

Efeitos da inalação de beclometasona e furosemida sobre a função pulmonar e índice de oxigenação de recém-nascidos prematuros

Inhalation effects of beclomethasone and furosemide on pulmonary function and oxygenation index of preterm newborns

Efectos de la inhalación de beclometasona y furosemida sobre la función pulmonar e índice de oxigenación de recién nacidos prematuros

Leila Simone Foerster¹, Paula Cristhina Niz Xavier¹, Durval Batista Palhares²

RESUMO | O objetivo deste estudo foi avaliar a função pulmonar e o índice de oxigenação de recém-nascidos pré-termo submetidos à inalação endotraqueal de beclometasona e furosemida. Foram avaliados 30 recém-nascidos pré-termo com idade gestacional ≤ 36 semanas, sob ventilação mecânica convencional por pelo menos 12 horas. Três inalações sequenciais com as respectivas medicações foram realizadas, com intervalo de três horas entre as mesmas. Foram coletadas amostras de sangue arterial para análise dos gases sanguíneos; após aspiração endotraqueal, a mensuração das variáveis respiratórias foi realizada em dois momentos, antes e após duas horas da última inalação. A complacência dinâmica, assim como o índice de oxigenação, não apresentou diferença estatística significativa entre os momentos antes e após as medicações; no entanto, a resistência de vias aéreas demonstrou redução no grupo beclometasona entre os momentos antes e após a intervenção ($p=0,03$). Diante desses resultados, não podemos afirmar que a beclometasona e a furosemida inalatória exercem influência significativa na função pulmonar e oxigenação dos recém-nascidos estudados.

Descritores | prematuro; diuréticos; beclometasona; mecânica respiratória.

ABSTRACT | The objective of this study was to evaluate lung function and oxygenation index of preterm infants undergoing endotracheal inhaling of beclomethasone and furosemide. We studied 30 newborn preterms with gestational age ≤ 36 weeks, undergoing conventional mechanical ventilation for at least 12 hours. Three sequential

inhalations with their medications were executed with an interval of three hours between each. We collected samples of arterial blood for gas analysis, and after endotracheal aspiration, the measurement of respiratory variables was performed in two stages, two hours before and after the last inhalation. Dynamic compliance and the oxygenation index showed no statistically significant difference between before and after the medication, however, the airway resistance group demonstrated a reduction in beclomethasone between the moments before and after the intervention ($p=0.03$). These results cannot imply that inhaled beclomethasone and furosemide exerted significant influence on lung function and oxygenation in the newborn infants studied.

Keywords | infant, premature; diuretics; beclomethasone; respiratory mechanics.

RESUMEN | El objetivo de este estudio fue evaluar la función pulmonar e índice de oxigenación de recién nacidos de pre-término sometidos a la inhalación endotraqueal de beclometasona y furosemida. Fueron evaluados 30 recién nacidos de pre-término con edad gestacional ≤ 36 semanas, bajo ventilación mecánica convencional por lo menos 12 horas. Tres inhalaciones secuenciales con las respectivas medicaciones fueron realizadas, con intervalo de tres horas entre las mismas. Fueron tomadas muestras de sangre arterial para el análisis de los gases sanguíneos y después de la aspiración endotraqueal, la medición de las vías respiratorias fue realizada en dos momentos, antes y después de dos horas de la última inhalación. La complacencia

Estudo desenvolvido no Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campo Grande (MS), Brasil.

¹Farmacêutica; Doutora em Ciências da Saúde e Biológicas pela UFMS - Campo Grande (MS), Brasil.

²Pós-doutor em Pediatria; Professor Titular da UFMS - Campo Grande (MS), Brasil.

Endereço para correspondência: Paula Cristhina Niz Xavier - Departamento de Pediatria - Avenida Senador Filinto Muller - Vila Ipiranga - CEP: 79080-190 - Campo Grande (MS), Brasil - E-mail: paula.xavier@ufms.br

Apresentação: jul. 2012 - Aceito para publicação: fev. 2013 - Fonte de financiamento: Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (FUNDECT/MS) - Conflito de interesse: nada a declarar - Parecer de aprovação do Comitê de Ética nº 769.

dinâmica así como el índice de oxigenación, no presentaron diferencia estadísticamente significativa entre los momentos antes y después de las mediciones, sin embargo, la resistencia de las vías aéreas demostró reducción en el grupo beclometasona entre los momentos antes y después de la intervención ($p=0,03$). Mediante

estos resultados no podemos afirmar que la beclometasona y la furosemida inhalatoria ejercen influencia significativa en la función pulmonar y oxigenación de los recién nacidos estudiados.

Palabras clave | prematuro; diurético; beclometasona; mecánica respiratoria.

INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico e científico vem cada vez mais proporcionando o fortalecimento da Perinatologia. A maior familiaridade com os mecanismos fisiopatológicos envolvidos permitiu o desenvolvimento de novos recursos terapêuticos na contribuição da melhoria da atenção perinatal¹.

Associado à ventilação mecânica e aliada 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 as vias aéreas por meio de inalação endotraqueal, com menor risco de efeitos colaterais sistêmicos: é o caso da beclometasona e da furosemida²⁻⁴.

Os glicocorticoides têm múltiplos mecanismos de ação e efeitos, incluindo a inibição do metabolismo do ácido araquidônico e toda sua ação sobre o processo inflamatório, inibindo a diapedese das células fagocíticas, o que permite que a capacidade de células linfocíticas aumente em número e em funções^{3,5}.

É referido que a furosemida inalada tem efeito anti-inflamatório, que interfere no metabolismo das citocinas, mas novos estudos são necessários⁵.

O presente estudo teve o propósito de avaliar a função pulmonar e o índice de oxigenação de recém-nascidos pré-termo (RNPT) submetidos à inalação endotraqueal de beclometasona e furosemida, internados em um hospital público.

METODOLOGIA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande (MS).

Foram avaliados 30 RNPT, com idade gestacional (IG) ≤ 36 semanas⁶, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI) do Hospital Universitário da UFMS (HU-UFMS) e que estivessem em ventilação mecânica por no mínimo 12 horas, com monitorização

não invasiva de frequência cardíaca e saturação de oxigênio durante toda a coleta de dados. Os parâmetros ventilatórios foram registrados antes da intervenção, e duas horas após o término da última inalação realizada.

Após duas horas da última inalação, foi realizada a aspiração das vias aéreas, avaliação da função pulmonar, da complacência dinâmica ($\text{mL}/\text{cmH}_2\text{O}$) e da resistência média de vias aéreas ($\text{cmH}_2\text{O}/\text{L}/\text{s}$), coleta de sangue para análise dos gases sanguíneos (coleta única), determinação do índice de oxigenação após a intervenção, avaliação da saturação de oxigênio e frequência cardíaca.

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

No GC, os RNPT receberam por via inalatória 3 mL de soro fisiológico 0,9%. No GB, os RNPT receberam, por via inalatória endotraqueal, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de glicocorticoide (Beclometasona) associados a 3 mL de soro fisiológico. O GF de RNPT recebeu, por inalação endotraqueal, 1 mg/kg de furosemida em solução com 3 mL de soro fisiológico 0,9%. Todos os grupos receberam a medicação três vezes ao dia, com intervalo de três horas entre as mesmas, durante somente um dia.

Realizada ausculta pulmonar e visualizados os sinais de estabilidade clínica, na sequência, foram submetidos ao procedimento padrão de aspiração traqueal (Endomed[®]), de acordo com a técnica preconizada pelo serviço⁷.

A avaliação da função pulmonar foi feita utilizando-se um pneumotacógrafo (NMI Newport Medical Instruments, Inc., EUA) acoplado a um transdutor de fluxo Varfley BICORE[®] modelo neonatal. Foram observados os valores da média dos últimos 10 ciclos respiratórios, calculados pelo monitor do pneumotacógrafo.

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.

A análise dos gases sanguíneos foi feita através da coleta de sangue arterial por cateter umbilical ou punção e analisadas pelo gasômetro Radiometer/Copenhagen – ABL 5[®], conforme rotina do setor. A coleta foi realizada após a realização da primeira aspiração e duas horas após o término da última inalação de cada grupo.

Para a inalação, os pacientes foram submetidos a uma sequência de três inalações para cada grupo com os medicamentos propostos, com intervalos de três horas entre as inalações; para isso, um micro-nebulizador NS[®] foi acoplado ao circuito do ventilador mecânico, ramo inspiratório através de um tubo T adaptado.

A saturação de oxigênio e a frequência cardíaca foram monitorizadas durante todo o período de coleta dos dados através de um oxímetro de pulso da marca Dixtal[®], modelo DX2010, com sensor neonatal.

A determinação do índice de oxigenação foi calculada pela fórmula recomendada por Santos et al.⁸.

O uso de sedativos foi procedido com a máxima cautela, em função de complicações que podem causar. Ministrou-se, porém, quanto foi necessário, conforme a rotina do setor, de Midazolam ou Fentanil⁹.

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 a das 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* de Student pareado. Os demais resultados foram apresentados na forma de estatística descritiva (média±desvio padrão da média) ou de tabela. A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software* SigmaStat, versão 2.0, considerando diferenças significativas quando $p \leq 0,05^{10}$.

RESULTADOS

A idade cronológica dos 30 RNPT, distribuídos nos três grupos (GC, GF e GB), foi de $3,20 \pm 2,82$, $2,50 \pm 0,85$ e $5,60 \pm 6,82$ dias, respectivamente, não demonstrando diferença entre os grupos (teste de Kruskal-Wallis, $p=0,31$).

Para a IG dos recém-nascidos nos grupos GC, GF e GB, os resultados encontrados foram: $29,40 \pm 2,67$, $30,10 \pm 3,66$ e $30,30 \pm 1,89$ semanas, respectivamente, não expressando diferença significativa entre os

grupos (teste ANOVA de uma via, $p=0,76$). A IG dos recém-nascidos variou entre 24 e 36 semanas, com média de $29,93 \pm 2,77$ semanas. Quanto ao gênero, 16 eram do sexo masculino (53,3%) e 14 (46,7%) do feminino. A idade cronológica dos grupos variou entre 2 e 23 dias de vida, com idade média de $3,77 \pm 4,35$ dias (média±desvio padrão).

No GC foram incluídos cinco recém-nascidos do gênero masculino e cinco do feminino. O GF foi composto por seis recém-nascidos do gênero masculino e quatro do feminino. Na sequência, no GB foram incluídos cinco recém-nascidos do gênero masculino e cinco do feminino.

O peso dos RNPT dos GC, GF e GB foi de $1.448,50 \pm 404,75$, $1.562,00 \pm 828,07$ e $1.562,00 \pm 828,07$ g, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos (teste ANOVA de uma via, $p=0,68$).

O estudo foi concluído em todas as crianças, uma vez que não houve episódios de instabilidade que levassem à suspensão da intervenção. A distribuição das patologias observadas nos três grupos está disposta na Tabela 1. Em relação às variáveis respiratórias complacência dinâmica e índice de oxigenação, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os momentos antes e após a administração do corticosteroide beclometasona por via inalatória (Tabela 2). A resistência média das vias aéreas foi significativamente menor no GB após a intervenção (teste *t* de Student pareado, $p=0,03$) (Figura 1).

DISCUSSÃO

A maioria dos RNPT encontra-se em um período em que as estruturas anatômicas são rudimentares e não efetivas para realizar as trocas gasosas¹¹.

As diferenças entre os valores obtidos nos três grupos em relação às variáveis idade cronológica, IG e gênero não foram significativas, garantindo a homogeneidade da amostra. Esses dados devem ser levados em consideração devido à imaturidade estrutural e morfológica dos pulmões, aspectos que variam conforme a idade cronológica e gestacional.

Entre os pacientes, a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) foi observada em 22 dos 30 recém-nascidos. Quanto ao gênero, a população foi homogênea.

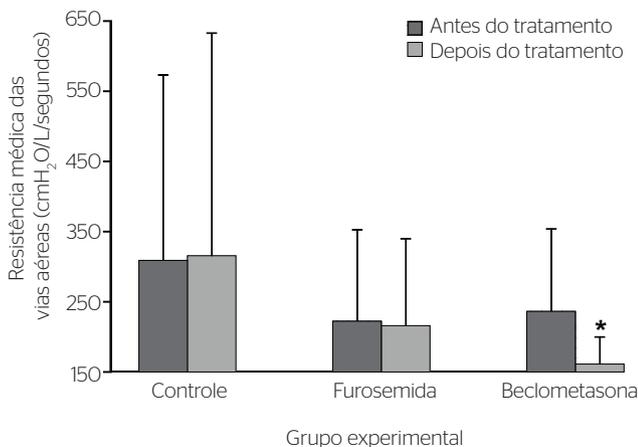
Os corticosteroides são mais utilizados no tratamento da asma brônquica grave, diminuindo as hospitalizações e exercendo influência significativa na função pulmonar. A prescrição é mais sistêmica, apesar dos efeitos colaterais¹².

Tabela 1. Patologias relacionadas à prematuridade visualizadas na amostra estudada

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
Síndrome do desconforto Respiratório	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 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

Momento da mensuração	Tratamento			Valor p (entre grupos)
	Salina	Furosemida	Beclometasona	
Complacência pulmonar dinâmica (mL/cmH ₂ O)				
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 p (entre momentos)	0,99	0,40	0,18	
Ganho	0,00±0,40	-0,07±0,26	0,14±0,30	0,36
Resistência média das vias aéreas (cmH ₂ O/L/segundo)				
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 p (entre momentos)	0,84	0,71	0,03	
Ganho	+6,60±102,36	-6,10±50,07	-74,75±88,87	0,08
Índice de oxigenação (%)				
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 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 de Student pareado, p=0,03)

Figura 1. Resistência média das vias aéreas, antes e após o tratamento, entre os grupos experimentais (controle, furosemida e beclometasona)

Neste estudo, a beclometasona inalatória não demonstrou diferença na complacência dinâmica nos momentos antes e após aplicação. Já num estudo onde foram utilizados budesonida e nedocromil, observou-se melhora na função pulmonar com a budesonida inalatória na asma. Mas em longo prazo não se sabe se o uso inalatório pode apresentar os mesmos efeitos colaterais que os sistêmicos¹³.

Efeitos colaterais não foram observados; no entanto, acredita-se que o tempo de utilização não foi longo o

bastante para a avaliação do aparecimento ou não de efeitos colaterais.

Na avaliação, quanto ao efeito de corticosteroide administrado por via sistêmica e inalatória em RNPT ventilados, não se observaram diferenças entre os grupos quanto à complacência pulmonar e resistência de vias aéreas. Os autores sugerem cautela ao se afirmar que os corticosteroides melhoram a função pulmonar¹⁴.

Os achados encontrados no presente estudo quanto à complacência pulmonar dinâmica no GB foram de 0,54±0,30 a 0,67±0,29, e estão em conformidade com os resultados de outros autores^{15,16}.

A *European Association of Perinatal Medicine*, a *American Academy of Pediatrics* e a *Canadian Pediatric Society* relataram sua preocupação quanto ao uso de corticosteroides em neonatologia, não recomendando o uso rotineiro de dexametasona sistêmica para a prevenção e tratamento de doença pulmonar crônica, pontuando que o uso de corticosteroides deve limitar-se a circunstâncias clínicas excepcionais. Essa recomendação, segundo as associações, foi baseada nas complicações que podem ocorrer a curto e longo prazo, especialmente agressão cerebral. Supõe-se que a utilização tópica de corticosteroides através das vias respiratórias pode

resultar em efeitos benéficos no sistema respiratório com menos efeitos adversos¹⁷.

Com relação à resistência de vias aéreas (RVA), pode-se observar no presente estudo que houve diferença significativa, com consequente diminuição dessa variável após a administração de beclometasona inalada quando comparamos com os demais grupos avaliados. É referido que a RVA, em recém-nascidos com pulmão normal, varia de 25 a 50 cmH₂O/L/s, sem alteração importante em neonatos com SDR; no entanto, quando submetidos a entubação traqueal, pode variar de 50 a 100 cmH₂O/L/s¹⁸.

A presença de muco na cânula endotraqueal e nas vias aéreas pode contribuir para o aumento da resistência⁸. O presente 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. Esse 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, esse achado nos leva a crer que a diminuição da resistência das vias aéreas observada nesse grupo realmente se deu pela ação da medicação no sistema respiratório, uma vez que, na literatura, os corticosteroides administrados por via inalatória têm efeitos sobre a função pulmonar de recém-nascidos prematuros, ventilados artificialmente, devido ao seu poder anti-inflamatório, por melhorar a complacência pulmonar e favorecer uma extubação precoce³.

Foi observado que budesonida e beclometasona aerolisada diminuíram a necessidade de oxigênio em RNPT sob ventilação, mas não diminuíram o tempo de ventilação e necessidade de oxigênio¹⁹. Outro estudo obteve resultados parecidos²⁰.

Prabhu et al.²¹ realizaram um estudo com o objetivo de comparar os efeitos de uma dose única de furosemida (1 mg/kg) administrada por via inalatória e intravenosa nos mecanismos pulmonares em crianças prematuras com doença pulmonar crônica. Eles concluíram que a furosemida inalada aumentou o volume corrente em 31% e a complacência dinâmica em 34% após duas horas, enquanto nenhuma dessas mudanças pôde ser observada após a administração de furosemida por via intravenosa; relataram ainda não ter encontrado alteração quanto à resistência de vias aéreas em ambos os grupos.

Furosemida inalatória e intravenosa em RNPT com doença pulmonar crônica não alterou a função pulmonar²¹; apesar de diferenças em doses e intervalos neste estudo, os resultados foram parecidos.

Prabhu et al.²¹ relataram ter observado em seu estudo que uma dose única de furosemida na fração de 1 mg/kg inalada proporcionou uma melhora da função pulmonar por até 6 horas após a administração. No entanto, quando administrada em quantidade maior — 2 mg/kg por inalação —, a ação no sistema respiratório ficou 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.

A furosemida na dose de 1 mg/kg, administrada com uma frequência de mais de duas vezes por dia a RNPT no período neonatal imediato, inalatória ou parenteral ≥ 2 mg/kg, pode levar à toxicidade; além disso, a meia vida da furosemida em RNPT é mais longa do que em adultos ou em crianças mais velhas, embora o volume de distribuição seja similar⁸.

Em uma revisão, os autores concluíram que RNPT menores de três semanas com doença pulmonar crônica que recebem uma única dose de furosemida (1 mg/kg) por via inalatória apresentam melhora da mecânica pulmonar; no entanto, por falta de estudos comprobatórios quanto aos seus efeitos e sinais em longo prazo, recomenda-se que alguns pontos sejam avaliados antes da instituição da terapia com diuréticos: análise dos fatores que provavelmente afetam as respostas à furosemida inalatória; e pesquisa dos efeitos da administração dessa droga por via inalatória quanto a mortalidade e dependência^{22,23}.

O grupo controle foi semelhante aos demais grupos, mas com o procedimento de aspiração das vias aéreas notaram-se alterações na reologia do muco após inalação com soro fisiológico, ocorrendo um maior deslocamento de secreção com menor densidade, indicando uma prática bem vinda, quando associada às demais terapêuticas, pois é sabido que a presença do tubo endotraqueal, assim como o tempo de ventilação mecânica e sedação, altera a *clearance* muco ciliar, predispondo ao acúmulo de secreção e a infecções, principalmente em RNPT.

Com nossos resultados, não podemos afirmar que a furosemida inalatória interfere na função pulmonar; no entanto, outros estudos são necessários com diferentes doses e intervalos.

Neste estudo, com a diminuição da RVA, apesar do efeito da fisioterapia pela retirada de secreções, acredita-se no efeito anti-inflamatório da beclometasona, uma vez que o mesmo efeito não foi observado pela inalação de furosemida.

Considerando os resultados demonstrados nesse estudo, sugerimos cautela na implantação dessa prática durante tratamento de recém-nascidos prematuros, até que evidências científica mais contundente sejam disponibilizadas.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de informações sobre nascidos vivos (SINASC) e Sistema de informações sobre mortalidade (SIM). Data SUS [online] Ministério da Saúde. [cited 2009 Feb. 1]. Available from: <http://www.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?acao=1>
2. Abrams AC. Farmacoterapia clínica: princípios para prática de enfermagem. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
3. Orland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;18:4.CD002311.
4. Nicolau CM, Falcão, MC. Efeitos da fisioterapia respiratória sobre a pressão arterial em recém-nascidos pré-termo. *Fisioter. Pesqui.* 2008;15(3):235-9.
5. Pai VB, Nahata MC. Aerosolized furosemide in the treatment of acute respiratory distress and possible bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Ann Pharmacother*. 2000;34(3):386-92.
6. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417-23.
7. Miyoshi MH, Kopelman BI. Síndrome do desconforto respiratório neonatal. In: Almeida MFB, Goulart AL, Guinsbrug R, Kopelman BI, Miyoshi MH, Santos AMN. Diagnóstico e tratamento em neonatologia. São Paulo: Atenue; 2004.
8. Santos LMM, Souza LA, Batiston AP, Palhares DB. Efeitos de técnicas de desobstrução brônquica na mecânica respiratória de neonatos prematuros em ventilação pulmonar mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(2):183-9.
9. Faustino EA. Mecânica pulmonar de pacientes em suporte ventilatório na unidade de terapia intensiva. Conceitos e monitorização. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(2):161-9.
10. Shott S. Statistics for health professionals. London: W.B. Saunders Company; 1990.
11. 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 Saude Publica*. 2008;24(11):2564-72.
12. Cerasoli F Jr. Developing the ideal inhaled corticosteroid. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):S54-S64.
13. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1054-63.
14. 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 Database Syst Rev*. 2007;17(4):CD002057.
15. Parikh NA, Locker RG, Chidekel A, Leef KH, Emberger J, Paul DA, et al. Effect of inhaled corticosteroids on markers of pulmonary inflammation and lung maturation in preterm infants with evolving chronic lung disease. *J Am Osteopath Assoc*. 2004;104(3):114-20.
16. Migliori M, Gallina MR, Bona G. Practical applications of monitoring respiratory mechanics in newborn. *Minerva Pediatr*. 1999;51(3):57-64.
17. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. (Cochrane Review). *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, 2008. Oxford: Update Software.
18. Carvalho WB, Hirschheimer MR, Proença JO, Freddi NA, Troster EJ. Ventilação pulmonar mecânica em pediatria e neonatologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2004.
19. Gupta GK, Cole CH, Abbasi S, Demissie S, Njinimbam C, Nirlsen HC, et al. Effects of early inhaled beclomethasone therapy on tracheal aspirate inflammatory mediators IL-8 and IL-1ra in ventilated preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(5):275-81.
20. Merz U, Kusenbach G, Hausler M, Peschgens T, Hornchen H. Inhaled budesonide in ventilator-dependent preterm infants: a randomized, double-blind pilot study. *Biol Neonate*. 1999;75(1):46-53.
21. Prabhu VG, Keszler M, Dhanireddy R. Pulmonary function changes after nebulised and intravenous furosemide in ventilated premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 77(1):32-5.
22. Aravena C, Salas I, Tagle R, Jara A, Miranda R, McNab P, et al. Hypokalemia, hypovolemia and electrocardiographic changes due to furosemide abuse. Report of one case. *Rev Med Chil*. 2007;135(11):1456-62.
23. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001694.