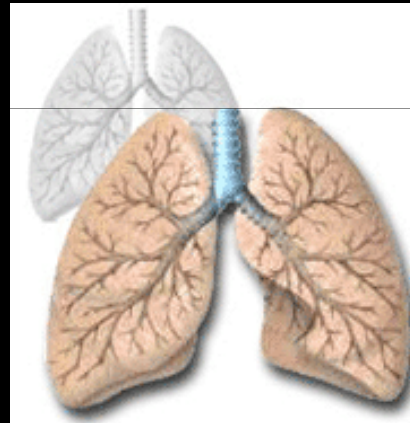




Adjunctive pharmacotherapy in neonates with respiratory failure



Tai-Fai Fok

Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 14 (2009) 49–55



Resumo:

Além da oxigenioterapia inalatória, CPAP nasal e ventilação mecânica, há outras terapias coadjuvantes que melhoram a função pulmonar dos recém-nascidos (RN) e que incluem os broncodilatadores, os diuréticos, os agentes mucolíticos e os anti-inflamatórios.

Este capítulo fornece um panorama dos mais estudados agentes incluindo broncodilatadores inalatórios, diuréticos e corticoesteróides tanto inalatórios como sistêmicos, usados no tratamento da síndrome de desconforto respiratório (SDR), broncodisplasia pulmonar (BDP) e síndrome de aspiração meconial (SAM).

Os agentes mucolíticos incluem a acetilcisteína e a deoxiribonuclease e os anti-inflamatórios incluem os antibióticos macrolídeos, cromoglicato, pentoxifilina e célula Clara humana recombinante.

BRONCODILADORES



ASPECTOS PRÁTICOS

- Broncodilatadores inalatórios B-agonistas (salbutamol e terbutalina) e os anticolinérgicos (atropina e ipratropium) podem resultar num curto período de melhora na mecânica pulmonar (aumento da complacência pulmonar, redução da resistência de vias aéreas e melhora nas trocas gasosas) e nos escores de sintomas, tanto na respiração espontânea quanto nos neonatos com DBP em ventilação mecânica.
- No entanto, não há evidência de benefícios no uso prolongado, quando usado para a prevenção ou tratamento da DBP.
- Uma metanálise recente avaliando estudos controlados e randomizados mostrou que o uso de broncodilatadores inalatórios não mostrou diferença significativa na duração da ventilação mecânica nas crianças de risco para BDP e concluíram que os dados são insuficientes para avaliar , de forma confiável, o uso dos broncodilatadores na prevenção da BDP (Ng GY, Da S, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3).CD003214.)



DIURÉTICOS

- ❖ Bebês com SDR ou na fase inicial da DBP apresentam frequentemente edema alveolar e intersticial, resultante do aumento da permeabilidade capilar pulmonar secundária à persistência do canal arterial (PCA) e sobrecarga hídrica.
- ❖ Os diuréticos teoricamente melhoram a função pulmonar pela remoção do excesso de líquidos nos pulmões.
- ❖ Os diuréticos mais utilizados em neonatos são a furosemida, os tiazídicos e a espironolactona.



❖ FUROSEMIDE

- Efeitos colaterais: depleção de volume, hiponatremia e cloremia, alcalose metabólica, hipercalciúria e litíase (até nefrocalcinose) , coledlitíase, osteopenia secundária à hiperfosfatúria e ototoxicidade. Pode também aumentar a excreção de prostaglandina E e manter a patência do canal arterial em prematuros.
- Após alguns dias de uso, pode haver tolerância e redução da diurese.
- Uma revisão mostrou que o uso de furosemida em prematuros abaixo de 3 semanas de vida apresenta efeitos inconsistentes, ao passo que, após 3 semanas de vida, uma única dose intravenosa de 1 mg/kg levou á melhora da função pulmonar, de maneira transitória. (Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1). CD001453.
- O uso crônico melhora tanto a oxigenação quanto a mecânica respiratória, mas há poucas evidências em relação à redução da necessidade de suporte ventilatório, tempo de permanência no hospital ou melhora da sobrevida.



❖ TIAZÍDICOS

- Efeitos colaterais: hipovolemia, hiponatremia, hipopotassemia e hipocloremia, alcalose metabólica, hiperuricemia e aumento da nefrotoxicidade droga-induzida.
- Geralmente associados com espironolactona, como poupador de potássio, sódio e cloro.
- O uso de hidroclorotiazida e espironolactona por 1 a 4 semanas em PT de muito baixo peso com DBP moderada resulta em aumento do débito urinário, com melhora da complacência pulmonar e da oxigenação, além de aumento da sobrevida na alta. (Albersheim SG, Solimano AJ, Sharma AK, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of long-term diuretic therapy for bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989;115:615–20.)

ASPECTOS PRÁTICOS:

- ✓ O uso crônico de furosemida e tiazídicos, com ou sem espironolactona, melhora a mecânica pulmonar. No entanto, seu uso rotineiro não é recomendado, em função da evidência da ausência de benefícios a longo prazo.
- ✓ O uso associado de furosemida e tiazídicos não protege o prematuro com hipercalciúria, nefrocalcinose ou cálculo renal.

DIURÉTICOS INALATÓRIOS



- α Somente a furosemida tem sido usada na forma de inalação em neonatos, onde atuaria inibindo os neurotransmissores colinérgicos, não-adrenérgicos e os não-colinérgicos das vias aéreas.
- α Apesar de controversos, os estudos parecem demonstrar que uma dose de 1 mg/kg de furosemida por via inalatória aumenta o débito urinário e a função pulmonar, sem muitos dos efeitos adversos da medicação ou alteração do equilíbrio hidro-eletrolítico. (Prabhu VG, Keszler M, Dhanireddy R. Pulmonary function changes after nebulised and intravenous frusemide in ventilated premature infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997;77:F32–5.)
- α Há várias limitações nos estudos, tanto pela amostra reduzida quanto pela difícil detecção dos reais efeitos terapêuticos da medicação.
- α **PONTOS PRÁTICOS:**
Uma dose de furosemida inalatória melhora a mecânica pulmonar transitoriamente, mas seu uso de rotina não é recomendado pela falta de evidências de benefício a longo prazo.

AGENTES MUCOLÍTICOS



- A acetilcisteína é o agente mucolítico mais usado em crianças e adultos, sendo um potente antioxidante e um precursor da glutathione (o mais abundante antioxidante natural presente no nosso organismo).
 - O efeito protetor em prematuros antes de desenvolver DBP significativa não é muito claro, não sendo encontrado efeitos benéficos em neonatos intubados, com aumento da secreção de muco ,tanto no uso intravenoso como no inalatório (este último mostrou até aumento da resistência de vias aéreas no 3º dia de tratamento) .(Bibi H, Seifert B, Oullette M, Belik J. Intratracheal N-acetylcysteine use in infants with chronic lung disease. Acta Paediatr 1992;81:335–9.)
 - As melhores ações para a redução do muco parecem ser a adequação da umidificação e a aspiração do tubo traqueal sempre que houver acúmulo de secreções.
- **PONTO PRÁTICO:**
Não há evidência que suporte o uso de rotina de acetilcisteína na DBP ou na SAM.

ANTI-INFLAMATÓRIOS

CORTICOESTERÓIDES (CTCD) NA DBP e SAM



- ✓ Há poucos estudos de uso de CTCD na SAM.
- ✓ A revisão da Cochrane não mostrou diferenças no tempo de ventilação, incidência de pneumotórax ou redução da mortalidade. (Ward M, Sinn J. Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4). CD003485.)
- ✓ O uso de CTCD inalatórios é mais seletivo para trato respiratório baixo, necessitando de menores doses que a via sistêmica e , teoricamente, com menores efeitos colaterais.
- ✓ Alguns trabalhos mostraram pequenos benefícios como redução do tempo de VM, redução dos marcadores inflamatórios na secreção traqueal e aumento da complacência pulmonar. (Cole CH, *N Engl J Med* 1999; Gupta GK, *Pediatr Pulmonol* 2000; Zimmerman JJ, *Am J Perinatol* 1998; Jonsson B, *Acta Paediatr* 2000; Fok TF, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; Pappagallo M, *Indian J Pediatr* 1998)
- ✓ Outros estudos não demonstraram benefícios na supressão da inflamação ou prevenção da DBP. (Dugas MA, *Pediatrics* 2005; Inwald DP, *Eur J Pediatr* 1999; Merz U, *Biol Neonate* 1999; Jangaard KA, *Paediatr Child Health* 2002; Cloutier MM, *Pediatr Pulmonol* 1993; Cole CH, *N Engl J Med* 1999; Groneck P, *Pediatr Pulmonol* 1999)



PONTOS PRÁTICOS:

- O uso rotineiro de esteróides na prevenção e tratamento de DBP não é indicado devido aos efeitos colaterais (HA, hiperglicemia, sangramento GI, miocardiopatia hipertrófica e infecção), principalmente os relacionados ao desenvolvimento neurológico (alterações no desenvolvimento, paralisia cerebral e aumento da retinopatia da prematuridade).
- O *guideline* publicado pela AAP em 2002 não recomenda o uso de CTCD na DBP nos PTMBP, sendo seu uso restrito a situações especiais, como necessidade de altos parâmetros e O₂ na VM.
- Os CTCD inalatórios podem ser uma boa alternativa, mas não há evidência suficiente que recomende seu uso, tanto na a DBP como na SAM. (Ward M., *Cochrane Database Syst Rev* 2003).
- Não há evidência que indique o uso de rotina de CTCD inalatório ou sistêmico na prevenção ou tratamento da DBP em prematuros (Shah SS, *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1). CD002058)



MACROLÍDEOS

- A azitromicina e os outros macrolídeos são potentes agentes anti-inflamatórios e imunomoduladores, além de apresentarem atividade contra *Ureaplasma urealyticum*, muito associada à DBP em prematuros.
- O uso de azitromicina pareceu reduzir o tempo de ventilação mecânica e a necessidade de CTCD sistêmico. Mais estudos são necessários para comprovar os encorajadores resultados nesse piloto. (Ballard HO, et al. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. Respir Res 2007;8:41).



CROMOGLICATO DE SÓDIO

- ❖ Potente agente anti-inflamatório usado na asma, reduz a broncoconstrição, diminuindo o influxo de neutrófilos e também previne a formação de superóxido pelos neutrófilos ativados.
- ❖ Os dois estudos realizados mostraram resultados controversos (Viscardi RM, *Am J Respir Crit Care Med* 1997; Watterberg KL, *Pediatrics* 1993) , não havendo ainda evidências que justifiquem seu uso na prevenção da DBP dos prematuros . (Ng GY, *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2). CD003059)

PENTOXIFILINA

Metilxantina com propriedades anti-inflamatórias relacionadas à supressão das citocinas pró-inflamatórias que agredem os pulmões, cujo uso inalatório mostrou-se semelhante ao uso de dexametasona intravenosa. Porém, não há evidências que respaldem seu uso neste momento . (Lauterbach R, *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:433–8).