, sugerindo que o ibuprofeno possa ser uma alternativa terapêutica na persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. Entretanto, o pequeno número de pacientes incluídos e o desenho metodológico adotado (série de casos com coleta retrospectiva de dados, não controlado e não randomizado) não permitiram conclusões definitivas sobre a eficácia e os possíveis efeitos colaterais do ibuprofeno administrado por via enteral, não havendo, no presente momento, a indicação do uso rotineiro da droga em questão para tratar a persistência do canal arterial no recém-nascido pré-termo.

Referências bibliográficas

1. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. The Vermont-Oxford trials network: very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993;91:540-5.
2. Clyman, Ronald I. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:728-30.
3. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978;93:647-51.
4. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
5. 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.
6. Van Bel F, van Zoeren D, Schipper J, Guilt GL, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *J Pediatr* 1990;116:965-70.
7. Van Bel F, van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effects. *Pediatrics* 1989;84:802-7.
8. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000;47:36-42.
9. Pezzati M, Vangi V, Biagioli R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135:733-8.
10. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995;346:255.
11. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Ed* 1997;76:179-84.
12. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000;47:36-42.
13. Van Overmeire B, Smets K, Leucotere D, Van de Broek H, Weyler J, De Groote K et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-81.
14. Ortiz J, Silva CES, Ghefter CGM, Tatani SB, Gil MA, Leal SB et al. O ecocardiograma nas cardiopatias congênitas. In: Suáide C, Ortiz J, editores. O ecocardiograma no apoio à decisão clínica. 2^a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 220-4.
15. Satar M, Yapıcıoglu H, Narli N, Özbarlas N, Küçükosmanoglu O, Tutak E. Is oral indomethacin effective in treatment of preterm infants with patent ductus arteriosus? *Turk J Pediatr* 2004;46:137-41.
16. Romagnoli C, De Carolis MP, Papacci P, Polimeni V, Luciano R, Piersigilli F et al. Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:676-83.
17. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997;131:549-54.
18. Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovich M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics* 2003;112:354-8.
19. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-8.
20. Dani C, Bertini G, Reali MF, Fabris C, Vangi V, Rubatelli FF. Prophylaxis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000;89:1.369-74.
21. De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P et al. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000;159:364-8.
22. Tatlı MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2004;93:999-1001.
23. Van Overmeire B, Vanhaeghoven S, Schepens PJ, Ahlfors CE. The influence of ibuprofen-lysine on unbound bilirubin plasma levels in preterm neonates. *Pediatr Res* 2004;55:474A.
24. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003481.