

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM NEONATOLOGIA

**Avaliação de potássio, sódio e cálcio em neonatos com Displasia
Broncopulmonar em uso de diuréticos**

RIBEIRO, Marcelo ¹, MENDES, Sabrina Kelly Ramos ², CHIATTONE, Maria Fernanda ²,
ARCHONDO, Márcia Eugênia del. Llano.³

RESUMO

Os diuréticos, no tratamento da Displasia Broncopulmonar (DBP), têm como função diminuir a retenção hídrica e auxiliar a reabsorção do edema intersticial dos pulmões. É uma doença crônica causada pela inflamação da membrana pulmonar e sua morbidade é mais comum em recém-nascidos com extremo baixo peso (EBP). O tratamento com diuréticos incluem os de alça, os tiazídicos e os poupadores de potássio.

Objetivo: analisar possíveis efeitos da terapia com diuréticos sobre os íons de cálcio, sódio e potássio de amostras de sangue e urina dos neonatos diagnosticados com Displasia Broncopulmonar.

Resultados: As concentrações séricas de sódio apresentaram variações abaixo dos valores mínimos de referência sendo suas alterações creditadas ao uso farmacológico. Outros resultados apresentaram limitações sendo um dificultador do estudo.

Palavras-chave: displasia broncopulmonar; prematuridade; diuréticos; eventos adversos.

**Evaluation of potassium, sodium and calcium in neonates with
Bronchopulmonary Dysplasia using diuretics**

ABSTRACT

Diuretics, in the treatment of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), have the function of decreasing water retention and assisting the reabsorption of interstitial edema of the lungs. It is a chronic disease caused by inflammation of the lung membrane and its morbidity is more common in extremely low birth weight (EBP) newborns. Treatment with diuretics includes loop diuretics, thiazides and potassium spacers.

Objective: to analyze possible effects of diuretic therapy on calcium, sodium and potassium ions in blood and urine samples from neonates diagnosed with Bronchopulmonary Dysplasia.

Results: Serum sodium concentrations showed variations below the minimum reference values and their alterations were credited to pharmacological use. Other results presented limitations as a hindrance to the study.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; prematurity; diuretics; adverse effects.

INTRODUÇÃO

A terapia com diuréticos no tratamento da Displasia Broncopulmonar (DBP) tem como objetivo diminuir a retenção hídrica, auxiliando na reabsorção do edema intersticial excessivo dos pulmões, o que resulta em mudanças fisiológicas na conformação pulmonar ¹.

DBP é uma lesão pulmonar crônica causada pela inflamação da membrana hialina do pulmão ou ventilação mecânica prolongada de altas concentrações de

oxigênio. A evolução da doença é caracterizada pela insuficiência respiratória grave, hipertensão pulmonar com alterações radiológicas características, como enfisema, atelectasia e fibrose, alguns casos de DBP são associados com o aumento da área cardíaca ^{2,3,1}.

A doença tem alta morbidade e é a mais comum em recém-nascidos (RN) de extremo baixo peso (EBP). A incidência da doença aumenta com a diminuição do peso de nascimento (PN) e idade gestacional (IG). Sua ocorrência é pouco comum em neonatos com idade gestacional superior a 34 semanas, apesar de existirem casos descritos em recém-nascidos a termo ^{4,3}. A introdução de novas terapias e técnicas de ventilação mecânica colaboraram para a diminuição da sua incidência ^{3,5}.

Os critérios clássicos de diagnósticos para DBP incluem: nascimento prematuro, presença de Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), histórico de ventilação mecânica com alta concentração de oxigênio e alta pressão das vias aéreas ⁶.

Os principais diuréticos comumente utilizados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) para casos de DBP incluem os diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos e diuréticos poupadores de potássio. Os três tipos têm diferentes mecanismos de ação, bem como diferentes benefícios e malefícios associados ao seu uso ¹.

O diurético de alça de escolha é representado pela furosemida que atua na alça de Henle levando a um aumento significativo da diurese ao inibir ativamente a bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$. No entanto, deve-se ter o cuidado com a depleção de volume, distúrbios hidroeletrólíticos, nefrocalcinose, alcalose metabólica, hiponatremia, hipovolemia, depleção de cloretos e cálculos renais secundários ^{7,8,9,3}.

O diurético da classe dos poupadores de potássio de escolha é a espironolactona. Esse fármaco é um antagonista específico dos receptores da aldosterona local da troca sódio / potássio no túbulo contorsido distal ⁹. É mais frequentemente utilizado na população neonatal devido a seu efeito poupador de potássio, sendo utilizado em conjunto com a hidroclorotiazida para maximizar a diurese. Um número limitado de ensaios clínicos com o uso de espironolactona e hidroclorotiazida, em conjunto, para o tratamento da DBP demonstrou um aumento geral na produção de urina, o que não significa a melhoria do quadro clínico.

Riscos associados à espironolactona incluem hipercalcúria quando a medicação é utilizada em combinação com diuréticos tiazídicos ¹.

Outro tratamento indicado para a DBP é o diurético tiazídico hidroclorotiazida . O mecanismo de ação é baseado na atuação por excreção de sódio e cloreto nos túbulos renais distais. O fármaco causa perda de potássio e bicarbonato que resultam em hipocalcemia significativa. Outros eventos adversos podem surgir como a hipovolemia, aumento da nefrotoxicidade induzida por drogas, hiponatremia, hipocloremia, hiperuricemia e alcalose metabólica. A fim de minimizar o efeito hipocaliêmico dos tiazídicos, este é geralmente administrado em conjunto com a espironolactona, um inibidor competitivo da aldosterona que aumenta a excreção de sódio, cloreto e água, enquanto poupa potássio ⁷.

A partir do conhecimento da terapêutica dos diuréticos, o estudo tem o objetivo de analisar possíveis efeitos da terapia com diuréticos sobre os íons de cálcio, sódio e potássio de amostras de sangue e urina dos neonatos diagnosticados com Displasia Broncopulmonar.

Materiais e Métodos

O estudo de caso observacional, quantitativo e prospectivo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um Hospital e Maternidade de grande porte, com média mensal em 2018 de 558 partos, localizado na Região Norte da cidade de São Paulo. A amostra foi por conveniência a partir do diagnóstico de Displasia Broncopulmonar.

Para a realização dos trabalhos, utilizamos o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A coleta de dados foi aprovada pelo parecer nº 2.720.377 do Comitê Científico e Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Maternidade Vila Nova Cachoeirinha e pelo parecer nº 2.660.981 do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Santo Amaro – UNISA.

A coleta de dados ocorreu entre os meses de junho a outubro de 2018 durante o período de internação dos indivíduos na unidade de terapia intensiva neonatal (UTINEO). Os neonatos diagnosticados com DBP e tratados com diuréticos (furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida ou associação entre os fármacos), por via de administração oral, no período maior que sete dias foram incluídos no

estudo. Foram excluídos os neonatos que fizeram tratamento menor que sete dias e sem diagnóstico definido de DBP.

A análise do prontuário dos pacientes teve ênfase nos dados neonatais (menor que 28 dias) como: peso do neonato inicial. Enquanto os dados dos fármacos foram: posologia, concentração dos fármacos e frequência de administração.

As dosagens dos eletrólitos sódio e potássio foram efetuadas em amostras de sangue e a dosagem do íon cálcio foi realizada através de exame de urina em amostra isolada. A coleta dos materiais foi feita pela equipe de enfermagem do setor de unidade de terapia intensiva neonatal (UTINEO). Foram elaborados bancos de dados em Excel com todas as variáveis do projeto.

Resultados e Discussões

Obtivemos total de 3 pacientes que foram diagnosticados com Displasia BroncoPulmonar e que receberam tratamento medicamentoso com os diuréticos. A prematuridade, baixo peso ao nascimento, sexo masculino, e doença da membrana hialina (DMH) têm sido associados à DBP ⁴.

Tabela 1. Dados neonatais no diagnóstico de DBP.

Idade Gestacional 23 á 28 semanas	RN's Extremo Baixo Peso <1000g	RN's Peso >1000g
3	2	1

Na literatura encontramos informações de que a população com probabilidade de desenvolver a DBP inclui RN's de extremo baixo peso (RNEBP). Com peso ao nascer (<1000 g) e nascidos com idade gestacional de 23 a 28 semanas¹⁰.

No presente estudo de caso dentre os 3 pacientes temos 2 RNEBP, com menos de 28 semanas de gestação.

Tabela 2. Dados referentes aos diuréticos utilizados conforme prescrição médica.

Medicamento Prescrito	Dose prescrita mg/kg/dia	Frequência de administração
Furosemida	1 mg	1x ao dia 1
		12x12 horas 0

Hidroclorotiazida	2,25 mg	1x ao dia 1
	1 mg	12x12 horas 1
Espironolactona	1,8 mg	1x ao dia 1
	2 mg	12x12 horas 2

O compilado dos dados das posologias prescritas em prontuários aponta para doses apropriadas do que autores ponderam como dosagem adequada.

A literatura nos apresenta tratamentos iniciais com furosemida na dose de 1 a 2 mg/Kg/dia, por até duas vezes ao dia ^{3,8}.

E para a associação hidroclorotiazida e espironolactona encontramos dosagem entre 2 a 4 mg/Kg/dia ^{11,12,8,3}.

Amostra por medicamento prescrito

Os dados foram distribuídos em grupos por tratamento para facilitar a identificação e relacionar com número total de neonatos.

Tabela 3. Relação entre número absoluto de neonatos e a terapia com os diuréticos.

Número absoluto de neonatos	Medicamentos Avaliados Conforme Prontuário Médico
1	Terapia medicamentosa em conjunto: hidroclorotiazida; Espironolactona
1	Terapia medicamentosa em conjunto: hidroclorotiazida; Espironolactona e Furosemida
0	Furosemida
1	Espironolactona

É possível observar que 2 neonatos receberam terapia simultânea dos fármacos hidroclorotiazida e espironolactona, sendo 1 indivíduo foi acrescido de furosemida em sua terapia enquanto apenas um indivíduo recebeu monoterapia.

Para minimizar o efeito hipocalêmico das tiazidas, estudos apresentam a associação hidroclorotiazida e espironolactona como a mais frequentemente usada

em neonatos. Devido à diminuição da excreção de potássio urinário, a monitorização do potássio sérico se faz necessária para evitar hipercalemia ^{1,11}.

Avaliação do cátion potássio

Material: Soro

Quadro 1: Avaliação das concentrações séricas de potássio (mmol/L) de neonatos diagnosticados com displasia broncopulmonar e a literatura.

Concentração sérica de potássio (mmol/L)	
Paciente 01	4,3 mmol/L
Paciente 02	5,1 mmol/L
Paciente 03	6 mmol/L

Nota: Método utilizado para dosagem do analito em questão foi por automação eletrodo ion-seletivo (ISE). Valor de referência de 3,5 a 5-1 mmol/L.

Um indivíduo apresentou aumento da concentração sérica de potássio, podendo ser creditado ao uso da espironolactona, devido a seu mecanismo de ação pela inibição da excreção do potássio, sendo necessário o controle sérico para se evitar a hipercalemia¹¹.

Avaliação do cátion sódio

Material: Soro

Quadro 2. Avaliação das concentrações séricas de sódio (mmol/L) de neonatos obtidos em prontuário diagnosticados com Displasia Broncopulmonar.

Concentração sérica de sódio (mmol/L)	
Paciente 01	131 mmol/L
Paciente 02	128 mmol/L
Paciente 03	142 mmol/L

Nota: Método utilizado para dosagem do analito em questão foi por automação eletrodo ion-seletivo (ISE). Valor de referência de 136 a 145 mmol/L.

Nossos dados de concentração sérica apresentaram valores inferiores quando comparados com os valores de referência. Esta diminuição pode ser creditada pelo efeito adverso da hidroclorotiazida que aumenta a concentração de potássio e

diminui a quantidade de sódio entregue no nível de porção distal do néfron, resultando em aumento de trocas de Na^+/K^+ 1,8.

Avaliação do cátion cálcio

Material: Urina em amostra isolada

Outro material utilizado para a análise dos cátions foi a urina, porém foi analisado apenas o cátion cálcio.

Dentre os 3 pacientes selecionáveis para a coleta de urina em amostra isolada, todos os responsáveis legais optaram pela participação através da assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e sendo assim entraram na determinação de cálcio na urina em amostra isolada.

Posteriormente à assinatura do TCLE por parte dos responsáveis legais do RN, o pedido do exame era solicitado junto à equipe médica e só assim se realizava a coleta pela equipe de enfermagem. Após coleta a amostra era encaminhada ao laboratório da própria unidade hospitalar para análise.

Quadro 3. Relação das concentrações de cátion cálcio na urina em amostra isolada de neonatos diagnosticados com Displasia Broncopulmonar.

Concentração cálcio na urina em amostra isolada (mg/dL)	
Paciente 01	2,3 mg/dL
Paciente 02	0,9 mg/dL
Paciente 03	24,6 mg/dL

Nota: O método utilizado para dosagem do analito foi por cresolftealeína complexona.

A determinação do exame do cátion cálcio via laboratório de análises clínicas não nos apresenta valores de referência com os quais possamos realizar uma avaliação mais precisa. A confiabilidade da dosagem do cátion em questão deixa o questionamento de que outro método de coleta e método de análise se faça necessário.

Tabela 4. Correlação entre excreção de cálcio em urina 24h e amostra única simplificada

Amostra urina 24h	Amostra única urina com jejum	r*	p†
Cálcio mg/24 h	cálcio/creatinina (mg/dl)	0,22	<0,02
Cálcio mg/dl RFG	cálcio (mg/100ml RFG)	0,24	0,02

* coeficiente de correlação

† probabilidade de significância

Extraído de: (PENIDO., et al 2001) ¹³.

Utilizamos como fonte de pesquisa o estudo regional de PENIDO., et al 2001, cujo objetivo foi a determinação de valores de referência para excreção urinária de cálcio na prática clínica. Não foram encontrados na literatura estudos cujo apresentassem valores de referência para o comparativo e uma maior discussão de informações sobre nossos dados coletados o que torna necessário a continuidade nos estudos onde o enfoque é o paciente prematuro em UTIN, uma vez que os riscos associados ao uso de espironolactona com a hidroclorotiazida incluem a hipercalcúria ^{1,14}.

Diagnósticos de alterações hipo e hiperexcreções de cálcio devem ser realizados em coleta de urina em 24 horas apresentando o primeiro grande desafio do estudo representando um incômodo para o bebê e para os familiares ¹³.

Considerações Finais

Analisamos as concentrações dos cátions potássio, sódio e cálcio em neonatos com Displasia Broncopulmonar e observamos que a concentração sérica de potássio no ionograma não mostrou variações significativas.

A concentração sérica de sódio apresentou resultados abaixo dos considerados mínimos em comparação aos valores de referência laboratoriais sendo creditado ao efeito adverso da Hidroclorotiazida.

A análise do íon cálcio ao longo do estudo não implica em confiabilidade de resultado, uma vez que o laboratório não trabalha com valores de referência para consulta tornando uma de suas limitações, sendo assim, se fez necessário, a utilização como valor de referência outro trabalho na literatura. Sendo assim se faz necessário uma melhor abordagem voltada ao paciente neonatal.

Fontes de financiamento

“A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização”.

Colaboradores

1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados: Marcelo Ribeiro; Sabrina Kelly Ramos Mendes; Maria Fernanda Chiattonne; Márcia Eugênia del. Llano Archondo.

2- Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; Marcelo Ribeiro; Sabrina Kelly Ramos Mendes; Maria Fernanda Chiattonne; Márcia Eugênia del. Llano Archondo.

3- Aprovação final da versão a ser publicada; Sabrina Kelly Ramos Mendes; Maria Fernanda Chiattonne; Márcia Eugênia del. Llano Archondo.

4- Responsabilidade por todas as informações do trabalho: Marcelo Ribeiro.

Agradecimentos

Agradecemos a Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de São Paulo em parceria com a Universidade de Santo Amaro - UNISA pela iniciativa do programa de Residência Multiprofissional em Neonatologia.

Ao Hospital e Maternidade Escola Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva e sua diretoria clínica da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal pela disponibilização das informações necessárias para a realização deste trabalho.

Conflito de Interesses

“Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses”

REFERÊNCIAS

- 1- Johnson AK, Lync N, Newberry D, Jnah AJ. Impact of Diuretic Therapy in the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia and Acute Kidney Injury in the Neonatal Population. *Advances in Neonatal Care.*, 2017, 17(5): 337-346.
- 2- Okamoto CT, Bahr JA, Silva LLGda, Noronha Lda. Análises histopatológicas e morfométrica no diagnóstico da “nova” displasia broncopulmonar e comparação clinicopatológica com a forma clássica da doença. *J Bras Patol Med Lab.*, 2009, 45(2): 155-160.
- 3- Monte LFV, Filho LVF da S, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *J Pediatr (Rio J).*, 2005, 81(2): 99-110.
- 4- Cunha GS, Filho FM, Ribeiro JD. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo pés. *Jornal de Pediatria.*, 2003, 79(6): 550-556.
- 5- Bhering CA, Mochdece CC, Moreira MEL, Rocco JR, Sant’Anna GM. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. *J Pediatr (Rio J).*, 2007, 83(2):163-170.
- 6- Du Z, Kong X, Ren Y, Feng Z, Huang J, Chen J, Wang R. Relevance of clinical features in the prognosis of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Experimental and therapeutic medicine.*, 2017, 14(4): 3433-3440.
- 7- Fok TF. Adjunctive pharmacotherapy in neonates with respiratory failure. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.*, 2009, 14(1): 49–55.
- 8- Semama DS. Diurétiques et prématuré Diuretics in preterm infants. *Archives de pédiatrie.*, 2006, 13(4): 379–387.
- 9- Radamanthan R. Bronchopulmonary Dysplasia and Diuretics. *NeoReviews.*, 2008, 9(6): 260-267.
- 10- Christou H, Brodsky D. Lung injury and bronchopulmonary dysplasia in newborn infants. *J Intensive Care Med.*, 2005, 20(2):76-87.
- 11- Bestic ML. Reed MD. Common Diuretics Used in the Preterm and Term Infant: What’s Changed?. *NeoReviews.*, 2012, 13(7): 410-419.
- 12- van de Vorst MMJ, Kist JE, van der Heijden AJ, Burggraaf J. Diuretics in Pediatrics. *Pediatr Drugs.*, 2006, 8(4): 245-264.
- 13- Penido MGG, Diniz JSS, Guimarães MMM, Cardoso RB, Souto MFdeO, Penido MG. Excreção urinária de cálcio, ácido úrico e citrato em crianças e adolescentes saudáveis. *Jornal de Pediatria.*, 2002, 78(2): 153-160.

14- Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB. Variation in the Use of Diuretic Therapy for Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *PEDIATRICS.*, 2013, 131(4): 716-723.