



DIURÉTICOS NO RECÉM-NASCIDO: MAIS CONTROVÉRSIAS DO QUE INDICAÇÕES

DIURETICS IN THE NEWBORN: MORE CONTROVERSIES THAN INDICATIONS

Paulo Roberto Margotto

DOI - 10.5935/2236-5117.2018v55a01

RESUMO

A furosemida tem sido o sétimo medicamento entre os mais usados nas unidades de terapia intensiva neonatal. Mais de 8% dos pacientes são expostos a esse agente. Importa observar que os diuréticos são frequentemente prescritos off-label. Não há indicação da Food and Drug Administration quanto ao seu uso em recém-nascidos prematuros, particularmente na prevenção ou no tratamento de displasia broncopulmonar. De todas as terapias adjuntas utilizadas no prematuro com essa displasia, a diurética é uma das mais usadas sem evidências de benefícios substanciais. Este artigo expõe o uso do diurético em várias situações, com ênfase na displasia broncopulmonar. À luz de evidências disponíveis, não há espaço para sua utilização nesse distúrbio, ou, ainda, o uso de espirolactona como “poupadora de potássio”. Ora, se o néfron não responde à aldosterona, também não vai responder ao seu inibidor. Antes de usar a furosemida para tratamento da lesão renal oligúrica, devem ser corrigidas a hipotensão arterial e a significativa acidose. A literatura voltada aos adultos mostra que não há justificativas para uso rotineiro de furoremida e albumina contra a resistência anti-diurética nos pacientes com hipoalbuminemia. Além disso, esse uso traz efeitos nocivos como ototoxicidade e nefrocalcinose. Embora existam desafios a considerar, devem ser realizados estudos adicionais para garantir que os diuréticos sejam seguros e eficazes em bebês prematuros.

Palavras-chave. Furosemida; displasia broncopulmonar; lesão renal aguda; nefrocalcinose; hipoalbuminemia

ABSTRACT

Furosemide has been the seventh medically most commonly reported drug in neonatal intensive care units. More than 8% of patients are exposed to this agent. Interestingly, diuretics are often prescribed off-label. There is no indication from the Food and Drug Administration to premature newborns, particularly in the prevention or treatment

Paulo Roberto Margotto – Margotto PR. Médico, Docente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB) e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB), Brasília-DF, Brasil.



Correspondência: Paulo Roberto Margotto. AOS 5 Bloco D Apartamento 205, 70660-054, Brasília-DF, Brasil.

Internet: pmargotto@gmail.com

Telefone: +5561999868953



Conflito de interesses: O autor declara ausência de conflitos de interesses no presente artigo.

of bronchopulmonary dysplasia. Of all the adjunctive therapies in prematurity with that disease, diuretic therapy is one of the most abused, with no evidence of substantial benefit. This review exposes the use of diuretics in various situations, with emphasis on bronchopulmonary dysplasia. In the light of available evidences, there is no room for its use in bronchopulmonary dysplasia, especially the use of spiro lactone as a “potassium sparger”. Now, if the nephron does not respond to aldosterone, will also not respond to its inhibitor. Prior to furosemide for treatment of oliguric renal damage in acute kidney injury, hypotension and significant acidosis should be corrected. Adult literature shows that there is no justification for the routine use of furoremide and albumin to overcome diuretic resistance in hypoalbuminemic patients. In addition, its toxicities, mainly ototoxicity, neurosensory deficits and nephrocalcinosis may occur. Although there are many challenges to consider, additional studies should be performed to ensure that diuretics be a safe and effective usage in premature babies.

Key words. Furosemide; bronchopulmonary dysplasia; acute kidney injury; nephrocalcinosis; hipoalbuminemia

INTRODUÇÃO

Os diuréticos estão entre os medicamentos mais frequentemente prescritos nas unidades de terapia intensiva neonatais (UTINs). Clark e colaboradores¹ relataram que a furosemida foi o sétimo medicamento mais comumente usado em unidades de terapia intensiva neonatal estudadas, com mais de 8% dos pacientes expostos a este agente.

Os diuréticos são frequentemente prescritos *off-label*, sem indicação da *Food and Drug Administration* (FDA) em relação a recém-nascidos prematuros, particularmente na prevenção ou no tratamento da displasia broncopulmonar (DBP).²

Um estudo de coorte retrospectivo de Laughon e colaboradores² envolveu 107.542 recém-nascidos com idade gestacional abaixo de 32 semanas e peso ao nascer menor que 1.500 g. Foram contempladas 333 unidades de terapia intensiva neonatal na Flórida, no período de 1997 até 2011. Os autores relataram que 39.357 (37%) das crianças tratadas foram expostas a pelo menos um diurético, com o principal objetivo de tratar displasias broncopulmonares ou reduzir a gravidade desses quadros. Os doentes expostos aos diuréticos tinham idade geracional e peso ao nascer abaixo do normal (66% < 1.000 g). A primeira exposição ao diurético ocorreu, em média, aos 18 dias de vida em um espectro de nove a 33 dias, com seis dias de duração média em uma distribuição de dois a 24 dias. Houve aumento de 10% do uso no período de 1997 (29%) a 2005 (39%), mantendo-se estável a seguir (36% em 2010).

O diurético mais adotado tem sido a furosemida (93%), sendo também o mais frequente em números de cursos e dias de uso. Em seguida, constaram espironolactona, clorotiazida, hidroclorotiazida, bumetanide e acetazolamina. A combinação de diuréticos ocorreu em torno de um terço dos pacientes (19% e 6% usaram dois e diuréticos respectivamente [esclarecer tais usos e percentagens, pois os sentidos estão confusos]), sendo mais frequente a associação furosemida com espironolactona, seguida por furosemida com clorotiazida e clorotiazida com espironolactona. A maioria dos recém-nascidos que receberam diuréticos não estava em assistência ventilatória mecânica.²

Apesar de nenhuma indicação da FDA e dos poucos dados de segurança, mais de um terço de prematuros lactentes dessa população foram expostos a um diurético, muitos com suporte respiratório mínimo.²

Para o uso racional dos diuréticos torna-se importante conhecer o desenvolvimento da fisiologia renal dos pacientes pré-termo, assim como ter conhecimento dos mecanismos de ação dos vários diuréticos, principalmente da furosemida, o diurético mais usado, assim como as limitações e seus efeitos adversos.^{2,3}

Diuréticos: classes e mecanismos de ação

Os diuréticos podem ser classificados por tipo, mecanismos de ação e estrutura química. Aqui serão discutidos os principais diuréticos usados nos recém-nascidos. Os inibidores de anidrase carbônica, como a acetazolamida, bloqueiam a absorção de bicarbonato, o que leva ao declínio da recaptção de sódio e à diurese leve. Tem sido previamente sugerido como terapia para o hidrocefálo pós-hemorragico (ver adiante).³

A furosemida é um diurético de alça e inibe a reabsorção de sódio e cloreto na alça descendente de Henle no néfron. Por atuar no receptor localizado no lúmen tubular, somente induz efeito diurético se excretada no interior desse lúmen. Seu efeito farmacológico não é percebido até que ela atinja o túbulo proximal, ou seja, secretada. No lúmen do túbulo, a furosemida inibe a reabsorção ativa dos íons Na⁺, K⁺ e Cl⁻. O acúmulo desses íons afeta a carga na membrana, o que inibe a reabsorção passiva de potássio, cálcio e magnésio. Ela também inibe a reabsorção de NaCl nos túbulos proximal e distal por mecanismos indeterminados envolvendo a anidrase carbônica.⁴

O aumento de sal e água na luz tubular resulta em acréscimo do fluxo urinário intratubular, o que parece ser intuitivamente necessário para deslocar células e debris da borda em escova, acumulados na luz após injúria isquêmica, o que provoca obstrução.⁴

Portanto, a furosemida é um diurético de alça com mecanismo direto que provoca aumento da excreção de sal e de água e, em decorrência, traz benefícios indiretos na insuficiência renal aguda, pois contribui para a recuperação celular por redução do gasto energético, promove a secreção de prostaglandina e provoca o *clearance* de debris tubulares.⁴

A furosemida se une a proteína em mais de 98% de suas ligações e somente pequena fração da droga pode ser filtrada através dos glomérulos. Essa ligação da furosemida às proteínas plasmáticas facilita a secreção tubular renal e seu efeito diurético. A presença de hipoalbuminemia ou de drogas que se ligam altamente às proteínas reduz a secreção tubular da furosemida e,



assim, diminui seu efeito diurético, o que aumenta seu clearance metabólico. Portanto, esta é uma situação que contribui para a resistência do efeito diurético da furosemida. Essa é uma razão do uso de furosemida simultâneo a albumina em situações clínicas de hipoalbuminemia (ver adiante).⁵

O rim no bebê prematuro é anatômico e funcionalmente imaturo, com glomerulonefrose incompleta e pequena taxa de filtração glomerular. Esta aumenta com o avanço da idade gestacional, assim como muitos aspectos da função tubular, incluindo-se os teores de sódio proximal e distal.⁶

A eliminação da furosemida é notavelmente lenta no recém-nascido e está associada aos seus efeitos diuréticos e saluréticos prolongados. A meia-vida de eliminação plasmática ($t_{1/2}$) da furosemida é de 7,7 a 26,8 horas, em comparação com 33 a 100 minutos em jovens saudáveis, sendo o dobro em relação ao recém-nascido a termo.⁶

Administrando-se 1 mg/kg de furosemida a um recém-nascido de 950 g com 18 dias de vida, a meia-vida de eliminação plasmática alcançou valor de 16,6 horas *versus* 1,6 hora em uma criança de três meses de idade com a mesma dose.⁶

Os diuréticos tiazídicos são derivados de sulfonamida que diferem dos diuréticos de alça pelo mecanismo e pelos lugares de ação, eficácia e efeitos colaterais. Exercem sua ação no lúmen dos túbulos distais, o que inibe o cotransportador de NaCl. Em oposição aos diuréticos de alça, os diuréticos tiazídicos não aumentam a perda urinária de cálcio ou de magnésio e podem aumentar a absorção do cálcio no túbulo distal.³

Indicações e controvérsias

Persistência do canal arterial (PCA)

Após o uso de indometacina para fechamento do canal arterial, um grupo foi randomizado para receber furosemida (1 mg/kg) ou placebo.⁷ Não houve diferença na taxa de fechamento do canal arterial entre os dois grupos estudados. No entanto, a incidência de insuficiência renal aguda foi significativamente maior no grupo da furosemida ($p < 0,001$).⁷

A excreção urinária de prostaglandina E aumentou significativamente com o uso de furosemida por um mecanismo que pode refletir aumento na síntese de prostaglandina, diminuição do metabolismo renal ou ambos,^{8,9} com aumento do número de casos de

persistência do canal arterial em prematuros com síndrome do desconforto respiratório.¹⁰ Portanto, não há evidência científica que dê suporte ao uso rotineiro de diurético para a prevenção ou mesmo tratamento de insuficiência cardíaca congestiva provocada pelo canal arterial hemodinamicamente significativo.

Lee e colaboradores⁷ avaliaram o efeito da furosemida na função renal nos pacientes pré-termos que receberam indometacina no fechamento precoce do canal arterial. Relataram aumento mais significativo da incidência de insuficiência renal aguda (creatinina sérica $> 1,6$ mg/dL) no grupo de furosemida do que no grupo de controle ($p < 0,001$).

Esses achados indicam que a furosemida não deve ser administrada rotineiramente após cada dose de indometacina para prematuros durante o período neonatal inicial.^{7,10}

Taquipneia transitória do recém-nascido

A taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN) representa uma retenção do fluido pulmonar fetal, conhecida também como doença do pulmão úmido. Este distúrbio ocorre quando há remoção lenta ou incompleta do líquido do pulmão fetal. Ocorre em situações de nascimento por cesariana, principalmente a eletiva.¹¹ O tratamento convencional envolve administração adequada de oxigênio e pressão positiva contínua das vias aéreas em alguns casos. Acelerar a retirada do líquido pulmonar pode diminuir a duração dos sinais e sintomas e reduzir as complicações. A análise da Cochrane engloba dois estudos com cem recém-nascidos e demonstrou que o uso de diuréticos, tanto oral como intravenoso, não podem ser recomendados como tratamento da taquipneia transitória do recém-nascido e não devem, assim, ser utilizados. Sabe-se que a furosemida não é eficaz para realizar a reabsorção do fluido pulmonar.¹²

Síndrome do desconforto respiratório

Os pulmões dos recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório podem conter excesso de fluido e este causar distúrbios respiratórios. Além disso, esses pacientes podem ter redução de diurese. Assim, o uso de diurético nesses casos poderia resultar em melhora tanto na função respiratória como renal transitoriamente. A revisão da Cochrane, em 2011, de sete estudos, dos quais seis foram realizados antes do uso de esteroide pré-natal, surfactante pulmonar e restrição hídrica, não demonstrou evidência suficiente que apoie seu uso de forma rotineira na síndrome em referência. Há inclusive

risco de persistência do canal arterial e instabilidade hemodinâmica.¹³

Transfusão sanguínea

A furosemida tem sido usada antes da transfusão sanguínea para evitar a sobrecarga circulatória associada, devido à preocupação de que possa haver sobrecarga de volume com aumento do risco de insuficiência cardíaca com a transfusão sanguínea.^{14,15} Há dois pequenos estudos com neonatos pré-termo, a saber, o de Sarkar e colaboradores,¹⁶ com doze recém-nascidos ($25,8 \pm 1,4$) tratados com furosemida depois de transfusão sanguínea (1 mg/kg) e oito recém-nascidos como grupo-controle com solução salina ($26,2 \pm 1,3$), estudo suspenso prematuramente por constatação de haver muito pouco benefício estatisticamente significativo com o uso da furosemida, tendo como parâmetros pulmonares a complacência e a resistência pulmonar e, como parâmetros clínicos, saturação de oxigênio, frequência cardíaca e taxa de respiração espontânea. Como parâmetros ventilatórios foram considerados pico de pressão inspiratória (PIP), pressão expiratória final positiva (PEEP), FiO₂, PaO₂, PaCO₂. Outro estudo, o de Balegar e colaboradores,¹⁷ ocupou-se de 21 recém-nascidos ($27,2 \pm 1,8$) que receberam furosemida antes da transfusão sanguínea (1 mg/kg) e 19 controles com uso de solução salina ($26,6 \pm 1,7$). Foi revelado haver benefícios mínimos. Portanto, o uso rotineiro de furosemida, tanto antes como depois da hemotransfusão, deve ter equilíbrio com efeitos potencialmente adversos. Uma metanálise da Cochrane englobou cem pacientes, adultos e crianças, que receberam diurético de alça. A furosemida foi o único agente estudado. Os pacientes foram submetidos à transfusão sanguínea, o que mostrou insuficiente evidência para determinar se a pré-medicação feita durante a transfusão sanguínea com diurético de alça previne morbidades clínicas dignas de nota relacionadas à hemotransfusão.¹⁸

Dilatação ventricular pós-hemorragica

Evidentemente, a melhor abordagem do hidrocéfalo pós-hemorragico é a prevenção do nascimento prematuro ou a prevenção da grave hemorragia intraventricular. A eficácia das intervenções propostas na prevenção do hidrocéfalo pós-hemorragico é muito discutida, bem como a eficácia de drogas que diminuem a produção líquórica, principalmente nas hidrocefalias não comunicantes. A acetazolamida é um inibidor da anidrase carbônica. Diminui a produção do líquido cefalorraquidiano (LCR) por volta de 50%. A furosemida também diminui a produção do líquido. Devido aos efeitos colaterais, como

distúrbios do equilíbrio acidobásico ou do hidreletrolítico, distúrbios gastrintestinais, nefrocalcinose e letargia, dois estudos controlados e randomizados foram analisados pela Biblioteca Cochrane.¹⁸ Nenhum dos estudos evidenciou diminuição do risco de se recorrer à derivação ventrículo-peritoneal ou risco de morte no grupo que fez uso da terapia diurética. No grupo do diurético com maior ensaio clínico, ocorreu um leve aumento do déficit motor no primeiro ano de vida, com *odds ratio* (OR) ou razão de probabilidades de 1,27, intervalo de confiança de 1,02-1,58, assim como maior risco de nefrocalcinose com *odds ratio* de 5,31 e intervalo de confiança de 1,9-14,84. No estudo do *International PHVD Drug*,¹⁹ a taxa de mortalidade foi maior no grupo do diurético (20% versus 12%), assim como houve maior necessidade de uso da derivação (48% versus 45%) e maior desabilidade neurológica com um ano de idade (77% versus 60%). Assim, a terapia com acetazolamida e furosemida não é segura nem eficaz para o tratamento da dilatação ventricular pós-hemorragica. Assim, não pode ser recomendada como terapia para o hidrocéfalo pós-hemorragico. O único tratamento estabelecido para essa anomalia persistente e progressiva com aumento da pressão intracraniana é a derivação do líquido cefalorraquidiano.²⁰

Hipercalemia

A hipercalemia produz poliúria ao diminuir a reabsorção tubular renal máxima da água. Portanto, a maioria dos pacientes com graus significativos de hipercalemia apresenta evidência clínica de depleção de volume intravascular. O tratamento inicial com soluções salinas isotônicas intravenosas para desfazer o esgotamento do volume geralmente diminuirá o teor de cálcio sérico de 1 a 2 mg/dL como consequência da expansão do espaço intravascular.

Consequente ao declínio da reabsorção de cálcio na alça de Henle, os diuréticos de alça, como a furosemida, aumentam a calciúria,²¹ tendo sido assim indicados na hipercalemia.²² No entanto, a literatura a respeito de doentes adultos tem mostrado que a furosemida não deveria ser recomendável, a menos que seja necessária para impedir a substituição excessiva de fluidos.²³ Deve-se ter grande cuidado no uso da furosemida, uma vez que a diurese excessiva pode levar à depleção de volume, hipocalemia e piora da hipercalemia.

Displasia broncopulmonar

A razão para o uso de diuréticos é baseada na fisiologia de prematuros nas primeiras semanas pós-natais. A falta de perda de peso, geralmente motivada pela



administração excessiva de fluido e ou sódio durante o tempo de medicação, está associada a risco aumentado de displasia broncopulmonar. Por causa do nascimento de bebês prematuros com abundância de fluido extracelular, os neonatologistas usam diuréticos para potencializar a perda de peso natural. Essa justificativa se estende além das primeiras semanas pós-natais para administração crônica, por mais de um mês, de diuréticos para diminuir o edema pulmonar e melhorar a complacência e a oxigenação pulmonar. Essa abordagem pode reduzir a exposição à ventilação mecânica e à incidência da displasia broncopulmonar.²

A administração de diurético nos recém-nascidos pré-termo com displasia broncopulmonar tem sido usada há mais de trinta anos, ou seja, desde 1983, com o estudo de Kao e colaboradores,²⁴ que mostrou diminuição aguda da resistência das vias aéreas nos bebês com doença pulmonar crônica. Há variação entre as instituições quanto ao tempo de uso. Em 86% dos casos relatados, o uso ocorre em um tempo curto de cinco dias ou menos e, em 40%, por um tempo longo de mais de cinco dias. A furosemida tem sido o diurético mais prescrito (85%), embora a clorotiazida tenha sido o de maior tempo de uso, com a mediana de 21 dias.²⁵

Os estudos sobre o uso de diuréticos na displasia broncopulmonar tem-se concentrado em duas classes de diuréticos, ou seja, diuréticos de alça, como a furosemida, e diuréticos que atuam no túbulo distal, como a tiazida e a espironolactona.

Em 1983, Kao e colaboradores²⁴ evidenciaram que, uma hora depois de sua administração, a furosemida diminui a resistência das vias aéreas, especificamente a condutância dessas vias, e aumenta a complacência pulmonar, com melhora da dinâmica respiratória, requerendo menores valores de parâmetros ventilatórios. Os autores atribuíram a melhora da obstrução da via aérea pela remoção do edema pulmonar intersticial. Outras ações da furosemida incluem produção de prostaglandina, o que leva à vasodilatação pulmonar, a inibição da contração da musculatura lisa brônquica e a diminuição de fatores mediadores inflamatórios.²⁵

A tiazida e a espironolactona atuam no túbulo distal e causam menos anormalidades eletrolíticas quando usadas isoladamente. Não aumentam a excreção de cálcio. A espironolactona é um esteroide sintético que atua como antagonista competitivo do receptor de aldosterona. Ao inibir a aldosterona, a espironolactona atenua a reabsorção de sódio e ocorre pouca perda de potássio. Por ter esta característica é um diurético usado

em combinação com a tiazida.³ No entanto, quando usadas juntas, associam-se com hipercalciúria.²⁶

Hoffman e colaboradores,²⁷ em 33 crianças que receberam por duas semanas tiazida com espironolactona versus apenas tiazida, não observaram diferenças nos eletrólitos séricos, nem necessidade para a reposição de sódio e potássio, assim como não houve diferenças na mecânica pulmonar. Os autores atribuem esses achados à resposta parcial do túbulo distal à aldosterona. A ineficácia da espironolactona, um antagonista da aldosterona, em preservar o potássio, pode estar relacionada ao estado de desenvolvimento renal dos pequenos prematuros. A função renal no prematuro antes de 34 semanas é limitada durante semanas no período pós-natal. A hiponatremia da prematuridade pode ser consequente à resposta parcial do néfron distal à aldosterona, cuja função é aumentar a reabsorção de sódio e excretar potássio. A espironolactona age somente na presença de aldosterona. Se o néfron distal não responde a esta, especula-se que também não responde ao antagonista da aldosterona, resultando, assim, perda de potássio.

Kao e colaboradores,²⁸ em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, feito com dez pacientes sem ventilação mecânica, relataram que a combinação de clorotiazida (20 mg/kg/dose) e espironolactona (1,5 mg/kg/dose), administradas duas vezes por dia, via oral, durante sete dias, resultou em diminuição significativa da resistência das vias aéreas e melhora da complacência dinâmica pulmonar em comparação com o grupo que usou placebo. Os autores também relataram aumento da excreção de fósforo e potássio.

Engelhardt e colaboradores²⁹ randomizaram 21 crianças com displasia broncopulmonar em respiração espontânea para receberem espironolactona e hidroclotiazida (3 mg/kg/dia de ambas) por seis a oito dias. Não foi relatada melhora na mecânica ou na oxigenação pulmonar. Houve aumento da diurese, questionando-se então se o aumento da diurese seja por si responsável pela melhora da função pulmonar.

Em 1994, Kao e colaboradores,²⁹ em estudo de 43 pacientes com displasia broncopulmonar, estes receberam clorotiazida e espironolactona ou placebo por até trinta dias. Os autores relataram melhora da resistência das vias aéreas (31%; $p < 0,05$) e da complacência dinâmica pulmonar (46%; $p < 0,001$). No entanto, não houve redução total nos dias em que foi requerido oxigênio, e a melhora da função pulmonar

associada ao uso do diurético não se manteve após sua descontinuação.

Apesar do uso generalizado de diurético na displasia broncopulmonar há poucos dados que avaliam o valor significativo dessa terapia em relação àquela doença. Todas as revisões sistemáticas da Cochrane, com foco nas avaliações dos riscos e benefícios dos diuréticos no tratamento da displasia em questão (furosemida, tiazida e espironolactona), mostram que o uso dos diuréticos, apresenta melhoras na oxigenação e complacência pulmonar, mas esses benefícios fisiológicos, em curto prazo, não trazem nenhum benefício clínico significativo, como redução das taxas de mortalidade, duração da ventilação mecânica, dependência de oxigênio e internação hospitalar.^{30,31}

Antes do uso rotineiro de diuréticos sistêmicos na displasia em referência, recomendam-se estudos que demonstram efeitos de longo prazo, como sobrevivência, duração da oxigenação, dependência do ventilador e duração da internação, além do estudo das complicações.³²

Em nossa prática clínica, reservamos os diuréticos para casos de edema pulmonar. A furosemida (1 mg/kg/dia) diminui esse edema e a resistência vascular pulmonar.³³

De todas as terapias adjuntas usadas no prematuro com displasia broncopulmonar, a terapia diurética é uma das mais observadas como uso abusivo, sem evidências de benefícios substanciais.³⁴ Há ampla variabilidade na prática clínica do uso de diurético nessa afecção²⁵ e não existe um padrão verdadeiro. Esses fatos representam uma declaração sobre a falta de profundidade do nosso conhecimento nessa aplicação.³⁵

A furosemida em aerossol parece inibir a broncoconstrição, sem aumento da diurese, sugerindo um efeito local. Kugelman e colaboradores³⁶ não relatam melhora da mecânica pulmonar em resposta a 1 mg/kg de furosemida em 2 mL de soro fisiológico inalados durante uma e duas horas em pacientes com displasia broncopulmonar. Matanálise da Cochrane³⁷ envolvendo oito estudos com pré-termo acima de três semanas de idade com displasia broncopulmonar mostrou melhora progressiva da mecânica pulmonar com dose única de furosemida inalada. Entretanto, por falta de dados de ensaios randomizados quanto a efeitos em importantes resultados clínicos não pode ser recomendado o uso de diuréticos de alça em aerossóis nos lactentes com displasia broncopulmonar.

Lesão renal aguda

Na lesão renal aguda (LRA), se administrada em um tempo bom, pode converter a forma oligúrica em não oligúrica. A lesão renal aguda não oligúrica associa-se a um prognóstico melhor, e isso sugere que os pacientes apresentam quadro menos grave quando respondem à furosemida.⁴

Pela ação mediada por prostaglandina, a furosemida pode potencialmente desfazer a nefropatia vasomotora e, assim, aumentar o fluxo sanguíneo renal, especialmente depois da administração de uma grande dose em forma de *bolus*.⁴

Antes de usar furosemida no tratamento da lesão renal aguda oligúrica, deve ser corrigida a hipotensão arterial e a significativa acidose. Pode ser necessária infusão de volume com 10 a 20 mL/kg, inicialmente com soro fisiológico e, se for necessária nova expansão, fazê-la com solução de albumina.

A manutenção do equilíbrio de fluido é essencial.⁴ A furosemida é contraindicada em casos de hipovolemia.³⁸ Uma vez que a droga inibe a atividade de transporte no ramo ascendente da alça de Henle, o aumento do fluxo urinário consequente à sua administração pode ocorrer somente se houver alguma filtração glomerular residual e lesão tubular insignificante.³⁸ Assim, a resposta à furosemida pode servir como sinal prognóstico com respeito à gravidade da lesão renal. Qualquer potencial benefício provavelmente ocorrerá naqueles pacientes que responderem a esse medicamento.³⁸ A furosemida não deve ser usada na prevenção da lesão renal aguda, devendo seu uso estar baseado em situações clínicas específicas, com objetivo definido e no contexto do entendimento do mecanismo fisiopatológico envolvido.³⁹ A resposta à furosemida pode ser vista em um período de dois a cinco minutos após a administração intravenosa da droga, com efeito de pico dentro de trinta minutos, se houver função renal normal. Na lesão renal aguda, espera-se uma resposta no espaço de duas a quatro horas, desde que seja dada uma dose suficiente.⁴

Doses de 0,5 a 1 mg/kg podem não ser suficientes no recém-nascido doente. O efeito farmacodinâmico da droga só é exercido se esta atingir o túbulo proximal. Com a redução da perfusão renal e a competição com ácidos orgânicos, há redução da chegada da furosemida aos túbulos renais proximais. Assim, doses maiores podem ser necessárias, como de 2 a 5 mg/kg como dose de ataque e infusão máxima de 4 mg/kg/minuto. Em



pacientes com lesão renal aguda, não se indica infusão contínua a menos que haja resposta depois de uma dose inicial de furosemida *in bolus*.⁴ Nos que respondem à terapia, a infusão contínua pode ser mais eficaz e associa-se a menor toxicidade do que a administração em *bolus*.⁴⁰ Na ausência de resposta, não há justificativa para usar mais furosemida.⁴⁰ Nos recém-nascidos a termo, a droga pode ser administrada cada seis horas. Para bebês com 32 semanas ou mais, a dose será dada cada doze horas e, naqueles com menos de 32 semanas, cada 24 horas devido à longa vida-média de eliminação e ao maior risco de ototoxicidade.⁴

Intervenções cirúrgicas cardíacas abertas

O uso de *bypass* cardiopulmonar em operações de coração aberto associa-se a resposta inflamatória sistêmica, isto é, aumento da permeabilidade capilar, com edema generalizado. Ocorre também disfunção de múltiplos órgãos, condição conhecida como síndrome pós-perfusão. De 5% a 30% das crianças operadas apresentam lesão renal aguda que se manifesta com retenção de fluido e oligúria, com prejuízos decorrentes da sobrecarga fluida, como a função cardíaca e a pulmonar. O resultado dessa condição leva à instabilidade hemodinâmica e ao prolongamento da ventilação mecânica.⁴¹ Para esses pacientes tem sido preconizado o uso da furosemida, de preferência, em forma de infusão contínua.^{41,42}

Hipoalbuminemia restrição

A furosemida está altamente ligada à proteína, o que facilita sua excreção tubular renal e seu efeito diurético. Se houver restrições à sua ligação com albumina em situações de hypoalbuminemia ou quando na presença de drogas com alta ligação à proteína, como wafarim e fenitoína, seu efeito diurético é diminuído, além de haver aumento do seu *clearance* metabólico.⁵

A resistência à ação da furosemida em situações de hypoalbuminemia levou ao seu uso concomitante com a albumina.⁵ Frequentemente a albumina tem sido administrada com furosemida em neonatos hypoalbuminêmicos⁴³ com quadros edematosos, principalmente se houver lesão pulmonar.^{44,45} A combinação nunca foi testada em recém-nascidos.⁴³ Os resultados dessa associação vem de estudos de adultos com lesão pulmonar aguda com necessidade de ventilação mecânica, associada à hypoalbuminemia,⁴⁵ o que mostrou melhora da função pulmonar sem, todavia, alterar o prognóstico do paciente. Estudo controlado e randomizado da furosemida com albumina e sem esta, realizado em 2005, em pacientes com lesão pulmonar

aguda, evidenciou melhora significativa da oxigenação, com balanço hídrico negativo e melhor estabilidade hemodinâmica, com significativo efeito na taxa de mortalidade e no tempo de permanência hospitalar.⁴⁵

Em 2012, uma investigação retrospectiva realizada por Doungngern e colaboradores⁴⁶ em adultos críticos na Unidade de Cuidados Intensivos que receberam furosemida continuamente com infusão de albumina a 25% e sem esta demonstrou que o efeito da coadministração de furosemida e albumina não foi maior do que o uso somente da furosemida.

Uma metanálise de Kitios e colaboradores⁴⁷ envolveu oito pesquisas em que se usou coadministração de albumina e furosemida em adultos. Demonstrou-se que os efeitos natriuréticos e diuréticos estatisticamente significativos foram transitórios e de significância clínica limitada. Assim, não se justifica o uso rotineiro de furosemida e albumina para vencer a resistência diurética nos pacientes hypoalbuminêmicos.

Asare (2009),⁴⁸ com um estudo em adultos, sugere abordagem dos casos de situações de resistência ao diurético com bloqueio sequencial do néfron. Isso é feito combinando-se diuréticos que atuam em diferentes segmentos do néfron, geralmente um de alça e um diurético tiazídico, o que inibe a reabsorção em múltiplos sítios. Este fenômeno de sinergismo diurético está bem documentado na literatura voltada ao doente adulto.

Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

A ECMO tem sido usada em várias situações neonatais, como síndrome de aspiração meconial, hérnia diafragmática, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e sepse por pneumonia. O uso de *bypass* cardiopulmonar para procedimentos cirúrgicos em coração aberto inicia importante reação inflamatória com perda de líquido capilar, resultando em hipovolemia intravascular e hipoperfusão renal. Nesses enfermos, a furosemida tem sido usada de forma contínua em 78% dos casos, embora não haja vantagem documentada do seu uso contínuo *versus* intermitente. No entanto, devem ser estudados regimes de dose para a infusão contínua nos pacientes tratados com oxigenação por membrana extracorpórea.⁴⁹

Lesão pulmonar aguda induzida por transfusão sanguínea

Na lesão pulmonar aguda associada à transfusão sanguínea, o diagnóstico é feito em pacientes com

doença pulmonar preexistente. Ocorre como resultado de lesão do endotélio pulmonar com subsequente aumento da permeabilidade capilar. Esses doentes desenvolvem lesão pulmonar aguda, primariamente edema pulmonar não cardiogênico que ocorre dentro de seis horas ou, às vezes, duas horas, depois de receber o produto sanguíneo. Apresentam piora do quadro clínico com desconforto respiratório, cianose, hipotensão e febre. A radiografia de tórax mostra opacificação pulmonar. Não há disfunção cardíaca e sobrecarga de volume, razão pela qual os diuréticos não são indicados.^{50,51}

COMPLICAÇÕES

Ototoxicidade

Essa complicação pode ser transitória ou permanente com o uso da furosemida e está associada a fatores perinatais adversos, assim como ocorre com a administração prolongada da droga e sua associação com os aminoglicosídeos. A furosemida ocasiona diminuição do potencial endococlear e diminuição do potencial do oitavo par craniano, com diminuição dos teores de potássio na endolinfa. Torna-se importante a avaliação auditiva desses recém-nascidos, pois a perda auditiva pode ocorrer, sendo bilateral e grave na maioria dos casos.⁵

Robertson e colaboradores⁵² relataram risco de deficiência neurosensorial de 6,8 vezes mais nos recém-nascidos que receberam terapia diurética acima de quatorze dias.

Nefrocalcinose e doença metabólica óssea

O uso crônico de furosemida nos recém-nascidos de baixo peso pode ocasionar calcificações intrarrenais, ou seja, nefrocalcinose. Quantidades significativas de cátions divalentes, como o Ca^{++} , são reabsorvidos na alça de Henle por mecanismos passivos que dependem do transporte ativo de cloreto de sódio.³ A administração de furosemida pode resultar em hipercalcúria, desmineralização óssea e calcificações renais. Uma dose acumulativa de 10 mg/kg de peso aumenta o risco de nefrocalcinose em 48 vezes. O risco aumenta 4,5 vezes com aplicações em mmol/L de cálcio urinário. A furosemida deve ser estritamente limitada e usada com cautela e com muita atenção voltada ao cálcio urinário e à excreção de fósforo.⁵³ O provável mecanismo da nefrocalcinose é a hipercalcúria ocasionada pela furosemida. Esse efeito da furosemida não é diminuído pelo uso de tiazídicos e de espironolactona.²⁶

Recentes recomendações nutricionais para os recém-nascidos de baixo peso incluem relativamente altas ingestões de cálcio e fósforo para haver ótimo

crescimento e ótima mineralização óssea, além de maior ingestão de sódio para prevenir a hiponatremia. Com o uso de diuréticos, a ingestão e incorporação de grande quantidade desses elementos podem aumentar o risco de nefrocalcinose, bem como de doença metabólica óssea. Tais riscos ocorrem, portanto, com a furosemida e outros diuréticos alternativos, como hidroclorotiazida e espironolactona. Para os recém-nascidos que recebem diuréticos por longo tempo, torna-se necessária a monitorização da ingestão e excreção de elementos minerais, além do acompanhamento renal por ultrassonografia e densitometria óssea.^{26,54}

Enterocolite necrosante

Em adultos, a diminuição do volume intravascular pode contribuir para a fisiopatologia da isquemia mesentérica não oclusiva secundária à hipoperfusão. Assim, o uso de diuréticos está contraindicado de forma crítica em pacientes adultos com risco de isquemia intestinal causada por sepse, pancreatite aguda grave ou operação cirúrgica aórtica recente.

Uma análise retrospectiva de Cole e colaboradores⁵⁵ mostrou que a administração do diurético de alça não constituiu fator de risco de enterocolite necrosante (ECN). Contudo, na subanálise, 75% dos recém-nascidos com a doença sob cuidados clínicos foram expostos aos diuréticos antes do diagnóstico, assim como 100% daqueles com cuidados cirúrgicos ($p = 0,04$). Os autores concluem que a administração de diuréticos nos casos de enterite necrosante sob cuidados clínicos pode estar associada a progressão da gravidade da doença, com passagem dos cuidados clínicos para cuidados cirúrgicos.

Fraturas ósseas

Heo e colaboradores⁵⁶ mostraram haver aumento significativo do risco de fraturas duas vezes mais em crianças com doença cardíaca congênita que receberam furosemida de forma crônica em relação às que não receberam, além de ocorrer menor tempo para a sua ocorrência. A deficiência de vitamina D pode constituir um fator de risco nesses pacientes.⁵⁶ O uso de diuréticos tiazídicos pode ter efeitos benéficos quanto a riscos de fraturas ósseas, uma vez que esses diminuem a perda óssea pela diminuição da excreção urinária de cálcio e pela facilitação da absorção intestinal de cálcio e sua retenção no esqueleto.⁵⁷ A *odds ratio* da ocorrência de fratura quando se associa a furosemida com os inibidores da bomba de prótons foi 1,6 vezes mais.⁵⁶ Um dos mecanismos sugeridos da ação dos inibidores da bomba de prótons no osso é que esses atuam na



bomba de prótons dos osteoclastos e diminuem a acidificação da reabsorção da lacuna.⁵⁸ Também podem afetar negativamente o metabolismo ósseo e reduzir a densidade mineral óssea por meio de absorção deficiente de cálcio ou indução do hiperparatireoidismo secundário.⁵⁹

Infusão contínua ou intermitente

Luciani e colaboradores,⁴¹ em um estudo prospectivo, randomizado, de 26 pacientes abaixo de 6 meses de idade, compararam a eficácia da infusão contínua em cotejo com a intermitente nos neonatos e crianças submetidas à cirurgia de coração aberto, iniciada seis horas depois da descontinuação do *bypass* cardiopulmonar:

Infusão contínua – onze pacientes receberam a dose de 0,1 mg/kg/h, dobrada cada duas horas, com o uso máximo de 0,4 mg/kg/h, se houvesse débito urinário menor que 1 mL/kg/h. Antes, foi usado um *bolus* de 0,1 mg/kg (grupo 1).

Infusão intermitente – quinze pacientes receberam um bolus de 1 mg/kg cada quatro horas, sendo a dose aumentada de 0,25 mg/kg para o máximo de 2 mg/kg se o débito urinário fosse menor que 1 ml/kg/h (grupo II).

Os autores relataram ter havido maior débito urinário no grupo 2. Todavia, o débito urinário foi maior no grupo 1 após correção da dose da furosemida administrada. Houve também maior variabilidade do débito urinário no grupo 2, o que significativamente requereu maior quantidade de reposição fluida. Houve menor perda de eletrólitos urinários com a infusão contínua. O uso intermitente da furosemida pode causar imprevisíveis flutuações na concentração sérica da droga, expondo o paciente a maior risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade.

Mudanças agudas no volume intravascular e no tônus vascular associadas à administração intermitente da furosemida podem ser deletérios tanto em adultos como crianças com condições hemodinâmicas instáveis após procedimentos cirúrgicos cardíacos.

No estudo em foco, houve maior estabilidade hemodinâmica no grupo da infusão contínua de furosemida.

Mais do que a rota de administração da furosemida, o mais importante determinante da resposta do diurético é o tempo em que a droga chega ao receptor. Os efeitos dos diuréticos de alça se intensificam com o aumento do tempo de infusão.

Achados semelhantes aos deste estudo foram relatados por Singh e colaboradores⁴² com uso contínuo de furosemida versus uso intermitente, com semelhantes doses, em crianças hemodinamicamente estáveis no período pós-operatório cardíaco.

REFERÊNCIAS

1. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, et al. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006;117(6):1979-87.
2. Laughon MM, Chantala K, Aliaga S, Herring AH, Hornik CP, Hughes R, et al. Diuretic exposure in premature infants from 1997 to 2011. *Am J Perinatol*. 2015;32(1):49-56.
3. Segar JL. Neonatal diuretic therapy: furosemide, thiazides, and spironolactone. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):209-20.
4. N E Moghal, M Shenoy. Furosemide and acute kidney injury in neonates *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(4):F313-6.
5. Ho KM, Power BN. Benefits and risk of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia*. 2010;65(3):283-93.
6. Pacifici GM. Clinical pharmacology of the loop diuretics furosemide and bumetanide in neonates and infants. *Pediatrics Drug*. 2012;14(4):233-46.
7. Lee BS, Byun SY, Chung ML, et al. Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. *Neonatology*. 2010;98(2):191-9.
8. Sulyok E, Varga F, Németh M, Tényi I, Csaba IF, Ertl T et al. Furosemide-induced alterations in the electrolyte status, the function of renin-angiotensin-aldosterone system, and the urinary excretion of prostaglandins in newborn infants. *Pediatr Res*. 1980;14(5):765-8.
9. Friedman Z, Demers LM, Marks KH, et al. Urinary excretion of prostaglandin E following the administration of furosemide and indomethacin to sick low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 1978;93(3):512-5.
10. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD001148.
11. Avery ME. Transient tachypnea of newborn. Possible delayed o fluid at birth. *Am J Dis Child*. 1966;111(4):380-6.
12. Kassab M, Khriesat WM, Anabrees J. Diuretics for transient tachypnoea of the newborn. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2015;(11):CD003064.
13. Stewart A, Brion LP, Soll R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD001454.
 14. Effects of blood transfusion on left ventricular output in premature babies. Yu CW, Sung RY, Fok TF, Wong EM. *J Paediatr Child Health*. 1998;34(5):444-6.
 15. Betremieux P, Hartnoll G, Modi N. Should furosemide be prescribed after packed red cell transfusions in the newborn? *Eur J Pediatr*. 1997;156(2):88-9.
 16. Sarkar S, Dechert RE, Becker M, Attar MA, Schumacher RE, Donn SM. Double blind randomized placebo-controlled trial of furosemide therapy after packed red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatric Academic Societies' Annual Meeting; Toronto, Canadá, 2007* (disponível na Internet: Double-Masked, randomized, placebo-controlled trial of furosemide. 1-12-2017).
 - 17-Balegar V KK, Kluckow M. Furosemide for packed red cell transfusion in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2011;159(6):913-8.
 18. Sarai M, Tajani AM. Loop diuretics for patients receiving blood transfusions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD010138.
 19. Whitelaw A Kennedy CR, Brion LP. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002270.
 20. Whitelaw A, Cherian S, Thoresen M, Pople I. Posthaemorrhagic ventricular dilatation: a new mechanisms and new treatment. *Acta Paediatr Suppl*. 2004;93(444):11-4.
 21. Maier JD, Levine SN.J. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med*. 2015;30(5):235-52.
 22. Nair S, Nair SG, Borade A, Ramakrishnan K. *Indian J Pediatr*. 2009;76(11):1155-7.
 - 23- LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice *Ann Intern Med* 2008;149(4):259-63.
 24. Kao LC, Warburton D, Sargent CW, Platzker ACG, Keens TG. Furosemide acutely decreases airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1983;103(4):624-9.
 25. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB. Variation in the use of diuretic therapy for infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013;131(4):716-23.
 26. Atkinson SA, Shah JK, McGeeC, Steele BT. Mineral excretion in premature infants receiving various diuretic therapies. *J Pediatr*. 1998;113(3):540-5.
 27. Hoffman DJ, Gerdes JS, Abbasi S. Pulmonary function and electrolyte balance following spirolactone treatment in preterm infants with chronic lung disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Perinatol* 2000;20(1):41-5.
 28. Kao LC, Durand DJ, McCrea RC, Birch M, Powers RJ, Nikerson BG. Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1993;124(3):772-81.
 29. Engelhardt B, Elliott S, Hazinski TA. Short- and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1986;109(6):1034-9.
 30. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9:CD001817.
 31. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD001817.
 32. Brion LP, Yong SC, Perez IA, Primhak R. Diuretics and chronic lung disease of prematurity. *J Perinatol*. 2001;21(5):269-71.
 33. Margotto PR. Displasia broncopulmonar. In: Margotto PR. *Assistência ao recém-nascido de risco*, ESCS, Brasília, 3a ed. 2013, p. 249-58.
 34. Tin W, Wiswell T. Drugs therapies in bronchopulmonary dysplasia: debating the myths. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2009; 14(6):383-90.
 - 35-Donn SM. Bronchopulmonary dysplasia: myths of pharmacologic management. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(5):353-58.
 - 36-Kugelman A, Durand M, Garg M. Pulmonary effect of inhaled furosemide in ventilated infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1997;99(1):71-5.
 - 37-Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001694.
 38. Lethaby D, Cyriac J, Bockenbauer D Question 1: Is the use of furosemide beneficial in the treatment of acute kidney injury in the paediatric population including neonates? *Arch Dis Child*. 2015;100(7):713-5.
 39. Ejaz AA, Mohandas R. Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury? *Ejaz AA, Mohandas R. Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23(2):155-60.



40. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol.* 2004;28(2):112-23.
41. Luciani, GB, Nichani S, Chang AC, Wells WJ, Newth CJ, Starnes V. Continuous versus intermittent furosemide infusion in critically infants after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(4):1133-9.
42. Singh NC, Kisson N, Mofada S, Bennett M, Bphn DJ. Comparison of continuous versus intermittent furosemide administration in postoperative pediatric cardiac patients. *Crit Care Med.* 1992;20(1):17-21.
43. Uhing MR. The albumin controversy. *Clin Perinatol.* 2004;31(3):475-88
44. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2002;30(10):2175-82.
45. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33(8):1681-87.
46. Doungngern T, Huckleberry Y, Bloom JW, Erstad B. Effect of albumin on diuretic response to furosemide in patients with hypoalbuminemia. *Am J Crit Care.* 2012;21(4):280-6.
47. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *Journal of Critical Care.* 2014; 29(2):253-9.
48. Asare K. Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(18):1635-40.
49. van der Vorst MM, Wildschut E, Houmes RJ, Gischler SJ, Kist-van Holthe JE, Burggraaf J et al. Maria MJ van der Vorst. Evaluation of furosemide regimens in neonates treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care.* 2006;10(6):R168.
50. N Rashid, F Al--Sufayan, MMK Seshia and RJ Baier. Post transfusion lung injury in the neonatal population *J Perinatol.* 2013;33(4):292-6
51. Gupta S, Som,T, Iyer L, Agarwal R. Transfusion related acute lung Injury in a neonate. *Indian J Pediatr.* 2012;79(10):1363-5.
- 52- Robertson CM, Tyebkhan JM, Peliowski A, et al. Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):214-23.
53. Gimpel C, Krause A, Franck P, et al. Exposure to furosemide as the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants. *Pediatr Int.* 2010;52(1):51-6.
54. Jensen EA, White AM, Liu P, Yee K, Waber B, Monk HM et al. Determinants of severe metabolic bone disease in very low-birth-weight infants with severe bronchopulmonary dysplasia admitted to a Tertiary Referral Center. *Am J Perinatol.* 2016;33(1):107-13.
55. Cole MA, DeRienzo C, Kutchibatla M, Cotten CM, Adibe OO. Necrotizing enterocolitis and the use of loop diuretics in very low birth weight neonates. *Am J Surg.* 2016;211(4):645-8.
56. Heo JH, Rascati KL, Lopez KN, Moffett BS. Increased Fracture Risk with Furosemide Use in Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr.* 2018;199:92-98.
57. Xiao X, Xu Y, Wu Q. Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int.* 2018;29(7):1515-24
58. Young Ho Shin MD , Hyun Sik Gong MD , Goo Hyun Baek MD, PhD, Lower trabecular bone score is associated with the use of proton pump inhibitors. *Clin Densitom.* 2018;4: S1094-6950(18)30068-4.
59. Reyes C, Formiga F, Coderch M, Hoyo J, Ferriz G, Casanovas J, Monteserín R, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of fragility hip fracture in a Mediterranean region. *Bone.* 2013;52(2):55-61.