

LEILA SIMONE FOERSTER

**FUNÇÃO PULMONAR E ÍNDICE DE OXIGENAÇÃO DE RECÉM-  
NASCIDO PRÉ-TERMO SUBMETIDO À INALAÇÃO  
ENDOTRAQUEAL DE BECLOMETASONA E FUROSEMIDA**

CAMPO GRANDE

2009

LEILA SIMONE FOERSTER

**FUNÇÃO PULMONAR E ÍNDICE DE OXIGENAÇÃO DE RECÉM-  
NASCIDO PRÉ-TERMO SUBMETIDO À INALAÇÃO  
ENDOTRAQUEAL DE BECLOMETASONA E FUROSEMIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Durval Batista  
Palhares

CAMPO GRANDE  
2009

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

LEILA SIMONE FOERSTER

### **FUNÇÃO PULMONAR E ÍNDICE DE OXIGENAÇÃO DE RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO SUBMETIDO À INALAÇÃO ENDOTRAQUEAL DE BECLOMETASONA E FUROSEMIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Durval Batista Palhares

Resultado \_\_\_\_\_

Campo Grande (MS), \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

#### **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Durval Batista Palhares – Professor Titular da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Presidente

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Carmem Martimbiaco – Professora Adjunta da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Membro

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Márcia Midori Shinzato – Diretora da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados – Membro

Prof<sup>a</sup>. Ivone Maia Brustoloni – Professora Adjunta da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Suplente

**Ao meu Deus todo poderoso,  
pela presença constante em minha vida.**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Programa de Pós-graduação Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste, através de seus professores e funcionários, que possibilitaram a realização de um grande sonho, e concretização de um grande projeto.

Ao meu Querido orientador Prof. Dr. Durval Batista Palhares, por ter acreditado em mim, com seu apoio e incentivo.

À equipe de enfermagem da UTI neonatal, pela ajuda preciosa durante o processo de coleta dos dados.

Aos residentes e equipe médica da UTI neonatal pela ajuda fundamental na prescrição das medicações estudadas.

Aos acadêmicos do curso de Fisioterapia da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB) pela significativa colaboração durante a coleta dos dados.

Aos componentes da minha banca de qualificação, pela disponibilidade, carinho e considerações, fundamentais no processo final deste trabalho.

Aos meus filhos Vitor e Julia, pois sem conseguirem dimensionar a importância deste trabalho, aceitaram minha ausência e me fortaleceram com muito amor e carinho.

Ao meu grande amor, Adalberto Merey Vilhalba, por sua paciência, e apoio em todos os momentos.

À amiga Karla de Toledo Cândido, pelo carinho, paciência e disponibilidade. Ajuda fundamental na fase final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza, pela disponibilidade e ajuda preciosa na análise estatística.

À Dr<sup>a</sup> Carmem Martimbiaco, pelo seu incentivo e colaboração durante a realização deste projeto.

A Dr<sup>a</sup> Márcia Midori Shinzato pela disponibilidade em participar da avaliação deste trabalho.

Às amigas Mara Lisiane de Moraes dos Santos e Laís Alves de Souza, pela amizade e incentivo.

A amiga Elis Regina por seu apoio e incentivo sempre

Ao amigo Leonardo Capello Filho, pela amizade e disponibilidade em me substituir quando necessário.

**E em especial...**

Aos meus pequenos pacientes e seus familiares,  
por terem participado da construção  
deste saber.

**Meu muito obrigado!**

Fica decretado que, a partir deste instante,  
haverá girassóis em todas as janelas,  
que os girassóis terão direito  
a abrir-se dentro da sombra;  
e que as janelas devem permanecer, o dia inteiro,  
abertas para o verde onde cresce a esperança.

Os Estatutos do Homem,  
Art. III, Tiago de Melo

## RESUMO

Foerster, LS. **Função pulmonar e índice de oxigenação de recém-nascidos pré-termo submetidos à inalação endotraqueal de beclometasona e furosemida**. Campo Grande, 2009. p. 68 [Dissertação – Programa e Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

O objetivo deste estudo foi avaliar a função pulmonar e índice de Oxigenação de recém-nascidos pré-termo submetidos á inalação endotraqueal de beclometasona e furosemida. Foram avaliados 30 recém-nascidos pré-termo (Rn) com idade gestacional  $\leq 36$  semanas, peso adequado ou não, submetidos a ventilação mecânica convencional (IMV) por pelo menos 12 horas. Os Rn foram randomicamente subdivididos em três grupos, sendo 10 alocados no grupo beclometasona (GB), 10 no grupo furosemida (GF) e 10 no grupo controle (GC). Três inalações seqüenciais com as respectivas medicações foram realizadas, com intervalo de três horas entre as mesmas. Após aspiração endotraqueal, a mensuração das variáveis respiratórias, complacência dinâmica, resistência de vias aéreas e índice de oxigenação foi realizada em dois momentos, antes do início das inalações e duas horas após a última inalação, através do pneumotacógrafo. Foram colhidas amostras de sangue para análise dos gases sanguíneos. O cálculo estatístico foi realizado por meio do teste t-student pareado ( $\alpha=5\%$ ). A variável respiratória complacência dinâmica não apresentou diferença estatística significativa entre os momentos antes e após as medicações ( $p=0,18$ ), assim como o índice de oxigenação com ( $p=0,47$ ). A resistência de vias aéreas demonstrou uma diminuição no grupo beclometasona entre os momentos antes e após a intervenção ( $p=0,03$ ). Diante destes resultados não podemos afirmar que a beclometasona e a furosemida inalatória exercem influência significativa na função pulmonar e oxigenação dos recém-nascidos estudados. Sugerimos cautela na implementação dessa prática no tratamento de recém-nascidos prematuros, até que evidências científicas contundentes sejam disponibilizadas.

Palavras-chaves: recém-nascido, prematuro, beclometasona, furosemida, mecânica respiratória.

## ABSTRACT

Foerster, LS. **Pulmonary function and oxygenation index of preterm infants undertaking endotracheal inhalation therapy with beclomethasone and furosemide.** Campo Grande, 2009. [Dissertation – Program and Post Graduation in Health and Development in the Mid-West Region, Federal University of Mato Grosso do Sul].

The aim of this study was to evaluate the pulmonary function and the oxygenation index of preterm infants undertaking endotracheal inhalation therapy with beclomethasone and furosemide. 30 newborn infants were evaluated,  $\leq 36$  week-gestation, inadequate weight or not, undertaking conventional mechanic ventilation (CMV) for at least 12 hours. The infants were randomly subdivided in three groups, 10 of them being put in the group beclomethasone (BG), 10 in the group furosemid (GF) and 10 in the control group. Three sequential inhalations with the respective drugs were made, with a three-hour break between them. After endotracheal aspiration, we measured the respiratory variables, dynamic complacency, respiratory tract resistance and oxygenation index twice, before the beginning of the inhalations and two hours after the last inhalation, using a pneumotacography. Blood samples were taken to analyze the blood gases. The statistic analysis was made using a paired student's t-test ( $\alpha=5\%$ ). The respiratory variable for dynamic complacency did not show significant statistic difference before and after the drug use ( $p=0,18$ ), and neither did the oxygenation level with ( $p=0,47$ ). The respiratory tract resistance showed a decrease in the group beclomethasone in the periods before and after the intervention ( $p=0,03$ ). Because of these results, we cannot conclude that the inhaled beclomethasone and furosemide had significant influence in the pulmonary function and oxygenation index of the studied infants. We suggest caution in the use of this treatment in preterm infants, until decisive scientific evidence is available.

Key words: new-born, preterm infant, beclomethasone, furosemid, respiratory mechanics.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Patologias relacionadas à prematuridade, visualizadas na amostra estudada, Campo Grande – 2008	41
Tabela 2-	Resultados referentes à complacência pulmonar, à resistência das vias aéreas e ao índice de oxigenação (valores brutos e ganho), observados antes e após o tratamento, para cada um dos grupos experimentais, Campo Grande – 2008	42

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Índice de oxigenação de acordo com a gravidade da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR)	25
Figura 2 -	Pneumotacógrafo, monitor gráfico marca Newport Navigator GM-250 <sup>®</sup>	35
Figura 3 -	Transdutor de fluxo Varfley BICORE <sup>®</sup> , modelo neonatal	36
Figura 4 -	Transdutor de fluxo Varfley BICORE <sup>®</sup> , modelo neonatal acoplado a cânula endotraqueal	36
Figura 5 -	Radiometer Copenhagen –ABL 5 <sup>®</sup>	37
Figura 6 –	Gráfico ilustrando a resistência média das vias aéreas, antes e após o tratamento, entre os grupos experimentais (controle, furosemida e beclometasona), Campo Grande - 2008	43

## LISTAS DE ABREVIATURAS

Cdyn	Complacência Pulmonar Dinâmica
CRF	Capacidade Residual Funcional
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DNPM	Desenvolvimento Neuro- psicomotor
EUA	Estados Unidos da América
FEV <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
FiO <sub>2</sub>	Fração Inspirada de Oxigênio
GB	Grupo Beclometasona
GC	Grupo Controle
GF	Grupo Furosemida
HU	Hospital Universitário
IG	Idade Gestacional
IMV	Ventilação Mandatória Intermitente
IO	Índice de Oxigenação
MAP	Pressão média de vias aéreas
MOR	Movimento Rápido dos Olhos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEEP	Pressão Expiratória Positiva Final
PFE	Fluxo Expiratório
Pinp	Pressão inspiratória
Rawm	Resistência de vias aéreas
Rn	Recém-nascido
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso
RNPT	Recém-nascido Pré-termo
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
PVC	Poli Cloreto de Vinila
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

UTI

Unidade de Terapia Intensiva

## LISTA DE SÍMBOLOS

Cm	Centímetro
Kg	Quilograma
G	Gramma
N	Tamanho da amostra
%	Percentual
L	Litro
H <sub>2</sub> O	Água
Seg	Segundos
ml	Mililitros
Mcg	Micrograma
M	Micrômetro

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	16
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	19
<b>2.1 Neonatologia</b>	19
<b>2.2 Recém-nascido e Prematuridade</b>	20
<b>2.3 Ventilação Mecânica</b>	21
<b>2.4 Monitorização respiratória</b>	22
<b>2.5 Mecânica respiratória do recém-nascido</b>	23
<u>2.5.1 Complacência pulmonar</u>	23
<u>2.5.2 Resistência de vias aéreas</u>	24
<u>2.5.3 Índice de oxigenação</u>	25
<b>2.6 Fármacos</b>	26
<u>2.6.1 Corticosteróides – beclometasona</u>	26
<u>2.6.2 Diuréticos – furosemida</u>	29
<b>3 OBJETIVOS</b>	31
<b>3.1 Objetivo geral</b>	31
<b>3.2 Objetivos específicos</b>	31
<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODO</b>	32
<b>4.1 Casuística</b>	32
<u>4.1.1 População</u>	32
<b>4.2 Métodos</b>	33
<u>4.2.1 Coleta de dados em instrumento pré-elaborado</u>	33
<u>4.2.2 Subdivisão dos grupos</u>	34
<u>4.2.3 Aspiração das vias aéreas</u>	34
<u>4.2.4 Avaliação da função pulmonar</u>	34
<u>4.2.5 Análise dos gases sanguíneos</u>	36
<u>4.2.6 Inalação</u>	37
<u>4.2.7 Saturação de oxigênio e frequência cardíaca</u>	37
<u>4.2.8 Determinação do Índice de oxigenação</u>	38
<b>4.3 Análise dos resultados</b>	38

<b>5 RESULTADOS</b>	40
<b>6 DISCUSSÃO</b>	44
<b>7 CONCLUSÕES</b>	56
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	57
<b>APÊNDICE A</b>	65
<b>APÊNDICE B</b>	66
<b>APÊNDICE C</b>	67
<b>APÊNDICE D</b>	68
<b>ANEXO</b>	69

## 1. INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico e científico ocorrido no século XX proporcionou o fortalecimento da Perinatologia. Essa evolução apoiou-se na realização de pesquisas científicas, que contribuíram para um crescimento e aprofundamento do conhecimento referente aos diferentes processos fisiológicos e patológicos peculiares a esse período. A maior familiaridade com os mecanismos fisiopatológicos envolvidos permitiu o desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e novos recursos terapêuticos, que muito têm contribuído para a melhoria da atenção perinatal.

Todas essas mudanças refletiram em maiores taxas de sobrevivência de recém-nascidos pré-termo (RNPT), cada vez mais imaturos e de menores pesos de nascimento, levando as Unidades Neonatais que atingiram esses objetivos a introduzir normas e rotinas direcionadas à obtenção de melhores padrões de evolução em longo prazo desses RNPT. Uma nova abordagem assistencial e terapêutica se fez necessário para que os desafios pudessem ser vencidos, assim como estudos científicos a respeito dos efeitos das drogas utilizadas no tratamento medicamentoso em neonatos, quanto a dose adequada e melhor forma de administração visando minimizar os efeitos colaterais indesejáveis.

Algumas medicações vem sendo utilizadas por via inalatória, devido à diminuição dos efeitos colaterais, quando comparados à forma sistêmica, como o corticosteróide beclometasona e o diurético de alça furosemida. Apesar de amplamente utilizado há algum tempo em neonatos, a literatura consultada não demonstrou estudos conclusivos quanto à forma mais apropriada de administração, dificultando o uso seguro e uma terapêutica adequada.

A assistência ventilatória e a monitorização respiratória também sofreram modificações e se fizeram imprescindíveis, uma vez que, a maioria dos RNPT permanece longos períodos em ventilação mecânica, necessitando de monitorização contínua a beira do leito. A evolução neste campo foi de extrema relevância para aumentar os índices de sobrevivência destes recém-nascidos de extremo baixo peso, pois permitiu que os profissionais que assistem estes bebês conseguissem dimensionar com mais precisão e com um número maior de informações, as particularidades das patologias que acometem o sistema respiratório, norteando condutas para se garantir uma terapêutica adequada, na tentativa de oferecer um suporte ventilatório o mais próximo do fisiológico, condizente com a idade gestacional e condições fisiológicas de cada um.

O pneumotacógrafo é um dos equipamentos que podem ser utilizados na monitorização não invasiva da mecânica respiratória a beira do leito em neonatologia, principalmente nas Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal (UTI) que não dispõem de ventiladores mecânicos modernos. A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) dispõe deste equipamento, o qual vem sendo utilizado freqüentemente para a monitorização da mecânica respiratória. A complacência e a resistência de vias aéreas são variáveis respiratórias preponderantes do sistema respiratório. A complacência é a relação entre uma dada alteração em volume e a pressão necessária para produzir essa alteração, portanto, podemos dizer que esta variável reflete a facilidade com que os pulmões se expandem. A resistência de vias aéreas pode ser definida como a capacidade do sistema condutor de gás e dos tecidos em resistir ao fluxo aéreo e é expressa pela alteração de pressão para uma alteração de fluxo.

Assim, como o crescimento da neonatologia quanto sub-especialidade médica, a UTI neonatal do HU da UFMS criada em 1986, também sofreu transformações importantes no decorrer destes anos, em meio às inúmeras dificuldades que os profissionais atuantes desta unidade encontravam para desenvolver seus trabalhos e, possibilitar aos seus pequenos pacientes um tratamento adequado, visando a uma melhora progressiva e conseqüentemente, objetivando de forma especial à sobrevivência destes, que representava estímulos para se buscar as melhorias e conhecimentos mais profundos deste contexto. Foi dessa forma que os avanços foram acontecendo e hoje, esta UTI neonatal é vista como referência em cuidados intensivos.

Atualmente, a UTI neonatal do HU da UFMS conta uma equipe multidisciplinar especializada, todos trabalhando em parceria, objetivando não somente o aumento da sobrevida destes pacientes, mas a um melhor desenvolvimento neuro-psicomotor, diminuindo assim a morbidade e repercussões tardias decorrentes da prematuridade. Estes avanços aconteceram devido às melhorias de espaço físico, aquisição de novos equipamentos e investimentos em pesquisas científicas, que proporcionou um conhecimento abrangente a respeito das diversas situações e condições clínicas que os pacientes apresentavam.

Em 1998, a Vigilância Sanitária publicou a Portaria número 2.918, a qual regulariza o funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva, inclusive neonatal, e inclui o fisioterapeuta, como um dos integrantes da equipe básica que atende as necessidades de pacientes em tratamento intensivo<sup>1</sup>. Portanto, a fisioterapia a cada dia encontra-se mais integrada às unidades de terapia intensiva neonatal atuando não só na manutenção das vias aéreas com manobras específicas, como também participando integralmente das atividades

interdisciplinares, visando a um melhor desempenho global do RNPT, estimulando a auto – organização sensório motora, o seu desenvolvimento neuro-psicomotor (DNPM)<sup>2</sup>. Daí o interesse da fisioterapia em desenvolver uma pesquisa científica que não abrange conhecimentos específicos de fisioterapia, uma vez que os conhecimentos conseguidos através desta pesquisa, não se limitam a classe médica, mas abrange a todos os profissionais que se fazem necessários em uma equipe multidisciplinar, e juntos lutam para garantir a sobrevivência destes pequenos pacientes.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Neonatologia

A neonatologia é uma sub-especialidade médica, criada em 1960 por Alexander Shafferr, e significa o conhecimento do recém nascido humano. Historicamente, após a Segunda Guerra Mundial os estudos foram concentrados na fisiologia e fisiopatologia dos recém – nascidos, através de avanços eletrônicos, procedimentos não invasivos e advento da antibioticoterapia, permitindo assim um desenvolvimento marcante nessa área, como o aumento nos índices de sobrevivência de recém-nascidos de alto risco que vem desafiando a assistência neonatal<sup>3,4</sup>.

No Brasil há consistente tendência de redução da mortalidade infantil em todas as regiões brasileiras, o que reflete a melhoria nas condições de vida, o declínio da fecundidade e o efeito de intervenções públicas nas áreas de saúde, saneamento e educação da mãe, entre outros aspectos<sup>4</sup>. Em 1985, um dos desafios dos profissionais que prestavam assistência nas unidades de terapia intensiva neonatal, era garantir a vida a recém-nascidos prematuros com peso aproximado de 1500g<sup>5</sup>. Registros atuais revelam que a sobrevida aumentou, e que 80% dos bebês de extremo baixo peso, na faixa de 750 a 1000g sobrevivem nos países desenvolvidos, devido ao avanço da tecnologia e de novos conhecimentos e estratégias terapêuticas, como o uso de corticosteróides pré-natal, administração de surfactante exógeno e avanços na ventilação mecânica<sup>6-8</sup>.

Apesar dos números evidenciarem uma significativa queda nos índices de mortalidade infantil, na região Nordeste as estatísticas apontam números ainda elevados. A mortalidade neonatal tardia apresentou um grande declínio importante no período de 1991 a 2000, nesta região, por estar relacionada a causas endógenas e à qualidade do atendimento médico, sua diminuição vem ocorrendo em ritmo menos acentuado que a mortalidade pós-neonatal, a qual também expressa números menores embora persistam marcantes diferenças entre as regiões do país. Quanto à mortalidade neonatal precoce, os dados levantados em 1991 e 2004 evidenciaram uma ligeira redução, no entanto, houve uma variação de região para região, sendo mais expressivo no Norte e Nordeste<sup>4</sup>.

A redução das taxas decorre da associação de vários fatores, como o aumento da cobertura de saneamento básico, a melhoria do nível educacional das mulheres e o maior acesso a ações de proteção da saúde infantil<sup>8,9</sup>.

As principais causas detectadas de mortalidade neonatal no Brasil, são as condições perinatais, gestação na adolescência, baixo peso ao nascimento, prematuridade e as infecções respiratórias. Enquanto nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos (EUA), a principal causa de mortalidade neonatal se deve às malformações congênitas<sup>6-9</sup>.

Segundo a Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul, até o ano de 2000 as mortes infantis ocorreram principalmente em menores de sete dias de vida e por afecções originadas no período perinatal<sup>10</sup>. A diminuição da incidência de baixo peso ao nascer tem sido uma meta perseguida há muitos anos nos programas de assistência materno-infantil, visto que, essa redução seguramente influenciará na diminuição da mortalidade perinatal e da própria mortalidade<sup>8,9</sup>.

## **2.2 Recém-nascido e Prematuridade**

O conhecimento das características dos Rn atendidos nas unidades neonatais é de grande importância para se elaborar estatísticas de morbidade e mortalidade, estabelecendo estratégias de atenção à saúde materno-infantil e trazendo informações para o planejamento de políticas de saúde e regionalização do atendimento perinatal. O recém-nascido á termo pode ser definido como aquele que nasce com 37 a 41 semanas e seis dias de idade gestacional (IG), e Rn pré-termo é aquele com IG inferior a 37 semanas, sendo esta a principal população atendida nas unidades neonatais. Baixo peso ao nascer refere-se àqueles Rn com peso inferior a 2.500g, e recém-nascido de muito baixo peso (RNMBP) é aquele que nasce com peso menor que 1500g e idade gestacional menor que 32 semanas. Idade gestacional é a duração da gestação expressa em dias ou semanas completas<sup>6,11,12</sup>.

O período perinatal inicia-se com vinte e duas semanas completas de gestação, é o período em que o peso de nascimento é normalmente 500g e termina com sete dias completos após o nascimento, já o período neonatal, começa no momento em que a criança nasce e termina após ter completado 28 dias de nascido<sup>6,12,13</sup>.

Hoje a realidade das UTIs Neonatais é a permanência de recém-nascidos cada vez mais prematuros e conseqüentemente com peso menor, no entanto, a sobrevivência destes pequenos bebês tem aumentado nos últimos anos devido a cuidados intensivos adequados realizados por profissionais capacitados, avanços conseguidos na ventilação mecânica e monitorização respiratória<sup>11-13</sup>.

Os RNPT que permanecem longos períodos nas UTIs neonatais têm diferentes comprometimentos em função dos problemas apresentados no período neonatal decorrentes

da prematuridade e problemas associados, como a displasia broncopulmonar, devido a imaturidade pulmonar e elevados níveis de parâmetros ventilatório, a síndrome do desconforto respiratório, a permanência hospitalar prolongada, bem como as seqüelas neurológicas que podem comprometer o desenvolvimento físico e intelectual<sup>14</sup>.

Durante as últimas décadas, a síndrome do desconforto respiratório (SDR), tem despertado grande interesse pelos profissionais que assistem aos recém-nascidos prematuros já que está diretamente relacionada à baixa idade gestacional. O recém-nascido, diferente do adulto e do paciente pediátrico, possui características fisiológicas e anatômicas próprias que salientam sua fragilidade sistêmica<sup>6,11,12</sup>:

- imaturidade do sistema nervoso central, limitando o controle dos centros reguladores da respiração, favorecendo a ocorrência de apnéias;
- dificuldade em manter os volumes pulmonares adequados devido às alterações de complacência pulmonar e da caixa torácica.
- diâmetro reduzido das vias aéreas com conseqüente aumento da resistência e maior necessidade de pressões elevadas produzir um fluxo de gás
- baixa produção de surfactante, favorecendo a ocorrência de atelectasia e conseqüentes alterações na relação ventilação-perfusão pulmonar.
- déficit de tônus muscular dos músculos intercostais, levando a instabilidade da caixa torácica.

### **2.3 Ventilação Mecânica**

A ventilação pulmonar mecânica pode ser definida como o movimento de gás para dentro e para fora dos pulmões promovido por uma fonte externa conectada ao paciente. Os objetivos principais são corrigir a hipoxemia e a hipercapnia, diminuir o trabalho respiratório, reexpandir, evitar o aparecimento de áreas de atelectasia pulmonar<sup>6,11,12,15</sup>.

Deste modo, um dos grandes desafios dos profissionais que ventilam estes recém-nascidos prematuros é atingir os objetivos da ventilação mecânica, sem que ocorra a hiperdistensão alveolar, a redução da perfusão pulmonar e débito cardíaco, a síndrome de escape de ar, a doença pulmonar crônica e a retinopatia da prematuridade<sup>6,11-13</sup>.

Diante dos problemas respiratórios que os recém-nascidos prematuros enfrentam desde o seu nascimento, a ventilação pulmonar mecânica tem papel fundamental neste contexto, uma vez que a maioria destes bebês prematuros necessita de assistência ventilatória por algum período. Foi a partir dos anos 70 o início da era moderna da assistência ventilatória

neonatal, com o surgimento de técnicas ventilatórias e de aparelhos planejados especialmente para o recém-nascido, com respiradores limitados à pressão, ciclado a tempo e com fluxo contínuo. Nos anos seguintes, investiu-se na monitorização não-invasiva do paciente criticamente doente e aos respiradores microprocessados. Esses avanços possibilitaram uma melhora na assistência ventilatória neonatal, aumentando a sobrevida de pacientes criticamente doentes, principalmente dos recém-nascidos prematuros<sup>6,11</sup>.

Apesar de freqüentemente salvadora, a ventilação convencional está associada a diversas complicações, como baro/volutrauma, síndrome de escape de ar, displasia broncopulmonar, distúrbios cardiovasculares e hemorragia periintraventricular, podendo levar a hospitalizações prolongadas do paciente com custos sociais e econômicos elevados<sup>14</sup>.

Para se conseguir adequar a ventilação mecânica convencional e reduzir os problemas a ela associados, é fundamental conhecer os princípios básicos de ventilação mecânica, as principais doenças que acometem aos recém-nascidos, o funcionamento dos respiradores e a ação da ventilação mecânica na mecânica respiratória<sup>12,15</sup>.

Na tentativa de minimizar as complicações induzidas pela ventilação mecânica, surgiram a monitorização respiratória como um valioso recurso para a avaliação das propriedades mecânicas do sistema respiratório dos recém-nascidos, monitorização das trocas gasosas e do trabalho respiratório<sup>7</sup>.

## **2.4 Monitorização Respiratória**

A monitorização da mecânica respiratória consiste em medidas na mensuração de importantes variáveis respiratórias, as quais podem ser exibidas por valores numéricos ou através de sinais gráficos, possibilitando a avaliação da função pulmonar para diagnóstico e/ou evolução de doenças pulmonares, bem como para a eleição de terapêuticas adequadas. Os respiradores modernos dispõem de monitores gráficos acoplados que podem ser utilizados para monitorar a função pulmonar, já os ventiladores mais antigos não têm esse recurso, sendo necessário acoplar a ele um monitor<sup>16</sup>.

O pneumotacógrafo é um dos equipamentos que podem ser utilizados na monitorização não invasiva da mecânica respiratória a beira do leito em neonatologia. Consiste em um pequeno tubo cilíndrico dividido por uma tela fina que oferece resistência ao fluxo de gás. Ele é capaz de captar pequenas variações de fluxo e pressão por meio de um sensível transdutor, conectado entre o tubo endotraqueal e o circuito do respirador. Esses dados são transmitidos a um software que calcula e fornece parâmetros como resistência de

vias aéreas, complacência das estruturas elásticas, pico de fluxo expiratório, volume corrente e minuto inspirado e exalado, tempo inspiratório e expiratório, auto-PEEP (positive end-expiratory pressure) e escapes a redor da cânula endotraqueal<sup>17</sup>.

## **2.5 Mecânica Respiratória do Recém-nascido Pré-termo**

A mecânica respiratória do Rn é impar e vale a pena ressaltar algumas particularidades para assim facilitar a compreensão das variáveis respiratórias propostas neste estudo.

O sistema respiratório consiste de uma série de bombas e vias condutoras para transportar os gases; deste sistema fazem parte o diafragma, músculos intercostais e acessórios, a caixa torácica, vias condutoras, elementos elásticos, a interface ar-líquido e os músculos abdominais. A caixa torácica do Rn é mais complacente que a do adulto. O diâmetro ântero- posterior é maior e tem formato cilíndrico, as costelas são horizontalizadas, a musculatura intercostal é menos desenvolvida. Todos esses fatores anatômicos dificultam uma excursão maior dos músculos intercostais e acessórios de maneira que as contrações se tornam menos efetivas, predispondo a retração torácica<sup>6,11,14</sup>.

O RNPT é mais propenso à fadiga muscular, devido à baixa massa muscular e predominância das fibras musculares do tipo II, pouco resistentes à fadiga e com baixa capacidade oxidativa, além da incoordenação entre a respiração torácica e diafragmática que ocorre na fase MOR (Movimento Rápido dos Olhos) do sono, com grande gasto energético<sup>6,14</sup>. A complacência e a resistência de vias aéreas são as variáveis respiratórias preponderante do sistema respiratório, pois o fluxo, a pressão e o volume estão diretamente relacionados as características dinâmicas dos seus componentes<sup>18</sup>.

### **2.5.1 Complacência Pulmonar**

Complacência é o termo usado para descrever a relação entre uma dada alteração de volume e a diferença de pressão necessária para produzir essa alteração, ou seja, a complacência pulmonar é a propriedade de distensibilidade pulmonar e da parede torácica (expressa a variação de pressão necessária para permitir o acesso de determinado volume gasoso nos pulmões)<sup>11,19</sup>. Quando medida em condições estáticas – durante uma pausa inspiratória com fluxo zero – reflete o equilíbrio entre os componentes do parênquima pulmonar e da caixa torácica, sendo esta denominada complacência estática. Já a complacência dinâmica envolve os componentes elásticos da parede torácica, pulmões e do

circuito do ventilador, além da resistência imposta pelas vias aéreas do paciente e da cânula endotraqueal.

Em neonatologia, usualmente se utiliza a complacência dinâmica, sem necessidade de pausa inspiratória ou cânulas endotraqueais com balonete, e pode ser medida em ciclos contínuos, facilitando a monitorização da evolução das condições respiratórias do recém-nascido<sup>12</sup>. Um Rn sem patologia pulmonar tem uma complacência que varia de 3 a 6 ml/cmH<sub>2</sub>O e em prematuros com Síndrome do desconforto respiratório (SDR) atinge valores entre 0,5 a 1 ml/cmH<sub>2</sub>O<sup>6,11,20</sup>.

Com a descoberta do surfactante, uma substância lipoprotéica complexa, rica em dipalmitoil lecitina e responsável pela diminuição da tensão superficial dos alvéolos, descobriu-se que a complacência em recém – nascidos pré – termo é baixa, devido à carência desta lipoproteína. Conseqüentemente, não há estabilidade alveolar, facilitando o colapso das unidades alveolares, apresentando ainda além de baixa complacência, alveolar capacidade residual funcional (CRF) diminuída<sup>6,11</sup>.

### 2.5.2 Resistência de Vias Aéreas

As propriedades não elásticas dos pulmões estão relacionadas com a resistência ao movimento, portanto, a resistência de via aérea, é a capacidade inerente do sistema condutor de ar e tecidos para resistir ao fluxo aéreo, sendo expressa pela alteração de pressão por unidade de alteração de fluxo, contudo a resistência do tecido pulmonar corresponde a 20% da resistência total e a resistência das vias aéreas corresponde a 80%<sup>15,19</sup>.

A resistência é determinada pela velocidade do fluxo aéreo, comprimento do sistema de condução, propriedades físicas do gás respirado e diâmetro interno das vias aéreas ou tubos, portanto, os gases tem que fluir pelos brônquios para alcançarem os alvéolos, sendo que cada segmento como as vias aéreas de condução e árvore traqueobrônquica, impõe um grau de resistência nas vias aéreas. Alguns fatores podem contribuir para o aumento desta resistência, como a presença de muco nas vias aéreas, constrição da musculatura lisa dos brônquios, edema de mucosa, corpo estranho e fluxos de ar turbulentos<sup>6,11</sup>.

Essa relação pode ser descrita pela Lei de Poiseuille, em que o gradiente de pressão é proporcional ao fluxo de gás, viscosidade do gás e comprimento do tubo e inversamente proporcional a quarta potência do raio do tubo. Em um sistema de múltiplos tubos, como os pulmões humanos, a resistência depende da área total da secção transversal destes. A resistência pulmonar em recém-nascidos prematuros é ainda mais agravada pelo pequeno

volume pulmonar que esses pacientes apresentam e pelo fato de não terem as vias aéreas distais completamente desenvolvidas. Os valores da resistência pulmonar total no recém-nascido normal variam entre 20 e 40cmH<sub>2</sub>O/l/s e quando estão intubados, entre 50 a 150cmH<sub>2</sub>O/l/s<sup>21</sup>.

### 2.5.3 Índice de Oxigenação

A função respiratória também pode ser prevista por meio de monitorização hemodinâmica não – invasiva da ventilação e oxigenação monitoradas através de capnógrafos e/ou oxímetros. Vários índices clínicos tem sido propostos para quantificar a severidade inicial e auxiliar na medida da resposta terapêutica ou prognóstico de recém-nascidos, entre eles um dos mais usados é o índice de oxigenação, que tem como objetivo avaliar através de cálculos a gravidade clínica da insuficiência respiratória e conseqüentemente orientar na eleição de estratégias adotadas para um tratamento efetivo. Ele demonstra a quantidade de suporte ventilatório necessário para manter uma boa oxigenação<sup>21</sup>. Conforme a literatura, um índice de Oxigenação de 2,5 a 4,0 em 3 de 5 gasometrias teria um valor preditivo de mortalidade entre 50% a 80%, podendo ainda ser utilizado para classificar a gravidade da SDR, conforme (figura 1)<sup>22</sup>.

Gravidade	IO
SDR leve	≤ 10
SDR moderada	≥10 ≥ 25
SDR grave	≥25

Figura 1: Índice de oxigenação de acordo com a gravidade da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR)

O Índice de Oxigenação, assim como as medidas de complacência e resistência de vias aéreas, é uma medida muito utilizada em estudos prospectivos de intervenção para a verificação de repercussões conseguidas com a aplicação de terapêuticas utilizadas em neonatologia<sup>23</sup>.

## 2.6 Fármacos

A complexidade e amplitude dos problemas enfrentados pelos profissionais que assistem a esta nova população de recém-nascido de extremo baixo peso tornaram-se um grande desafio a todos os profissionais que atuam nesta área. Os avanços até hoje conseguidos não aconteceram somente devido a um suporte de vida mais adequado ou melhorias de espaço físico e equipamentos, mas como consequência de diversos estudos que proporcionaram um crescimento científico maior a respeito das diversas situações e condições clínicas que os pacientes apresentam. A adequada manipulação farmacológica das patologias que acometem o recém-nascido prematuro requer um amplo e minucioso conhecimento fisiopatológico envolvido na gênese e perpetuação das doenças, suas manifestações clínicas, bem como o conhecimento das características dos fármacos utilizados<sup>11,24</sup>.

Aliado às formas tradicionais de administração de drogas, oral e parenteral, o novo conceito de tratamento tópico em doenças respiratórias representa um avanço considerável, permitindo a maximização dos efeitos terapêuticos, ativando diretamente nas vias aéreas e praticamente sem efeitos colaterais sistêmicos. A terapia inalatória tem sido empregada desde os primórdios da Medicina de maneira empírica. A eficácia da terapêutica respiratória tópica inalatória dependerá fundamentalmente do tamanho das partículas, líquidas ou sólidas, que dispersam em meio gasoso e irão atingir a superfície respiratória. As partículas maiores, com diâmetro superior a  $5\mu\text{m}$ , ficarão retidas nas vias aéreas superiores, enquanto as menores partículas, com diâmetro inferior a  $2\mu\text{m}$ , irão permanecer em suspensão no gás e deixarão as vias aéreas no ar expirado. O tamanho ideal das partículas situa-se na faixa de 2 a  $5\mu\text{m}$ <sup>24,25</sup>.

A beclometasona e a furosemida são medicamentos que vêm sendo estudados, no intuito de quantificar os reais benefícios e efeitos deletérios conseguidos com a administração destas drogas na forma sistêmica e inalatória.

### 2.6.1 Corticosteróides - beclometasona

Os Corticosteróides, também denominados Glicocorticóides ou Esteróides, são hormônios produzidos pelo córtex da supra-renal. A glândula adrenal é formada por duas unidades funcionais: a medula e o córtex. Histologicamente o córtex adrenal é subdividido em três zonas: glomerulosa, fasciculada e reticular, que produzem três classes de hormônios: mineralocorticóides, glicocorticóides e andrógenos. A zona fasciculada é responsável pela síntese dos glicocorticóides, esses hormônios afetam quase todos os órgãos do corpo e são

extremamente importantes na manutenção da homeostasia quando secretados em quantidades normais, pois a excreção inadequada ou excessiva pode resultar em alguns tipos de doenças. São os mais eficazes antiinflamatórios disponíveis, superando os não-esteróides, por promoverem melhora sistemática de várias manifestações clínicas, sem afetar a evolução da doença de base<sup>24,25</sup>.

O mecanismo de ação dos glicocorticóides atua a nível celular ligando-se aos receptores dos glicocorticóides no tecido-alvo. As drogas são lipossolúveis e difundem-se facilmente através das membranas das células-alvo. Uma vez dentro da célula, liga-se a receptores no citoplasma intracelular. O complexo droga-receptor desloca-se para o núcleo celular, onde interage com o DNA para estimular ou suprimir a transcrição genética. Este grupo de medicamentos aumenta ou reduz a transcrição de muitos genes para alterar a síntese de proteínas que controlam seus muitos efeitos fisiológicos. Em geral, os glicocorticóides têm múltiplos mecanismos de ação e efeitos, incluindo a inibição do metabolismo do ácido araquidônico, uma vez que reduz a formação de prostaglandinas e leucotrienos inflamatórios, preservando as membranas lisossômicas e inibindo a liberação de histamina, bradicinina, enzimas e outras substâncias, evitando assim, o processo inflamatório. Conseqüentemente, diminui a permeabilidade da membrana capilar prevenindo o extravasamento de líquido e formação de edema da área lesada<sup>24-26</sup>.

Outra ação importante dos glicocorticóides é a inibição de citocinas e fator de necrose tumoral, prevenindo também o processo inflamatório e inibindo a capacidade das células fagocíticas de deixarem a corrente sanguínea e passarem para o tecido lesado ou inflamado, conseqüentemente permite que a capacidade das células linfocíticas aumente em número e em suas funções<sup>26</sup>.

A administração sistêmica dos glicocorticóides começou a ser empregada no tratamento da Asma Brônquica há mais de 40 anos e embora essa forma de administração tenha demonstrado muitos efeitos benéficos, sua utilidade era balanceada por uma gama de efeitos colaterais indesejáveis<sup>24,25</sup>. Por não promover o relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas, os corticosteróides tem pouco efeito na broncoconstrição aguda, sendo que sua principal ação está intimamente ligada em promover a inibição do processo inflamatório presente nas vias aéreas, devido à modulação da produção de citocinas e quimiocinas; a inibição da síntese de eicosanóides; a inibição acentuada de basófilos, eosinófilos e outros leucócitos no tecido pulmonar, além da redução da permeabilidade vascular<sup>26,27</sup>.

Os efeitos colaterais dos corticóides administrados por via sistêmica estão relacionados com o tipo de preparação, horário, dose, duração, via e esquema de

administração, idade e sexo, doença de base, associação com medicamentos que interferem na sua ação e o perfil individual de sensibilidade, podendo ocorrer imunossupressão, exacerbação de infecções e supressão do eixo adrenocortical, especialmente observados após a administração oral. A maioria destes efeitos colaterais pode ser evitada com a aplicação de doses menores e aplicação tópica. Os efeitos adversos de uma mesma dose de corticóides são heterogêneos entre diferentes pacientes, provavelmente devido a cinética, a diferentes concentrações plasmáticas das proteínas transportadoras desses medicamentos e a alteração da depuração<sup>24-27</sup>.

Na tentativa de minimizar os efeitos colaterais evidenciados com a administração sistêmica, surgiu na década de 1970, o uso dos corticosteróides inalatórios e pode ser visto como um grande progresso dentro da medicina. Estes fármacos mantinham grande parte da notável eficácia terapêutica conseguida com a administração por via sistêmica, no entanto, produziam menos efeitos colaterais quando administrados de forma inalatória<sup>28</sup>. Atualmente, os corticosteróides inaláveis estão sendo cada vez mais utilizados como droga de primeira linha para muitas doenças que acomete o sistema respiratório. Em recém-nascidos, tem demonstrado benefícios nos pulmões, sem demonstrar efeitos colaterais tão graves, podendo diminuir a necessidade de oxigênio em pré-termo de alto risco, que estão desenvolvendo doença pulmonar crônica<sup>29</sup>.

Embora exista muito entusiasmo em torno dos glicocorticóides inalados, os efeitos benéficos, adversos e a forma de administração ainda são preocupantes, persistindo a dúvida se os corticosteróides inaláveis por tempo prolongado podem apresentar os mesmos efeitos colaterais que o uso sistêmico. Também, não está estabelecido se sua retirada súbita provoca supressão do eixo hipotálamo-hipófise adrenal, com cessação da produção do hormônio corticóide e involução da glândula adrenal, podendo levar a alteração no crescimento<sup>29,30</sup>.

Existem estudos mostrando que, no primeiro ano de uso, o corticóide inalatório, principalmente a beclometasona pode diminuir o crescimento em 1,1cm, mas as alturas finais são semelhantes no final do período de acompanhamento (quatro a seis anos)<sup>31</sup>.

A beclometasona é um glicocorticóide potente e tem fraco efeito mineralocorticóide, é de atividade tópica, com formulação de grânulos que dissolvem a um pH > 5,5. A afinidade da beclometasona aos receptores específicos, que reflete a potência intrínseca da droga, é cerca de 200 vezes aquela do cortisol e 15 vezes aquela da prednisolona. Tem se mostrado eficaz quando utilizada de forma inalada em pacientes asmáticos em comparação com placebo, desta forma, o efeito terapêutico das doses convencionais de beclometasona inalada pode ser amplamente explicado por sua ação direta no trato respiratório<sup>27</sup>.

Os corticóides podem ser utilizados no pré-natal e tem sido apontado como redutor da incidência e severidade da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) como também na mortalidade neonatal como um todo, portanto, toda gestante com idade gestacional (IG) menor que 34 semanas que estiver desencadeando o trabalho de parto, ou que haja necessidade de interrupção programada da gravidez, deve receber corticóide, a saber, a beclometasona 12mg intramuscular pelo menos 24 horas antes do parto e quando possível postergar o parto para 48 horas para depois receber outra dose de 12mg, exceto em caso de contra-indicação formal<sup>24,25,31</sup>.

### 2.6.2 Diuréticos – Furosemida

Os diuréticos são drogas que promovem a excreção renal de água, sódio e outros eletrólitos, aumentando a formação de urina e o débito urinário. São importantes agentes terapêuticos amplamente utilizados no tratamento de distúrbios edematosos. Os diuréticos de alça inibem a reabsorção de sódio e cloro no ramo ascendente da alça de Henle, onde ocorre a reabsorção da maior parte do sódio filtrado, devido á grande capacidade de absorção de cloreto de sódio desse segmento e ao fato da diurese não ser limitada pelo desenvolvimento de acidose, como no caso dos inibidores da anidrase carbônica, essas drogas constituem os mais eficazes agentes diuréticos disponíveis. Os diuréticos de alça são absorvidos rapidamente e eliminados por secreção tubular, bem como por filtração glomerular, a duração do efeito da furosemida intravenosa é de 2 a 3 horas, sendo que a meia vida depende da função renal<sup>24-26</sup>.

A furosemida faz parte deste grupo de medicamentos sendo freqüentemente usada nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal, em recém – nascidos com doença cardíaca congênita, oligúria associada à asfixia neonatal, displasia broncopulmonar, síndrome do desconforto respiratório e ocasionalmente por edema idiopático. A literatura disponível tem demonstrado uma melhora na função pulmonar após a administração de diuréticos sistêmicos em crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade, este modo de administração está associado a um desequilíbrio de eletrólitos e fluidos, principalmente em crianças pré – termo<sup>31</sup>.

A furosemida é o diurético mais usado em neonatologia, para melhora da complacência pulmonar dinâmica em recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório ou com displasia broncopulmonar. Pode ser usado de forma inalatória no tubo endotraqueal em recém – nascidos pré – termo com broncodisplasia pulmonar na dose de 1mg/kg/dose<sup>32</sup>.

Este diurético usado por via intravenosa ou inalada está sendo usado como uma medicação antiasmática, tanto em adultos como em crianças, e foi descoberto como um potente inibidor da broncoconstrição. Uma das diferenças significantes quanto a estes dois meios de administração é que a forma intravenosa está associada ao desequilíbrio de eletrólitos e fluidos, principalmente em crianças pré-termo, desvantagem esta, que não aparece na forma inalada. A diurese induzida pelo furosemida administrado por via sistêmica resulta em hipocalcemia, deficiência de cloreto, hipercalciúria, podendo levar a nefrocalcinose e raquitismo<sup>33</sup>.

De acordo com Carrero e Hernandez<sup>34</sup> a furosemida inalatória vem sendo utilizada em pacientes asmáticos e tem demonstrado resultados contraditórios. O mecanismo de ação da furosemida na asma brônquica ainda é desconhecido e multifatorial, no entanto, pode-se observar que sua ação altera o nível das células epiteliais, inflamatórias e neurológicas vias colinérgicas e árvore respiratória. Por outro lado, há a possibilidade de que os efeitos da furosemida, estimulam a produção de prostaglandinas broncoprotetoras como as prostaglandina E<sub>2</sub>, e acredita-se ainda, que o efeito broncoprotetor da furosemida em pacientes asmáticos, é dependente da dose e principalmente pela inibição da liberação de mediadores inflamatórios<sup>34</sup>.

Soloperto et al.<sup>35</sup> já mencionavam em 1991, que a furosemida inalada tem efeito antiinflamatório dos mediadores liberados pelos mastócitos e neutrófilos quimiotáticos após estímulos fisiológicos, com queda na produção de histamina e leucotrieno B<sub>4</sub> a partir do tecido pulmonar previamente sensibilizada e estimulada por antígenos que reduz a liberação de macrófagos alveolares e células epiteliais do trato respiratório.

Lundergan et al.<sup>36</sup> relatam que a furosemida também tem efeito na vasodilatação pulmonar mediada por prostaglandinas ao nível da vasculatura renal e da vasculatura pulmonar. Existem suposições sobre a vasodilatação induzida pela furosemida, acreditando que ela possa acelerar o processo de eliminação local de mediadores broncoconstrictores.

Apesar da existência de vários estudos sobre os potenciais mecanismos de ação da furosemida sobre as vias aéreas, não há dados significativos para aceitar ou rejeitar qualquer hipótese sobre este assunto, devido à falta de dados conclusivos a esse respeito<sup>37</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a função pulmonar e Índice de Oxigenação de recém-nascidos pré-termo submetidos á inalação endotraqueal de Beclometasona e Furosemida.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Avaliar a ação do glicocorticóide, beclometasona administrada por via inalatória nas variáveis respiratórias: complacência dinâmica, resistência média das vias aéreas e índice de oxigenação.

Avaliar a ação do diurético de alça Furosemida administrado por via inalatória nas variáveis respiratórias: complacência dinâmica, resistência média das vias aéreas e índice de oxigenação.

## 4. CASUÍSTICA E MÉTODO

### 4.1 Casuística

#### 4.1.1 População

Foram avaliados 30 recém-nascidos pré-termo (com idade gestacional  $\leq 36$  semanas), avaliada pelo método BALLARD<sup>38</sup> com peso adequado ou não para a idade, independente da idade cronológica, nascidos na maternidade do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul ou encaminhados de outras localidades para o referido hospital e admitido na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Os recém-nascidos deveriam estar em ventilação mecânica por no mínimo 12 horas, sendo ventilados pelo método convencional IMV (Ventilação Mandatória Intermitente) com respiradores ciclados a tempo, limitados a pressão e com fluxo contínuo, no modo controlado. Os respiradores utilizados foram o Sechrist Infant Ventilator Model IV – 100B; Inter 3; Inter 3 Plus Infant Ventilator. Os parâmetros ventilatórios foram registrados antes da intervenção, e duas horas após o término da última inalação realizada. O registro foi feito em uma ficha pré-elaborada para coleta de dados.

Os pacientes selecionados encontravam-se estáveis, com monitorização não invasiva de frequência cardíaca e saturação de oxigênio durante toda a coleta de dados.

Não foram incluídos no estudo os recém-nascidos com malformações congênitas, que apresentavam broncoespasmo, que tivessem recebido surfactante exógeno, com escape de gás ao redor da cânula endotraqueal, ou que apresentavam piora clínica que impedisse a coleta de dados.

Foram valorizadas as seguintes variáveis da população estudada: idade, sexo, idade gestacional, Escore de APGAR no 5º minuto; tempo de ventilação mecânica; doença de base e relação do peso e idade gestacional<sup>39</sup>.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa conforme Carta de Aprovação (Anexo A). Aos pais foi encaminhado um termo de consentimento livre e esclarecido, informando sobre os procedimentos do estudo, para que eles pudessem optar em autorizar ou não a criança a participar da pesquisa (Apêndice A) e uma autorização caso houvesse necessidade de realização de fotos para fins de registro (Apêndice B).

## 4.2 Métodos

O paciente que atendia a todos os critérios de inclusão foi submetido a uma seqüência de procedimentos, os quais serão especificados a seguir e comentados adiante:

- Coleta de dados em instrumento pré-elaborado (APÊNDICE C)
- Subdivisão dos grupos
- Aspiração das vias aéreas
- Avaliação da função pulmonar
- Medidas não-invasiva da complacência dinâmica (ml/cmH<sub>2</sub>O) e resistência média de vias aéreas (cmH<sub>2</sub>O/l/s)
- Coleta de amostra de sangue para análise dos gases sanguíneos
- Determinação do índice de Oxigenação pré-intervenção
- Seqüência de três Inalações em intervalos de três horas, com a droga de acordo ao grupo pertencente
- Avaliação da Saturação de oxigênio e frequência cardíaca
- Após duas horas da última inalação era realizado:
- Aspiração das vias aéreas
- Avaliação da função pulmonar
- Medidas não-invasiva da complacência dinâmica (ml/cmH<sub>2</sub>O) e resistência média de vias aéreas (cmH<sub>2</sub>O/l/s)
- Coleta de amostra de sangue para análise dos gases sanguíneos
- Determinação do Índice de Oxigenação após a intervenção
- Avaliação da Saturação de oxigênio e frequência cardíaca

Os recém-nascidos incluídos na pesquisa deveriam apresentar estabilidade hemodinâmica, e monitorização não invasiva de frequência cardíaca, pressão arterial e saturação de oxigênio, durante todo o processo de coleta de dados. A coleta era feita por somente um dia, pois os RNPT inclusos eram submetidos ao protocolo no início da manhã, e ao final do dia o protocolo era finalizado.

### 4.2.1 Coleta de dados em instrumento pré-elaborado

Foi utilizado pela pesquisadora instrumentos pré-elaborado para anotações de informações pertinentes e dados mensurados durante a coleta.

#### 4.2.2 Subdivisão dos grupos

Os pacientes foram sorteados, randomizados e divididos em subgrupos: Grupo Controle (GC) Grupo Beclometasona (GB) e Grupo Furosemida (GF).

- Grupo controle (GC) os recém-nascidos pré-termo (RNPT) receberam por via inalatória 3ml de Soro fisiológico 0,9%, três vezes ao dia com intervalo de três horas entre as mesmas, por somente um dia.

- Grupo Beclometasona (GB) os (RNPT) receberam por via inalatória endotraqueal 200mcg/ml de glicocorticóide inalatório (Beclometasona) por inalação associada a 3ml de soro fisiológico, três vezes ao dia, com intervalos de três horas entre as mesmas, por somente um dia.

- Grupo Furosemida (GF) este grupo de RNPT receberam por via inalatória endotraqueal 1mg/kg de furosemida, em solução com 3 ml de soro fisiológico 0,9%, 3 vezes ao dia, com intervalo de três horas entre as mesmas, por somente um dia.

#### 4.2.3 Aspiração das vias aéreas

Foi realizada a ausculta pulmonar e visualizado os sinais de estabilidade clínica no monitor gráfico de monitorização a beira do leito e na seqüência todos os pacientes foram submetidos ao procedimento padrão de aspiração traqueal, de acordo com a técnica preconizada pelo serviço. O procedimento foi realizado com sonda para aspiração traqueal, marca Endomed<sup>®</sup> 6, sendo a aspiração realizada sempre pela pesquisadora com o auxílio de um profissional auxiliar de enfermagem ou aluno do último ano do curso de Fisioterapia da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB)<sup>39</sup>.

#### 4.2.4 Avaliação da função pulmonar

Para avaliação da função pulmonar, foi utilizado um pneumotacógrafo com monitor gráfico marca NewPort Navigator GM-250<sup>®</sup> (NMI Newport Medical Instruments, INC, USA) (Figura 2) acoplado a um transdutor de fluxo Varfley BICORE<sup>®</sup> modelo neonatal (Figura 3), posicionado entre o final do circuito do respirador e o adaptador da cânula do paciente (Figura 4), os valores observados foram a média dos últimos 10 ciclos respiratórios, calculados pelo monitor<sup>17</sup>. Antes da utilização deste aparelho, ele foi calibrado e testado pela empresa

Equipamed<sup>®</sup>, Equipamentos Médicos, responsável pela manutenção deste equipamento (garantia de um ano da calibração).

As variáveis mensuradas foram a complacência pulmonar dinâmica (Cdyn), resistência de vias aéreas (Rawm) e índice de oxigenação.

As medidas da mecânica respiratória foram realizadas em dois momentos: após o procedimento de aspiração realizada no momento que antecede o início da primeira inalação administrada ao recém-nascido de acordo com o grupo, e após o procedimento de aspiração realizado duas horas após o término da última inalação administrada ao paciente de cada grupo.



Figura 2 - Pneumotacógrafo, monitor gráfico marca NewPort Navigator GM-250<sup>®</sup>



Figura 3 - Transdutor de fluxo Varfley BICORE<sup>®</sup>, modelo neonatal



Figura 4 - Transdutor de fluxo Varfley BICORE<sup>®</sup>, modelo neonatal acoplado a cânula endotraqueal.

#### 4.2.5 Análise dos gases sanguíneos

A análise dos gases sanguíneos foi feita em dois momentos distintos: após a realização da primeira aspiração, no início do protocolo e duas horas após o término da última inalação de cada grupo. A análise dos gases sanguíneos foi feita através da coleta de sangue arterial por cateter umbilical ou punção, a amostra foi colhida com seringa estéril heparinizada, e analisadas pelo gasômetro Radiometer/Copenhagen –ABL 5<sup>®</sup> (Figura 4). Este momento foi reservado para a coleta dos exames de rotina do Serviço de Neonatologia. Foi documentado a via de acesso que foi realizada a coleta e o comportamento do recém-nascido durante o procedimento.



Figura 5 - Radiometer Copenhagen –ABL 5<sup>®</sup>

#### 4.2.6 Inalação

Os pacientes selecionados para o estudo foram submetidos a uma seqüência de três inalações com um dos medicamentos acima proposto, com intervalos de três horas entre as mesmas. Este procedimento foi realizado pela equipe de enfermagem, conforme prescrição médica feita pelo médico plantonista responsável pelo setor em conformidade com a solicitação da pesquisadora. O micro-nebulizador NS<sup>®</sup> foi acoplado ao circuito do ventilador mecânico, ramo inspiratório através de um tubo t de PVC criado pela pesquisadora. Os parâmetros ventilatórios não foram alterados durante as inalações.

#### 4.2.7 Saturação de oxigênio e frequência cardíaca

Estas variáveis foram monitorizadas durante todo o período de coleta dos dados de forma não-invasiva, através de um oxímetro de pulso utilizado na UTI neonatal do HU - UFMS marca Dixtal<sup>®</sup> modelo: DX2010, com sensor neonatal.

#### 4.2.8 Determinação do Índice de oxigenação

Esta variável foi calculada pela seguinte fórmula<sup>21,23</sup>:

$IO = MAP \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$ , em que:

$FiO_2$  = Fração inspirada de oxigênio

$PaO_2$  =  $PO_2$  arterial

$MAP = \text{pressão média de vias aéreas} = \frac{(Ti \times P_{insp} + Te \times PEEP)}{Ti + Te}$

Onde:

$Ti$  = tempo inspiratório

$Te$  = tempo expiratório

$P_{insp}$  = pressão inspiratória

$PEEP$  = pressão expiratória positiva final

A utilização de sedativos foi evitado ao máximo devido ao risco de complicação que uma única dose pode causar a nível cerebral, no entanto, durante a mensuração das variáveis em cinco dos trinta RNPT a utilização destes medicamentos se fez necessária, uma vez que os movimentos respiratórios estavam interferindo na mensuração dos dados. Este procedimento foi realizado conforme a rotina do setor: Midazolam 0,05 a 0,1mg/kg dose e/ou Fentanil 1 à 4mg/kg dose<sup>40</sup>. Todos os RNPT inclusos neste trabalho tinham estes medicamentos prescritos, por estarem em ventilação mecânica e devido às condições clínicas em que se encontravam.

#### **4.3 Análise dos resultados**

A comparação entre os grupos de recém-nascido controle, Furosemida e Beclometasona, em relação à variável idade cronológica, foi realizada por meio do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, enquanto que a comparação entre os grupos experimentais, em relação às variáveis, idade cronológica, peso, complacência pulmonar, resistência das vias aéreas e índice de oxigenação, foi realizada por meio do teste ANOVA de uma via.

A comparação entre os momentos antes e após o tratamento, para as mesmas variáveis, foi realizada por meio do teste t-student pareado. Os demais resultados das variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva

(média±desvio padrão da média) ou na forma de tabela. A análise estatística foi realizada utilizando-se o “Software” SigmaStat, versão 2.0, considerando diferenças significativas quando o valor de “p” foi  $\leq$  que 0,05<sup>41</sup>.

## 5. RESULTADOS

Neste estudo foram avaliados 30 recém-nascidos (Rn) pré-termo, internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário da Universidade federal de Mato Grosso do Sul, sendo 16 do sexo masculino, (53,3%) enquanto, 14 (46,7%) eram do sexo feminino, com idade cronológica do grupo entre 2 e 23 dias de vida e idade média de  $3,77 \pm 4,35$  dias (média  $\pm$  desvio padrão da média). A idade gestacional dos Rn variou entre 24 e 36 semanas, sendo a idade gestacional média de  $29,93 \pm 2,77$  semanas.

O estudo foi concluído em todas as crianças, uma vez que não houve episódios de instabilidade que levasse a suspensão da intervenção.

Os 30 recém-nascidos avaliados neste estudo, foram randomicamente alocados em sub-grupos sendo 10 no grupo controle, enquanto 10 foram alocados no grupo furosemida e os 10 componentes restantes designado ao grupo beclometasona. No grupo controle foram incluídos 05 recém-nascidos do sexo masculino e 05 do sexo feminino. No grupo furosemida foram incluídos 06 recém-nascidos do sexo masculino e 04 do sexo feminino. Na seqüência, no grupo beclometasona foram incluídos 05 recém-nascidos do sexo masculino e 05 do sexo feminino.

A idade cronológica dos recém-nascidos do grupo controle foi de  $3,20 \pm 2,82$  dias, já para os Rn do grupo furosemida ela foi de  $2,50 \pm 0,85$  dias e no grupo beclometasona ela foi de  $5,60 \pm 6,82$  dias. Não houve diferença entre os grupos experimentais, em relação à idade cronológica dos Rn (teste de Kruskal-Wallis,  $p=0,31$ ).

A idade gestacional dos Rn do grupo controle foi de  $29,40 \pm 2,67$  semanas, para os Rn do grupo furosemida ela foi de  $30,10 \pm 3,66$  semanas e para os Rn do grupo beclometasona ela foi de  $30,30 \pm 1,89$  semanas. Não houve diferença entre os grupos experimentais, em relação à idade gestacional dos Rn (teste ANOVA de uma via,  $p=0,76$ ).

O peso dos Rn do grupo controle foi de  $1448,50 \pm 404,75$ g, o peso dos Rn do grupo furosemida foi de  $1562,00 \pm 828,07$ g e o peso dos Rn do grupo beclometasona foi de  $1562,00 \pm 828,07$ g. Os grupos não diferiram entre si, em relação ao peso corporal (teste ANOVA de uma via,  $p=0,68$ ).

A distribuição das patologias observadas nos três grupos está disposta na Tabela 1.

Patologias	Grupos						Total	
	Controle		Furosemida		Beclometasona		n	%
Amostra	n	%	n	%	n	%	n	%
Infecção neonatal	8	80,0	7	70,0	6	60,0	21	70,0
SDR	5	50,0	8	80,0	9	90,0	22	73,3
Prematuridade	10	100,0	10	100,0	10	100,0	30	100,0

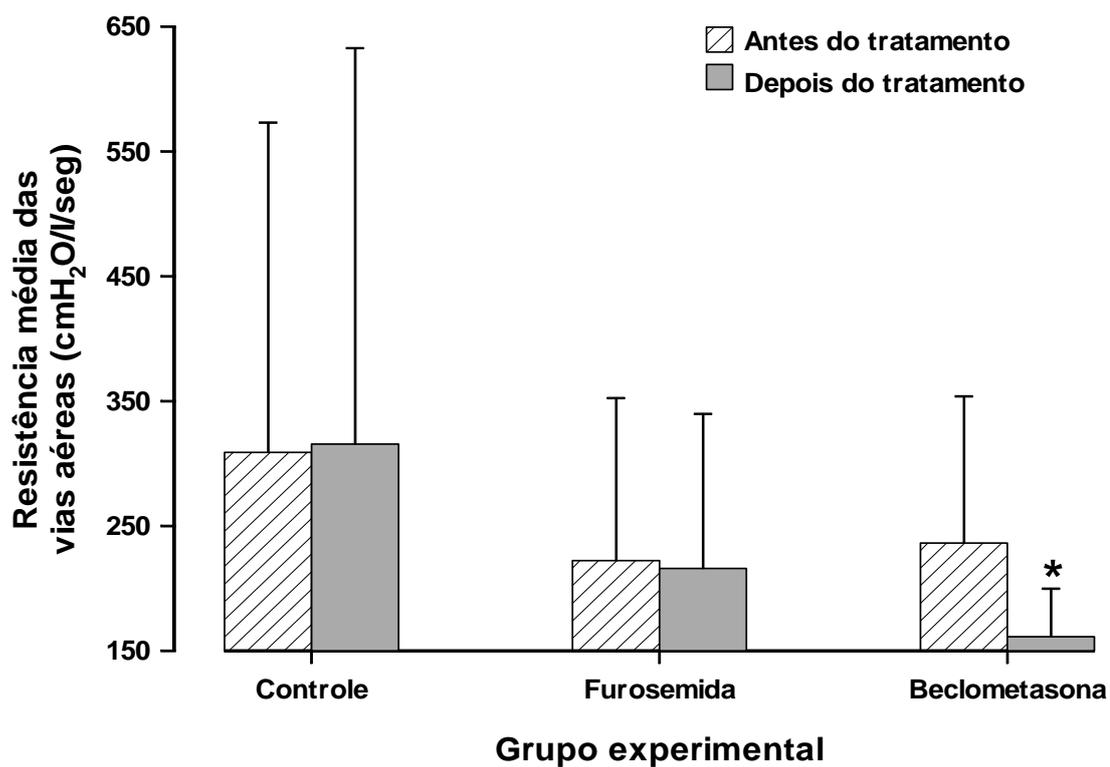
Tabela 1 - Patologias relacionadas à prematuridade, visualizadas na amostra estudada, Campo Grande – 2008

Os resultados referentes à complacência pulmonar, à resistência das vias aéreas e ao índice de oxigenação, observados antes e após o tratamento, para ambos os grupos, bem como o ganho para as mesmas variáveis, estão apresentados na Tabela 2.

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos experimentais, para nenhuma das variáveis avaliadas neste estudo. Todavia, houve uma tendência de diferença significativa entre eles, em relação a resistência de vias aéreas. Em relação ao momento da avaliação, a única diferença significativa observada foi em relação à resistência média das vias aéreas, para o grupo beclometasona, onde após o tratamento, a resistência média das vias aéreas foi significativamente menor do que aquela observada no momento antes da intervenção (teste t-student pareado,  $p=0,03$ ). Estes resultados estão apresentados na Figura 6.

Tabela 2: Resultados referentes à complacência pulmonar, à resistência das vias aéreas e ao índice de oxigenação (valores brutos e ganho), observados antes e após o tratamento, para cada um dos grupos experimentais, Campo Grande – 2008

Momento da mensuração	Tratamento			Valor de “p” (entre grupos)
	Salina	Furosemida	Beclometasona	
<b>Complacência Pulmonar Dinâmica (ml/cmH<sub>2</sub>O)</b>				
Antes	0,71±0,41	0,60±0,28	0,54±0,30	0,52
Depois	0,71±0,48	0,53±0,20	0,67±0,29	0,48
Valor de “p” (entre momentos)	0,99	0,40	0,18	
Ganho	0,00±0,40	-0,07±0,26	0,14±0,30	0,36
<b>Resistência Média das vias Aéreas (cmH<sub>2</sub>O/l/seg)</b>				
Antes	309,11±264,02	222,20±130,28	236,20±117,60	0,53
Depois	315,71±317,02	216,10±123,85	161,45±38,27	0,23
Valor de “p” (entre momentos)	0,84	0,71	0,03	
Ganho	+6,60±102,36	-6,10±50,07	-74,75±88,87	0,08
<b>Índice de Oxigenação (%)</b>				
Antes	4,60±4,19	6,02±4,80	3,92±2,57	0,49
Depois	6,28±6,66	5,61±5,08	4,79±3,14	0,81
Valor de “p” (entre momentos)	0,17	0,42	0,47	
Ganho	1,68±3,58	-0,41±1,53	0,87±3,64	0,33



\* Diferença significativa em relação ao momento antes do tratamento com beclometasona (teste t-student pareado,  $p=0,03$ ).

Figura 6: Gráfico ilustrando a resistência média das vias aéreas, antes e após o tratamento, entre os grupos experimentais (controle, furosemida e beclometasona), Campo Grande - 2008

## 6. DISCUSSÃO

As diferenças entre os valores obtidos nos três grupos em relação as variáveis, idade cronológica, idade gestacional e sexo, não foram significativas estatisticamente, garantindo a homogeneidade da amostra. São dados a serem levados em consideração, devido à imaturidade estrutural e morfológica dos pulmões que varia conforme a idade cronológica e gestacional, pois após o período de organogênese, o processo de desenvolvimento e crescimento pulmonar estende-se, sucessivamente, por três fases: pseudoglandular, canalicular e sacular, morfológicamente bem definidas até o nascimento. Portanto, a identificação do estágio de maturidade funcional, bem como a maturidade estrutural dos pulmões em que o recém-nascido se encontra, contribuem para nortear condutas terapêuticas e traçar estratégias ventilatórias<sup>11</sup>.

A maioria dos recém-nascidos prematuros encontra-se na fase canalicular ou sacular, período em que as estruturas anatômicas para realizar as trocas gasosas são rudimentares e não efetivas, pois os verdadeiros alvéolos só se desenvolverão a partir da 35ª semana de gestação, acrescentando assim algumas particularidades quanto à ventilação mecânica e abordagem terapêutica<sup>42</sup>.

Quanto ao sexo, é importante que a população estudada seja homogênea, devido à prevalência e gravidade de algumas patologias influenciadas pelo sexo, como a SDR que ocorre com maior frequência e gravidade nos Rn do sexo masculino e esteve presente em 22 dos 30 RNPT avaliados em nosso estudo, por estar diretamente ligada a imaturidade pulmonar, uma vez que 100% da nossa amostra eram RNPT.

A SDR ou doença da membrana hialina é uma patologia que acomete os RNPT, sendo a sua causa base, uma deficiência de surfactante pulmonar que está intimamente relacionada à baixa idade gestacional. O surfactante pulmonar é uma substância sintetizada, reciclada e catabolizada por células especializadas do tecido pulmonar, os pneumócitos tipo II que correspondem a 15 % do epitélio alveolar, e estão presentes desde 24 semanas de IG<sup>6</sup>.

Porém, esta substância só estará sendo sintetizada e reciclada efetivamente entre a 34ª e 35ª semana de gestação. A principal consequência da falta de surfactante é a alta tensão de superfície na interface ar-água e o aumento das forças de retração elásticas pulmonares, resultando em colapso alveolar ao final de expiração, evoluindo com redução da complacência pulmonar e microatelectasia<sup>6,11,42,43</sup>.

Todos os Rn incluídos no estudo eram prematuros variando de 24 a 36 semanas de idade gestacional, constituindo um grupo de alto risco para morbidades e mortalidade. Os

desafios da assistência aos Rn de alto risco, decorrentes do estágio atual de conhecimento e evolução tecnológica, permanecem, crescendo-se o maior de todos os desafios, que é garantir uma evolução em longo prazo, satisfatória, com capacidade de inserção no meio biopsicossocial ao qual o Rn pré-termo pertence. No entanto, nem a sofisticação da assistência neonatal, bem como a utilização de técnicas de investigação mais complexas, associadas a programas de assistência multiprofissional, conseguiram reverter os riscos das complicações recorrentes da prematuridade. Contudo, seria o momento de questionarmos se os limites da viabilidade já não foram ultrapassados e se este não seria o momento de buscarmos mais medidas para uma real prevenção da prematuridade.

A prematuridade, na maioria das vezes, vem acompanhadas de outras patologias associadas e diretamente influenciadas pela idade gestacional, como a SDR mencionada acima e a infecção neonatal presente em 21 dos Rn analisados (Tabela 1).

A imaturidade imunológica, assim como o estado nutricional do Rn de baixo peso, constitui um dos principais fatores predisponentes a processos infecciosos no período neonatal. A função pulmonar do recém-nascido prematuro está relacionada com o grau de prematuridade, e as patologias associadas podem alterar a mecânica respiratória, bem como influenciar nas variáveis respiratórias estudadas. Portanto, uma amostra homogênea como neste estudo, deve ser alvo perseguido, para evitar disparidades que possam comprometer os resultados encontrados<sup>6,11</sup>.

De acordo com os resultados obtidos, observamos que a variável respiratória complacência dinâmica e o índice de oxigenação não apresentaram diferença estatística significativa entre os momentos antes e após a administração do corticosteroide beclometasona por via inalatória, apesar de ter ocorrido uma variação da resistência de vias aéreas no grupo beclometasona, entre os momentos antes e após a administração do medicamento por via inalatória (Tabela 2).

Os valores de referência quanto à complacência dinâmica, descrito por Abbasi et al.<sup>44</sup> durante o primeiro mês de vida em recém-nascidos prematuros varia de 2,0(±0,1) a 2,4(± 0,30) ml/cmH<sub>2</sub>O. Os achados encontrados em nosso estudo quanto à complacência pulmonar dinâmica no grupo beclometasona foi de 0,54(±0,30) a 0,67(±0,29) e estão em conformidade com os resultados encontrados por Carlo, 1995<sup>45</sup> que encontrou uma variação de complacência pulmonar dinâmica de 3 a 5 ml/cmH<sub>2</sub>O em recém-nascidos normais, e nos prematuros com SDR uma variação de 0,5 a 1 ml/cmH<sub>2</sub>O, assim como Migliori et al.<sup>46</sup> que estudou esta variável respiratória e pode observar que a complacência dinâmica em RNPT com SDR é de 1 a 2ml/cmH<sub>2</sub>O/Kg.

Possivelmente essa concordância tenha se dado pela semelhança da amostra, uma vez que dos 30 RNPT 22 deles tinham SDR, haja visto que uma das principais alterações fisiopatológica presente nesta síndrome é a complacência pulmonar diminuída, corrigida após a administração de surfactante exógeno, no entanto, para que os RNPT pudessem ser inclusos em nosso protocolo eles não podiam ter recebido surfactante exógeno.

A introdução dos corticósteróides na prática clínica tem sido feita há muitos anos, sendo utilizados amplamente no tratamento de uma grande variedade de doenças, como por exemplo, na asma brônquica, por serem potentes agentes antiinflamatórios conhecidos e influenciarem na produção de citocina, moléculas de adesão e receptores relevantes na inflamação, com conseqüente melhora da função pulmonar, modificando a hiperresponsividade brônquica presente na asma<sup>47</sup>.

Cerasoli<sup>48</sup> descreveu em seu estudo que os corticosteróides são os medicamentos mais utilizados no tratamento da asma brônquica persistente moderada e grave, por reduzir significativamente as taxas de hospitalizações, proporcionar menor freqüência de exacerbações, exercendo influência significativa na função pulmonar, avaliadas pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV<sub>1</sub>) e pelo fluxo expiratório (PFE). A via de administração comumente usada é a sistêmica, apesar da existência de importantes efeitos colaterais.

O autor acredita que os efeitos adversos relacionados a essa forma de aplicação são menores quando aplicado por via inalatória, e sugere que o ideal seria a utilização de corticosteróides inalatórios em doses maiores, para maximizar os efeitos terapêuticos e diminuir os efeitos colaterais. Portanto, seria necessário manter um depósito pulmonar maior da medicação utilizada, conseguir a conversão do metabólito ativo, potencializar a ação dos receptores, aumentar a capacidade de retenção pulmonar da droga a nível pulmonar, reduzir a biodisponibilidade oral, estimular o metabolismo e aumentar o poder de eliminação. A duração do tratamento, forma de aplicação e forma de suspensão destes medicamentos ainda são alvos de muitas controvérsias<sup>48,49</sup>.

Em nosso estudo, utilizamos 200mcg/ml de beclometasona por via inalatória e não observamos diferença na complacência dinâmica entre os momentos antes e após a administração, já em um estudo feito com 1.041 crianças, onde foram utilizados dois corticosteróides similares ao beclometasona (budesonida e nedocromil com a mesma dosagem, 200mcg/ml,) comparados ao placebo, foi observado melhora na função pulmonar após o uso de budesonida inalatória, diminuindo a hiperresponsividade brônquica presente na

asma. Paralelamente aos benefícios persiste a dúvida se os corticosteróides inalatórios por tempo prolongado podem apresentar os mesmos efeitos colaterais que os sistêmicos<sup>50</sup>.

Nós não observamos efeitos colaterais na amostra estudada após a administração da beclometasona (200mcg/ml) por via inalatória, no entanto acreditamos que a utilização desta medicação por somente um dia dificulta a avaliação quanto ao aparecimento ou não de efeitos colaterais, bem como o controle destes a curto, médio e longo prazo. Os efeitos adversos comumente encontrados no uso de corticosteróide sistêmico são: imunossupressão importante, exacerbação de infecções, supressão do eixo adrenocortical, especialmente observados após a administração oral, podendo ainda influenciar no crescimento somatório durante o seu uso. A maioria destes efeitos colaterais pode ser evitada com a aplicação de doses menores e aplicação tópica<sup>51</sup>.

Apesar de não ter sido analisada a diferença entre o uso sistêmico e o inalatório do corticosteróide beclometasona, cabe mencionarmos suas diferenças. Os corticosteróides quando administrado por via inalatória são absorvidos sistematicamente e exibem efeitos adversos relacionados à dose. A absorção sistêmica dos corticosteróides inalatórios pode ocorrer diretamente pela superfície pulmonar ou por deglutição da droga, a eficácia depende da atividade tópica que atinge os pulmões, enquanto que os efeitos adversos dependem da deposição oral e da atividade sistêmica. Contudo, a quantidade absorvida tanto pelo trato gastrintestinal como pelos pulmões, dependerá da técnica de inalação escolhida, tipo de inalador e tamanho das partículas liberadas<sup>52</sup>.

Nós utilizamos o micro-nebulizador NS<sup>®</sup>, devido à disponibilidade dele na UTI neonatal do HU, e por liberar partículas com diâmetro de 3µm, sendo assim, acreditamos que o tamanho das partículas liberadas por este inalador, seja adequado, uma vez que a literatura disponível, sugere a utilização de inaladores que liberem partículas entre 5 a 2 µm, pois partículas maiores que 5 µm, poderão ficar retidas nas vias aéreas superiores interferindo na deposição da droga e nos efeitos conseguidos com esta forma de administração, já partículas menores que 2µm, são muito pequenas com tendência a permanecerem em suspensão, sendo eliminadas durante a expiração, comprometendo da mesma forma a ação. O aparelho de inalação foi acoplado ao circuito do ventilador mecânico, ramo inspiratório através de um tubo t de PVC criado pela pesquisador, para facilitar a adaptação.

Na literatura corrente, a beclometasona assim como a dexametasona tem sido usada para facilitar a extubação de crianças com doença pulmonar crônica, apesar de existir uma preocupação quanto aos efeitos que esta droga poderá ter a longo prazo, uma vez que existem

estudos disponíveis defendendo o seu uso, apontando os efeitos benéficos no sistema respiratório, sem demonstrar efeitos colaterais tão severos<sup>51,52</sup>.

Em uma revisão sistemática, Shah et al<sup>53</sup> analisaram cinco ensaios clínicos, comparando corticosteróides inalados versus corticosteróides administrados de forma sistêmica para o tratamento da SDR em recém-nascidos prematuros com peso ao nascer menor 1500g, com idade gestacional inferior a 32 semanas, dependentes de ventilação mecânica convencional, as variáveis respiratórias analisadas foram semelhantes as escolhidos pelo nosso estudo. Os autores observaram que as variações encontradas quanto as variáveis respiratórias, complacência dinâmica e resistência de vias aéreas, não foram conclusivos para quantificar as vantagens e desvantagens conseguidas através da terapêutica inalatória de corticosteróides, quando comparada à forma sistêmica de administração, e sugerem que um sistema de distribuição mais adequado que garantisse uma deposição de esteróides inalados nos alvéolos poderia resultar em efeitos clínicos benéficos, sem aumentar os efeitos secundários, e apontam a necessidade de novas pesquisas com o intuito de identificar a melhor técnica, horário adequado para a administração, bem como seus riscos e benefícios ainda não conclusivos e os efeitos que estas drogas pode ter a longo prazo, com especial atenção ao desenvolvimento neurológico destes pequenos sobreviventes, para assim garantir uma terapêutica segura<sup>53</sup>.

No estudo de Dimitriou et al.<sup>54</sup> o real efeito dos corticóides e as controversas a cerca da forma mais adequada de aplicação já eram discutidas, e descreveram em seu trabalho, que os corticosteróides sistêmicos tem efeito de ação mais rápido em comparação com a forma inalatória de administração da droga, com conseqüente predisposição a elevação da pressão sanguínea, infecção e presença de hiperglicemia, no entanto, também mencionam a importância de elucidar pontos ainda desconhecidos quanto a melhor forma de administração.

Em nosso estudo optamos por submeter os RNPT a uma seqüência de três inalações de beclometasona, por somente um dia, devido à divergência encontrada nas bibliografias consultadas, quanto ao tempo de aplicação. Este fato foi observado no estudo de Parikh et al.<sup>52</sup> que avaliaram o efeito deste mesmo corticosteróide administrado de forma sistêmica e inalatória em RNPT com peso  $\leq$  a 1000g com idade pós natal de 12 a 28 dias, em ventilação mecânica convencional. Os recém-nascidos foram subdivididos em grupos, onde o primeiro grupo recebeu 200mcg/ml de beclometasona por via inalatória durante sete dias consecutivos e foi comparado com um segundo grupo, o qual recebeu a droga por via sistêmica pelo mesmo período. Não observaram diferenças significativas entre os grupos em relação à

complacência pulmonar e resistência de vias aéreas. Os autores sugerem cautela ao se afirmar que os corticosteróides melhoram a função pulmonar.

A European Association of Perinatal Medicine e American Academy of Pediatrics e a Canadian Pediatric Society relataram sua preocupação quanto ao uso de corticosteróides em neonatologia, não recomendando o uso rotineiro de dexametasona sistêmica para a prevenção e tratamento de doença pulmonar crônica, pontuando que o uso de corticosteróides deve limitar-se a circunstâncias clínicas excepcionais. Esta recomendação segundo as associações foi baseada nas complicações que podem ocorrer a curto e longo prazo, especialmente a paralisia cerebral, e sugeriram que a utilização tópica de corticosteróides através das vias respiratórias pode resultar em efeitos benéficos no sistema respiratório com menos efeitos adversos<sup>55-57</sup>.

Outro parâmetro avaliado em nosso estudo foi o índice de oxigenação, o qual não apresentou diferença estatística significativa em nenhum dos momentos e/ou grupo estudado, no entanto, é um índice que tem sido muito utilizado e já estabelecido como instrumento de avaliação de terapêuticas respiratórias de pacientes em ventilação pulmonar artificial, uma vez que permite a relação dos parâmetros ventilatórios com a oxigenação<sup>58</sup>.

Com relação à resistência de vias aéreas podemos observar em nosso estudo que houve uma diferença significativa, com conseqüente diminuição desta variável após a administração de beclometasona inalada quando comparamos com os demais grupos avaliados (Figura 6). Os valores de referência da resistência de vias aéreas em Rn divergem entre si, pois o método de mensuração deve merecer especial atenção, uma vez que poderá interferir nos valores encontrados, assim a presença ou não de doença pulmonar crônica bem como a idade gestacional e a utilização da ventilação mecânica, são fatores que podem influenciar nos achados e devem ser levados em conta.

Em recém-nascidos a resistência pulmonar total é maior quando comparamos com crianças maiores e/ou adultos, uma vez que o aumento da resistência de vias aéreas está diretamente ligada às características do fluxo aéreo, densidade e viscosidade dos gases, bem como o comprimento e raios das vias aéreas, características estas presentes nos recém-nascidos, agravando-se ainda mais pelo pequeno volume pulmonar, vias aéreas distais em desenvolvimento e respiração predominantemente nasal<sup>59</sup>. O raio de uma via está diretamente ligado à resistência do sistema, pois em casos de diminuição do raio em 50% por alguma circunstância, a resistência da via aérea aumentará 16 vezes, enquanto que o comprimento da via se duplicar, a resistência aumentará somente 2 vezes<sup>6,11,20</sup>.

Abbasi et al.<sup>44</sup> fizeram um estudo com 33 recém-nascidos prematuros em respiração espontânea, sem história de ventilação artificial, e puderam observar que a resistência média das vias aéreas no primeiro mês de vida variou, entre 46(±7) e 34(±5)cmH<sub>2</sub>O/l/s. Ramos et al.<sup>60</sup> estudaram bebês recém-nascidos normais em respiração espontânea e encontraram uma resistência média de 16,3cmH<sub>2</sub>O/l/s/kg(±4), cujo fluxo de vias aéreas foi mensurado através de uma máscara acoplada a um pneumotacógrafo. Carlo (1995)<sup>45</sup>, relata que a resistência em recém-nascidos com pulmão normal, varia de 25 a 50cmH<sub>2</sub>O/l/s, sem alteração importante em neonatos com SDR, no entanto, quando submetidos a intubação traqueal, pode variar de 50 a 100cmH<sub>2</sub>O/l/s. Ferreira<sup>61</sup> analisou 13 crianças em ventilação mecânica, sendo 10 recém-nascidos e observou que a resistência média de vias aéreas era de 49,8cmH<sub>2</sub>O/l/s.

Em nosso estudo observamos uma diminuição da resistência de vias aéreas entre os momentos antes e após a administração da beclometasona por via inalatória (Tabela 2). Apesar de termos encontrado uma variação estatisticamente significativa, podemos observar que os valores são maiores aos demonstrados por alguns estudos (236,20(±117,60) cmH<sub>2</sub>O/l/seg antes e 161,45(± 38,27) cmH<sub>2</sub>O/l/seg após, no entanto, acreditamos que este achado não se deve a falha técnica, uma vez que, as medidas foram efetuadas sem que ocorresse modificação na cânula endotraqueal, a qual era selecionada de acordo com o peso do RNPT, os parâmetros do ventilador e/ou a composição dos gases não sofreram modificações durante a coleta.

A presença de muco na cânula endotraqueal e nas vias aéreas pode contribuir para o aumento da resistência<sup>59</sup>. Nosso estudo foi conduzido de forma a remover a secreção presente na cânula endotraqueal e nas vias aéreas, uma vez que os recém-nascidos eram aspirados minutos antes da mensuração das variáveis, conforme protocolo estabelecido. Este procedimento foi realizado antes do recém-nascido receber a medicação por via inalatória e duas horas após a última inalação, procedimento este que antecedeu a nova mensuração da variável.

Contudo, este achado nos leva a crer que a diminuição da resistência de vias aéreas observada neste grupo realmente se deu pela ação da medicação no sistema respiratório, uma vez que as literaturas disponíveis a cerca deste assunto demonstram que os corticosteróides administrados por via inalatória tem efeitos sobre a função pulmonar de recém-nascidos prematuros, ventilados artificialmente, devido ao seu poder antiinflamatório, por melhorar a complacência pulmonar e favorecer uma extubação precoce,<sup>47,48,50-52</sup>.

O fato de termos encontrado uma resistência de vias aéreas menor no grupo beclometasona em relação aos demais grupos estudados e, no entanto um valor maior em

relação aos achados de outros autores, nos leva a questionarmos o momento em que realizamos a mensuração, pois podemos observar que existe uma divergência entre os autores quanto ao momento exato para se realizar a mensuração bem como o tempo com que a medicação fica depositada no sistema respiratório.

Em nosso estudo utilizamos uma dose de 200mcg/ml de beclometasona, administrada por via inalatória. Essa mesma dose foi utilizada por Ozdemir et al.<sup>62</sup> e Grupta, et al.<sup>63</sup> em seus estudos concluíram que corticosteróide aerolisados, na dose de 200mcg/ml de budesonida e beclometasona, podem diminuir a necessidade de oxigênio em pré-termos de alto risco, além de apresentar uma tendência na melhora da função pulmonar, em pacientes que estão desenvolvendo doença pulmonar crônica, no entanto, não descreve com precisão o número de inalações utilizado bem como o intervalo exato entre as mesmas.

Fok et al.<sup>64</sup> em um estudo com propionato de fluticasona em crianças pré-termo menores de 32 semanas de idade gestacional e peso de nascimento menor que 1500g, com síndrome do desconforto respiratório, observaram que o grupo submetido à inalação com 200mcg/ml de corticosteróide apresentou menor índice de doença crônica, mortes e outras complicações do que o grupo controle.

O grupo beclometasona em nosso trabalho foi submetido a uma seqüência de três inalações com 200mcg/ml com intervalo de três horas entre elas por somente um dia, na tentativa de avaliar em curto prazo a ação da droga no sistema respiratório. Observamos que não foi suficiente para avaliar com precisão a real ação deste corticosteróide no sistema respiratório, se o intervalo entre as inalações foi adequado, bem como a dose e/ou se o momento da análise das variáveis respiratórias foi apropriado.

Merz et al.<sup>65</sup> fizeram um estudo com o intuito de avaliar a curto prazo a eficácia da terapia com inalação precoce de beclometasona em recém-nascidos pré-termo dependentes de ventilação artificial, essa medicação era administrada quatro vezes ao dia, com uma dose diária total de 1600 µg/dia, os pacientes receberam esta droga por dez dias consecutivos, ou até que o Rn fosse retirado da ventilação mecânica, caso a extubação se fizesse necessária antes de completar os 10 dias estipulados.

Os autores concluíram que esta droga oferecida por via inalatória parece não ser eficaz quando se objetiva diminuir o tempo de permanência na ventilação mecânica e conseqüentemente as necessidades de oxigênio, no entanto, já que os efeitos colaterais do tratamento com dexametasona sistêmico freqüentemente ocorrem, e a inalação com glicocorticóides parece estar apresentando risco – benefício favorável, novas pesquisas se fazem necessárias para avaliar qual esteróide alusivo é mais apropriado, qual a dose adequada

em relação aos efeitos colaterais e o melhor método de administração para crianças pré- termo dependentes de ventilação mecânica <sup>65</sup>.

Diante do disposto acima, fica evidente que um número maior de pesquisas científicas se faz necessário para investigar se a beclometasona inalada em recém-nascidos pré-termo em ventilação mecânica é eficaz, testando assim, diferentes intervalos de administração da droga e diferentes doses aplicada, avaliando seu real efeito a curto e longo prazo, para assim garantir uma terapêutica segura com a padronização da terapêutica ou até mesmo a contra-indicação da mesma.

O outro grupo de Rn analisado foi tratado com furosemida, um agente diurético de alça, freqüentemente usado nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal em RNPT com SDR e displasia broncopulmonar. Na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário, essa medicação é utilizada por via sistêmica, no entanto, além dos efeitos benéficos conseguidos por esta via de administração, os efeitos colaterais indesejáveis também se fazem presentes.

Uma tentativa de minimizar estes efeitos pode ser conseguidos administrando a furosemida por via inalatória, no entanto os dados disponíveis a cerca desta possibilidade, ainda são insuficientes para nortear uma terapêutica segura quanto a esta forma de administração, daí a necessidade de estudarmos e avaliarmos o seu real benefício. As bibliografias consultadas a respeito da administração por via sistêmica, chamam a atenção para os cuidados que se deve ter quanto à utilização rotineira desta droga e apontam que não há dados suficientes que suportam a administração segura, uma vez que os recém-nascidos que recebem esta medicação tem o risco de desenvolver hipovolemia ou ducto arterioso patente.

Ludergan et al.<sup>66</sup> e Cameron et al.<sup>67</sup> observaram que existe uma melhora na função pulmonar após a administração de diuréticos sistêmicos em crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade, no entanto, este modo de administração pode estar associado a um desequilíbrio de eletrólitos e fluidos, principalmente em crianças pré-termo, pois a diurese induzida pela furosemida resulta em hipocalcemia, deficiência de cloreto, hipercalciúria, podendo levar a nefrocancinose e raquitismo.

Rastogi et al.<sup>68</sup> avaliaram a função respiratória em recém-nascidos após a utilização da mesma dose de furosemida que utilizamos em nosso estudo (1mg/kg), também oferecida por via inalada e concluíram que houve melhora na complacência dinâmica e resistência de vias aéreas, no entanto, não descreve o momento em que realizou a mensuração, o número e o intervalo entre as inalações.

Prabhu et al.<sup>69</sup> realizou um estudo com objetivo de comparar os efeitos de uma dose única de furosemida (1mg/kg) administrada por via inalatória e intravenosa nos mecanismos pulmonares em crianças prematuras com doença pulmonar crônica e concluíram que, a furosemida inalada aumentou o volume corrente em 31% e a complacência dinâmica em 34% após duas horas, enquanto nenhuma destas mudanças pôde ser observada após a administração de furosemida por via intravenosa, e relataram ainda, não ter encontrado alteração quanto à resistência de vias aéreas em ambos os grupos.

Estes estudos concordam com o nosso quando a dose utilizada, mas difere do número de inalações realizadas, intervalo entre elas e quanto aos resultados que encontramos, pois não observamos diferença estatística nos momentos antes e após a utilização da furosemida por via inalatória, quanto as variáveis respiratórias analisadas, complacência pulmonar dinâmica, resistência de vias aéreas e Índice de oxigenação (Tabela 2), no entanto, a seqüência de três inalações proposta em nosso estudo assim como a dosagem utilizada parece estar de acordo com a literatura corrente, uma vez que alguns estudos foram feitos utilizando somente uma dose de furosemida (1mg/kg) e a melhora pode ser vista por até seis horas da administração.

Prabhu et al.<sup>69</sup> relataram ter observado em seu estudo que uma dose única de furosemida na fração de 1mg/kg inalada proporcionou uma melhora da função pulmonar por até seis horas após a administração, no entanto, quando administrada em quantidade maior 2mg/kg por inalação, a ação no sistema respiratório fica comprometida. Isso nos leva a acreditar que os efeitos pulmonares após a nebulização com furosemida independem da função diurética, tendo relação com a função local da droga.

Pai et al.<sup>70</sup> estudando os efeitos da furosemida inalatória, observaram que quando administrado na dose de 1 a 2mg/kg pode ser observado uma melhora da função pulmonar sem apresentar efeitos colaterais importantes, mas relata que em seu estudo utilizou somente uma dose da droga e que a função pulmonar era avaliada de 2 a 4 horas após a administração, acreditando que esta medicação ofertada por via inalatória seja benéfica, mas recomenda que novas pesquisas sejam desenvolvidas para elucidar qual a dose adequada e conseguir uma melhor avaliação dos efeitos a médio e longo prazo.

Em nosso estudo utilizamos a dose de 3mg/kg dia, de furosemida administrado por via inalatória e não observamos efeitos colaterais nos 30 RNPT, no entanto, Peterson et al.<sup>71</sup> em 1980, em seu estudo descreveu que a furosemida 1mg/kg, administrado com uma freqüência de mais de duas vezes por dia a RNPT no período neonatal imediato, por via inalatória ou em dosagem parenteral em excesso de 2mg/kg, poderia levar a níveis sérico associado à toxicidade e ainda, observaram que a meia vida da furosemida em RNPT, é consideravelmente mais

longa do que em adultos ou em crianças mais velhas, mas o volume de distribuição é similar. Concluíram diante dos dados mensurados em seu estudo que várias crianças responderam bem a uma dose intravenosa de 1mg/kg de furosemida após terem demonstrado uma fraca reação às doses orais equivalentes.

Brown et al.<sup>72</sup> e Zimmerman<sup>73</sup> relataram que quando esta medicação é utilizada no início da doença pulmonar crônica em recém – nascidos prematuros, que geralmente estão também acometidos pelo edema pulmonar, a utilização do diurético por via inalatória pode ajudar a eliminar o quadro de edema e conseqüentemente melhorar as funções pulmonares. Seguindo este mesmo raciocínio, Brion et al.<sup>74</sup> descreveu que os diuréticos podem acelerar a reabsorção dos fluidos pulmonares e melhorar às funções dos pulmões em pacientes com edema pulmonar. Gotner et al.<sup>75</sup> e Sanntag et al.<sup>76</sup> relataram que a incidência de edema pulmonar em RNPT está diminuindo como resultado das mudanças terapêuticas e uso de diuréticos inalados no período neonatal.

A maioria dos RNPT inclusos em nosso trabalho estava na fase canalicular ou sacular, período em que as trocas gasosas ainda são comprometidas, devido à imaturidade do sistema respiratório com conseqüente predisposição ao edema pulmonar e a outras complicações, isso nos levava a acreditar que encontraríamos uma melhora das variáveis respiratórias em questão, principalmente após a utilização da furosemida pelo seu poder diurético, no entanto, não observamos diferenças significativas.

Em contra partida, Ravel et al.<sup>77</sup> em um estudo feito com o mesmo objetivo de avaliar a função pulmonar, puderam verificar uma tendência à melhora na função respiratória, mas, recomendaram novas pesquisas para que esta terapia possa ser utilizada com segurança devido à falta de dados conclusivos a esse respeito.

Em uma revisão os autores concluíram que RNPT menor que três semanas com doença pulmonar crônica, que recebem uma única dose de furosemida (1mg/kg) por via inalatória apresentam melhora da mecânica pulmonar, no entanto, por falta de estudos comprobatórios quanto aos seus efeitos e sinais a longo prazo, recomenda que alguns pontos sejam avaliados antes da instituição da terapia com diuréticos: análise dos fatores que provavelmente afetam as respostas a furosemida inalatória; pesquisar os efeitos da administração desta droga por via inalatória quanto a mortalidade, dependência<sup>72</sup>.

Kugelman et al.<sup>78</sup> em seu trabalho, tiveram como objetivo avaliar os efeitos que a furosemida administrada por via inalatória poderia ter na função pulmonar de recém – nascidos com displasia broncopulmonar, e concluíram que uma única dose administrada de furosemida inalada (1mg/kg) dada às crianças dependentes de ventilação mecânica com

displasia broncopulmonar, não melhorou os mecanismos pulmonares. Portanto, talvez a dose que utilizamos furosemida tenha sido insuficiente para alterar as variáveis analisadas, ou ainda, o momento em que foi realizada a mensuração (duas horas após a última inalação) devesse ser efetuado mais tardiamente.

Apesar das divergências encontradas entre as bibliografias mencionadas, podemos observar uma tendência entre os autores em acreditar que a furosemida administrada por via inalatória interfere na função pulmonar e tem menos efeitos colaterais, quando comparada à administração por via sistêmica, no entanto, as divergências quanto à dose ideal, efeitos a médio e a longo prazo, bem como o momento exato para avaliação da função pulmonar ainda é controverso.

Em nosso estudo não podemos afirmar que a furosemida inalatória interfere na função pulmonar, por não observarmos diferença estatística significativa entre as variáveis estudadas, no entanto, não sabemos se este achado se deu devido à utilização da menor dose recomendada na prática clínica e/ou devido à realização da mensuração das variáveis em um único momento (duas horas após a última inalação).

No grupo controle, não observamos diferença estatística significativa em comparação aos demais grupos estudados, no entanto, apesar de não ser objetivo deste estudo, podemos visualizar durante o procedimento de aspiração das vias aéreas após a intervenção que ocorreram alterações na reologia do muco após a inalação com soro fisiológico, 0,9%, ocorrendo um maior deslocamento de secreção com menor densidade, indicativo de que esta é uma prática bem vinda, quando associada as demais terapêuticas, pois é sabido que a presença do tubo endotraqueal, assim como o tempo de ventilação mecânica e sedação, alteram a clearance mucociliar predispondo ao acúmulo de secreção e a infecções, principalmente em RNPT, devido à imaturidade pulmonar e sistema imunológico deficiente, no entanto estudos específicos para avaliação destas variáveis são imprescindíveis, para garantir a efetividade da terapêutica.

Considerando os resultados demonstrados nesse e em diferentes estudos disponíveis na literatura quanto às medicações utilizadas, beclometasona e furosemida, bem como a forma de administração, sistêmica e inalatória, sugerimos cautela na implementação dessa prática no tratamento de RNPT, até que evidências científicas mais contundentes sejam disponibilizadas.

## 7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos a cerca dos medicamentos utilizados, assim como a análise das variáveis respiratórias complacência dinâmica resistência de vias aéreas e índice de oxigenação, nos momentos antes e após a administração das drogas (beclometasona e furosemida) por via inalatória, nos permitem as seguintes considerações:

- 1- A inalação endotraqueal com a beclometasona em recém-nascidos pré-termo não alterou a complacência dinâmica do sistema respiratório quando comparada aos momentos antes e após a intervenção.
- 2- A inalação endotraqueal com a beclometasona em recém-nascidos pré-termo apresentou diferença estatisticamente significativa, quanto à resistência de vias aéreas da população em questão. Apresentando uma diminuição desta variável quando comparada aos momentos antes e após a intervenção.
- 3- Na inalação endotraqueal com a beclometasona em recém-nascidos pré-termo, o índice de oxigenação não apresentou diferença estatisticamente significativa nos momentos antes e após a utilização desta medicação por via inalatória.
- 4- A furosemida inalatória endotraqueal não alterou a complacência dinâmica do sistema respiratório da população selecionada.
- 5- A resistência de vias aéreas não foi modificada após a utilização de furosemida administrada por via inalatória endotraqueal em recém-nascidos pré-termo.
- 6- O índice de oxigenação não apresentou diferença estatisticamente significativa após a aplicação de furosemida por via inalatória nos recém-nascidos estudados.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Unidade de Tratamento Intensivo. N°. 2.918, de 09 de Junho de 1998. [On Line] Ministério da Saúde. [Acesso em: 19 de Agosto de 2000]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>
2. Finer NN, Boyd J. Chest physiotherapy in the neonate: A controlled study pediatrics. J Pediatr . 1978; 61(2): 282-285.
3. Facchini FP. Regionalização da atenção neonatal. In: Marba STM, Cappa Filho, FM. Manual de neonatologia. Campinas: Revinter; 1998. p. 120-129.
4. Bernfield M. Apresentação. In: Cloberty J, Stark AR. Manual de neonatologia. 3 ed. São Paulo: Medsi, 1993. sp.
5. Laurenti R, Buchalla CM. Estudo da morbidade e mortalidade perinatal em maternidades. Rev. Saúde Pública. 1985; (19):225-32.
6. Miyoshi MH, Kolpelman BI. Síndrome do desconforto respiratório neonatal. In: Almeida MFB, Goulart AL, Guinsbrug R, Kopelman BI, Miyoshi MH, Santos AMN. Diagnostico e Tratamento em Neonatologia. 1 ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 67 - 76
7. Faustino A F. Mecânica pulmonar de pacientes em suporte ventilatório na unidade de terapia intensiva. conceitos e monitorização. Rev Bras Ter Inten. 2007; 2(19) 161-169.
8. Brasil. Ministério da Saúde -SVS – Sistema se informações sobre nascidos vivos (SINASC) e Sistema de informações sobre mortalidade (SIM). Data SUS [on line] Ministério da Saúde. [01/02/2009:]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B378C5D0E0F359G22H0I1Jd5L25M0N&VInclude=../site/infsaude.php>
9. Andrade CLT, Szwarcwald CL, Castilho EA. Baixo peso ao nascer no Brasil de acordo com as informações sobre nascidos vivos do Ministério da Saúde - 2005. Cad. Saúde Púb. 2008; 24(11): 2564- 2572

10. Gastau AG, Honer MR, Cunha RV. Mortalidade infantil e vitabilidade em Mato Grosso do Sul, Brasil, 2000 A 2002. *Cad. Saude Publica.* 2008; (7):1631-1640.
11. Miyoshi MH, Guinsburg R, Kopelman BI. Síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido. In: \_\_\_\_\_. *Distúrbios respiratórios no período neonatal.* 1ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 63-74.
12. Knobel E. *Pediatria e neonatologia (Terapia intensiva).* 1 Ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
13. Simões A. *Manual de neonatologia.* 1ed. São Paulo: Medsi; 2002.
14. Lopes SMB. Organização de um programa de acompanhamento do recém-nascido de risco. In: \_\_\_\_\_; *Follow up do recém-nascido de alto risco.* São Paulo: Medsi; 1999. p. 5-6.
15. Carvalho WB, Hirschheimer MR, Proença JO, Freddi NA, Troster EJ. *Ventilação pulmonar mecânica em pediatria e neonatologia,* 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2004.
16. Cheifetz IM. Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respir.Care.* 2003; 4 (48):442-458.
17. Cunningham MD. Monitoring pulmonary function. In: Goldsmith JP, Karotkin EH. *Assisted ventilation of the neonate.* 2 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1988. p.233-43.
18. Bonassa,J. Mecânica respiratória aplicada à ventilação neonatal. In: Carvalho WB, Kopelman BI *Ventilação pulmonar mecânica em neonatologia e pediatria.* São Paulo: Lovise; 1995. p. 33-61.
19. West JB. *Fisiologia respiratória.* 6 ed. São Paulo: Manole; 2002.
20. Broitman E, Fabres J, Carlo W. Ventilação mecânica no recém-nascido. In: *Avanços em perinatologia.* São Paulo: Guanabara Koogan,; 2004. p. 211-221.

21. Ortiz RM, Cilley RE, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric respiratory failure. *Pediatr Clin North Am.* 1987; 34(1): 39-46.
22. Greenspan JS, Antunes MJ, Holt WJ, Mcelwee D, Cullen JA, Spitzer AR. Pulmonary sequelae in infants treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 23(1):31-38.
23. Santos ML Efeitos de técnicas fisioterapêuticas desobstrutivas na mecânica respiratória e oxigenação de neonatos pré-termo em ventilação mecânica [Dissertação]. Campo Grande, MS: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2001.
24. Abrams AC. *Farmacologia clínica, princípios para prática de enfermagem.* 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2006.
25. Craig CR, Stitzel RE. *Farmacologia moderna.* 4 ed. São Paulo: Guanabara, 1996.
26. Hudman JG, Limbird L, Gilman AG. *As bases fisiológicas da terapêutica.* 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.
27. Cole CH.; Shah B, Abbasi S, Demissie S, Mackinnon B, Colton T, Frantz ID. Adrenal function in premature infants during inhaled beclomethasone therapy. *J. Pediatr.* 2000; 136(3):851-2.
28. Mikander K, Turpeinen M, Wollmer P. The conventional ultrasonic nebulizer proved inefficient in nebulizing a suspension. *J. Aerosol. Med.* 1999; 12(4):47-53.
29. Shinwell ES, Karplus M, Zmora E. Failure of early postnatal dexamethasone to prevent chronic lung disease in infants with respiratory distress syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1996; 74(5): 33-37.
30. Bancalari E. Corticosteroides and neonatal chronic lung disease. *Entr. J. Pediatr.* 1998; 9(3):531-37.

31. Arend EE, Fischer GB, Mocelin H, Medeiros L. Corticóide inalatório: efeito no crescimento e na supressão adrenal. *J Bras Pneumol.* 2005; 31(4): 341-9.
32. Aravena C, Salas I, Tagle R, Jara A, Miranda R, McNab P, Rodrigues JÁ, Valdes G, Valdivieso A. Hypokalemia, hypovolemia and eletrocardiographic changes due to furosemide abuse. Reporto f one case. *Rev. Méd. Chile.* 2007; 135:1456-1462.
33. Fiori RM. Papel dos corticosteróides nas doenças respiratórias do recém-nascido. In: Miyoshi MH, Guinsberg R, Kopelman B. *Distúrbios respiratórios no período neonatal.* 1 ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 389-392.
34. Carero L, Hernandez GA. Furosemida: mitos y realidades sobre su utilidad en asma. *AVFT.* 2003; 22(1):7-12
35. Soloperto M, Marini M, Brasca C, Fasoli A, Amattoli S. The protective effect of furosemide on the generation of superoxide anions by human bronchial epithelial cells and pulmonary macrophages in vitro. *Pulm Pharmacol.* 1991; 4(8): 80-84.
36. Lundergan CF, Fitzpatrick TM, Rose JC, Ramwell PW, Cot PA. Effect Of Cyclooxygenase Inhibition On The Pulmonary Vasodilator Response To Furosemide. *J Pharm Exp Ther.* 1988; 246(5): 102-106.
37. Parra J, Martinez E, Sánchez J, Arteaga I, Meza J, Leon A. Efectos de furosemida en la hiperreactividad de las vias aereas inducida por agua destilada y ejercicio. *Arch Venezolanos de Puericultura y Pediatría.* 1998; 61(1):27-31.
38. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Cip R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatr.* 1991; 119(7): 417-423.
39. Sarmiento GJV. *Fisioterapia respiratória no paciente crítico: rotinas clínicas.* 1 ed. São Paulo: Manole, 2005.
40. Palhares D B. *Medicamentos em neonatologia.* São Paulo: Atheneu; 2000.

41. Shott S. Statistics for health professionals. London: W.B. Saunders Company, 1990.
42. Langman J. Embriologia do sistema respiratório. In: \_\_\_\_\_. Embriologia médica. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 1985. p. 197- 204.
43. Costa HPF, Marba ST. O recém-nascido de muito baixo peso. 1 ed. São Paulo: Atheneu; 2003.
44. Abbasi S, Dyer D, Khan B. Chest physiotherapy and post-extubation atelectasis iInfants. *Periatr Pulmonol.* 1996; 21(4):227-30.
45. Carlo WA. Ventilação assistida. In: Klaus MH, Fanaroff AA. Alto risco em neonatologia. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p. 1993-207.
46. Migliori M, Gallina MR, Bona G. Pratical applications of monitoring respiratory mechanics in newborn. *Minerva Pediatr.* 1999; 51(3):57-64.
47. Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr.* 2008; 84(3): 192-202.
48. Cerasoli F. Developing the ideal inhaled corticosteroid. *Chest.* 2006; 130( 2 ):54S-64S
49. Rizzo MC, Solé D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr.* 2006; 82 (5 Suppl):198-205.
50. Jonsson B, Eriksson M, Soder O. Long-term effects of budesonide or neodocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000; 343(15):1054-63.
51. Kari M, Hallman M, Eronco M, Terano K, Virtenen M, Koinisto M. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of buntah surfactant: a randomised placebo controlled multicinter Study. *Pediatr.* 1994; 93(9):730-6.

52. Parikh NA, Locker RG, Chidekel A, Leef KH, Emberger J, Paul DA. et al. Efeito do corticóide inalatório em marcadores de inflamação pulmonar e maturação pulmonar em prematuros com doença pulmonar crônica em evolução. *J Am Osteopath Assoc.* 2004; 104(3): 114-20.

53. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Plus*, Issue 3, 2008, Oxford: Update Software

54. Dimitriou G, Greenough A, Giffin FJ, Kavadia V. inhaled versus systemic steroids in chronic oxygen dependency of preterm infants. *Eur J Pediatr* 1997; 156(7):51-55.

55. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, 2008. Oxford:Update Software.

56. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics.* 2001; 107(10):232-40.

57. Committee on fetus and newborn: american academy of pediatrics. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics.* 2002; 109(12):330-8.

58. Khan N, Brown A, Venkataraman ST. Predictors of extubation success and failure in mechanically ventilated infants and children. *Crit Care Méd.* 1996; 24(9): 1568-79.

59. Jardim JRB, Filho SPC. Fisiologia pulmonar. In: Miyoshi MH, Guinsberg R, Kopelman B. *Distúrbios respiratórios no período neonatal.* 1 ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 15-32.

60. Ramos JR, Odeh CSA, Lopes JM. Mecânica pulmonar no recém-nascido normal. *Jornal de Pediatria.* 1994; 70(3): 163-7.

61. Ferreira ACP. Auto-PEEP: Estudo de um novo dispositivo pra medida em recém-nascido e lactentes submetidos à ventilação pulmonar mecânica e repercussões sobre a mecânica respiratória e gases arteriais [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; 1995.
62. Ozdemir A, Brown M, Morgan W. Markers and mechators of inflamation in neonatal lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23(8):292-306.
63. Gupta GK, Cole CH, Abbasi S, Demissie S, Njinimbam C, Nirlsen HC.; et al. 3 rd. Effects of early inhaled beclomethasone therapy on tracheal aspirate inflammatory mediatorsil-8 and il-1ra in ventilated preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 30(5):275-81.
64. Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, et al. Randomised controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress sundrome. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* 1999; (80):203-08.
65. Merz U, Kusenbach G, Hausler M, Peschgens T, Hornchen H. Inhaled budesoride in ventilator dependent preterm infants: a randomized, doubleblind pilot study. *Biol. Neonate.* 1999; (75):46-53.
66. Lundergan CF, Fitzpatrick TM, Rose JC, Ramwell PW, Kot PA. Effect of cyclooxygenase inhibition on the pulmonary vasodilator response to furosemide. *J. Pharmacol. Experim. Therap.* 1998; 246(1):102-106.
- 67 Cameron D, Clay M, Silverman M. Evaluation of nebulizers for use in neonatal ventilator circuits. *Crit. Care Med.* 1990; 18(8):866-70.
68. Rastogi A, Luayon M, Ajayi OA, Pildes RS. Nebulized furosemide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1994; (125):976-79.
69. Prabhu VG, Keszler M, Dhanireddy R. Pulmonary function changes after nebulised and intravenous frusemide in ventilated premature infants. *Arch. Dis. Childhood.* 1997; (77):32-35.

70. Pai VB, Nahata MC. Aerolized furosemide in the treatment of acute respiratory distress and possible bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Ann Pharmacother*. 2000; 34(3):386-92.
71. Peterson RG, Simmons MA, Rumack BH, Levine RL, Brooks JG. Pharmacology of furosemide in the premature newborn infant. *J. Pediatr*. 1980; 97(1):139-43.
72. Brown ER, Stark A, Sosenko I, Lawson EE, Avery ME. Bronchopulmonary dysplasia: possible relationship to pulmonary edema. *J. Pediatr*. 1978; (92):982-84.
73. Zimmerman JJ, Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary Dysplasia. *Clin. Perinatol*. 1995; (22):429-56.
74. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. (Cochane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
75. Gortner L, Bernsau V, Hellwege HH, Hieronimi G, Jorch G, Reiter HL. Does prophylactic use of surfactant change drug utilization in very premature infants during the neonatal period? *Dev. Pharmacol. Ther*. 1991; (16):1-16.
76. Sonntag J. Effect of dexamethasone and spironolactone therapy on diuresis and creatinine clearance in premature infants with a birth weight below 1,500g. *Klin. Padiatr*. 1996; 208(12):319-22.
77. Ravel NC, Leef KH, Antunes, MJ, Stefano JL. Effect of aerosolized furosemide on pulmonary function in infants with bpd: a randomized banded placebo controlled trial. *Pediatr. Res*. 1994; (35):112-25
78. Kugelman A, Durand M, Garg M. Pulmonary effect of inhaled furosemide in ventilated infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr*. 1997; 99(1):71-75.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PESQUISA

Pesquisa: Função Pulmonar e Índice de Oxigenação de Recém-nascido Pré-Termo Submetido à Inalação Endotraqueal de Beclometasona e Furosemida.

Caros pais ou responsáveis pela criança internada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Sabendo que seu filho está com dificuldade para respirar sendo necessário a ajuda de um aparelho mecânico para manter a função adequada dos pulmões, gostaríamos de requerer por meio desta, sua autorização para que seu filho seja incluso na pesquisa descrita acima.

Temos como objetivo neste trabalho, verificar o quanto às medicações propostas (beclometasona, furosemida) administradas por via inalatória exercem influencia na função pulmonar. Para que isso seja feito, será usado um aparelho, o Monitor de Mecânica Respiratória, que irá medir a velocidade e quantidade de ar que entra e sai dos pulmões, e também, examinar através de um exame de sangue retirado por cateter, como os pulmões do seu filho estão oxigenando o sangue nas artérias.

Gostaríamos de salientar que a participação neste projeto é voluntária, sem qualquer prejuízo no tratamento que seu filho esta recebendo ou venha receber.

Este exame de sangue e as medidas acima descritas serão realizados antes e depois do seu filho receber a respectiva medicação. A criança não sentirá desconforto algum, uma vez que será mantido dormindo através de medicamentos durante todo o procedimento, o que normalmente já é realizado na criança sob respiração artificial.

Os resultados obtidos serão confidenciais e o anonimato da criança será preservado.

O responsável pode retirar o seu consentimento a qualquer momento, se assim desejar sem qualquer prejuízo ao paciente.

Coloco-me a disposição para sanar qualquer dúvida que a família venha a ter a respeito desta pesquisa

#### Autorização

Declaro para os devidos fins que li e entendi este termo de consentimento e autorizo a participação do meu filho (a) no estudo:

Nome \_\_\_\_\_ do \_\_\_\_\_ recém-nascido:

Nome \_\_\_\_\_ da \_\_\_\_\_ mãe, \_\_\_\_\_ pai \_\_\_\_\_ ou \_\_\_\_\_ responsável:

RG: \_\_\_\_\_ SSP: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Responsável pela pesquisa: Leila Simone Foerster Merey

Telefones para contato: 33265024/ 81386534

Orientador da pesquisa: Prof.Dr. Durval Batista Palhares

Coordenador do Mestrado: Prof. Dr. Ricardo Aydos

## **APÊNDICE B – Termo de Consentimento sobre uso de imagem**

### **TERMO DE CONSENIMENTO PARA USO DE IMAGEM**

Pesquisa: Função Pulmonar e Índice de Oxigenação de Recém-nascido Pré-Termo Submetido à Inalação Endotraqueal de Beclometasona e Furosemida.

Caros pais ou responsáveis pela criança internada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Gostaríamos de pedir sua autorização para tirarmos fotos, bem como utilizá-las em nosso trabalho, caso seja necessário. A identidade da criança será preservada e a utilização será somente para fins científicos.

A participação neste projeto é voluntária, sem qualquer prejuízo no tratamento que seu filho esta recebendo ou venha receber. O responsável pode retirar o seu consentimento a qualquer momento, se assim desejar sem qualquer prejuízo ao paciente.

Coloco-me a disposição para sanar qualquer dúvida que a família venha a ter a respeito do uso de imagem.

#### **Autorização**

Declaro para os devidos fins que li e entendi este termo de consentimento e autorizo a reprodução da imagem do meu filho (a) no estudo para fins científicos:

Nomedo recém-nascido: \_\_\_\_\_

Nomeda mãe, pai ou responsável: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ SSP: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Responsável pela pesquisa: Leila Simone Foerster Merey

Telefones para contato: 33265024/ 81386534

Orientador da pesquisa: Prof.Dr. Durval Batista Palhares

Coordenador do Mestrado: Prof. Dr. Ricardo Aydos



**APÊNDICE D - Instrumento de Coleta de Dados – Resultados**

Pré - intervenção		Pós - intervenção	
Com. Dinâm.			
Rvamédia			
	Pré - intervenção	Pós - intervenção	
PH			
PaCO2			
PaO2			
SatO2			
HCO3			
BE			
<b>Gasometria: Punção ( ) / Cateter Umbilical ( )</b>			
<b>Considerações Gasométricas:</b>			
<b>Índice de Oxigenação: Pré-intervenção</b>			
$MAP = (Ti \times P_{insp} + Te \times PEEP)$ $Ti + Te \quad Ti + Te$ $IO = MAP \cdot FiO_2 \times 100 / PaO_2 \qquad IO = \underline{\hspace{2cm}}$			
<b>Índice de Oxigenação: Pós-intervenção</b>			
$MAP = (Ti \times P_{insp} + Te \times PEEP)$ $Ti + Te \quad Ti + Te$ $IO = MAP \cdot FiO_2 \times 100 / PaO_2$ $IO = \underline{\hspace{2cm}}$			