



ARTIGO DE REVISÃO

Apnéia neonatal

Neonatal apnea

José Maria de Andrade Lopes*

Resumo

Objetivo: o objetivo deste artigo é rever de forma crítica os principais conceitos sobre apnéia neonatal.

Metodologia: revisão bibliográfica.

Resultados: a apnéia é um dos distúrbios respiratórios mais comuns no período neonatal. A imaturidade do sistema nervoso central nos prematuros resulta em enorme instabilidade do sistema respiratório, fazendo da apnéia uma manifestação de alterações em outros sistemas como a hipoglicemia, hipotermia, infecção ou mesmo a persistência de canal arterial. A apnéia pode ser central, obstrutiva ou mista, de acordo com a presença de fluxo nas vias aéreas superiores. Seu diagnóstico deve ser feito pela observação cuidadosa da equipe da unidade e através de monitores que registram a frequência cardíaca, respiratória e a saturação arterial. O tratamento inicial é farmacológico e feito com xantinas (caféina ou aminofilina), seguido por pressão positiva nas vias aéreas (CPAP) e ventilação mecânica em caso de falência respiratória.

Conclusão: o recém-nascido prematuro está vulnerável a problemas respiratórios e apresenta, com frequência, apnéias como manifestação de distúrbios de vários órgãos e sistemas.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S97-S103: apnéia, prematuridade, respiração.

Introdução

A apnéia é o distúrbio respiratório mais frequente no período neonatal¹. Nos últimos anos o uso do surfactante artificial, a incorporação de novas tecnologias e o progresso nos cuidados neonatais aumentaram consideravelmente a sobrevivência dos recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas e, como conseqüência, a população de risco para apnéia². Na maioria das vezes, a apnéia é uma ocorrência isolada, mas que pode colocar o recém-nascido em risco de vida, quando não é prontamente reconhecida e adequadamente tratada. Excepcionalmente, a apnéia grave ocorre no recém-nascido a termo, sendo muito mais comum no recém-nascido com peso inferior a 2.500g.

Abstract

Objective: to review medical literature related to apnea of prematurity.

Sources: extensive literature search and clinical practice-oriented concepts.

Summary of the findings: apnea is one of the most common respiratory disorders in the neonatal period. Immaturity of the central nervous system is associated with instability of respiration. Therefore, apnea manifests itself in other systems, causing problems such as hypoglycemia, hypothermia, infection, or patent ductus arteriosus. Apnea may be central, obstructive or mixed depending on the presence of air flow through the upper airways. Diagnosis should involve careful observation by unit personnel and the monitoring of heart rate, respiratory frequency or arterial oxygen saturation. Initially, the treatment consists of xanthines (caffeine and aminophylline). If respiratory failure occurs, then continuous positive airway pressure (CPAP), and mechanical ventilation should be used.

Conclusions: preterm newborns are susceptible to respiratory problems, having apnea as a clinical manifestation of disorders in many organs and systems.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S97-S103: apnea, prematurity, respiration.

Serão discutidos, abaixo, definições, conceitos básicos e aspectos práticos para o manuseio da apnéia do recém-nascido.

Definições e conceitos

A definição de apnéia vem sofrendo modificações nos últimos anos em função de novos conhecimentos sobre sua fisiopatologia. Inicialmente definia-se apnéia em função dos movimentos respiratórios. Cessação dos movimentos respiratórios de 5 seg., 10 seg., 20 seg. ou 30 seg. já foram utilizados para definir apnéia. A maioria dos autores concorda ainda que episódios de qualquer duração seguidos por bradicardia e/ou cianose são considerados patológicos^{3,4}.

* Chefe do Departamento de Neonatologia Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ.

É importante enfatizar que quanto mais imaturo é o recém-nascido, maior é a irregularidade respiratória e maior número de apnéias que ocorrem sem bradicardia, cianose e com recuperação espontânea. Particularmente no estágio sono conhecido como sono REM (movimento rápidos dos olhos) apnéias de 10-15 segundos de duração ocorrem com muita frequência⁵. Intercalando episódios de respiração periódica, foram observadas também, apnéias de 5-10 seg. sem repercussão fisiológica (vide na próxima secção).

A definição de apnéia baseada na observação dos movimentos respiratórios não é completa, pois mesmo na vigência de movimentos respiratórios ativos pode haver obstrução das vias aéreas superiores e cessação das trocas gasosas. Esta é a situação conhecida como apnéia obstrutiva (Figura 1).

Apnéia central -	cessação total de movimentos respiratórios e conseqüentemente de fluxo de ar nas vias aéreas superiores.
Apnéia obstrutiva -	cessação de fluxo de ar nas vias aéreas superiores na vigência de movimentos respiratórios ativos.
Apnéia mista -	episódio de apnéia central seguido por episódio obstrutivo (movimentos respiratórios sem fluxo de ar nas vias aéreas) ou episódio obstrutivo seguido por uma apnéia central.

Figura 1 - Classificação das apnéias neonatais

Desta forma define-se hoje apnéia como a cessação de fluxo nas vias aéreas superiores com duração superior a 5 segundos. A apnéia é patológica, se independente da duração, ela é seguida de bradicardia e cianose.

É interessante salientar que em regra geral apnéias obstrutivas levam a bradicardia muito mais precocemente. Apnéias centrais raramente tem repercussão hemodinâmica quando a duração é inferior a 20 segundos.

Fatores predisponentes

Dois aspectos serão tratados aqui: primeiro, o controle da respiração e, a seguir, o sono e as alterações da caixa torácica.

Controle da respiração

O controle da respiração no recém-nascido é objetivo de extensas pesquisas em todo o mundo, em função de algumas diferenças que existem em relação ao adulto.

A resposta hipóxica é paradoxal⁶. Enquanto no adulto a hipoxemia estimula a respiração, no recém-nascido a resposta é bifásica com hiperventilação inicial seguida de

depressão ventilatória. Uma das possíveis causas para a depressão pós-hipóxia, no recém-nascido, é a liberação de adenosina, ao nível do sistema nervoso central. Esta base nitrogenada é produzida com a quebra do ATP (adenosina tri-fosfato), durante a hipóxia. Seus efeitos podem ser bloqueados pelas xantinas – cafeína e teofila –, que são antagonistas, competindo pelo mesmo receptor. Em 1991, Lopes et al. estudaram este efeito em porquinhos recém-nascidos. Concluíram que o pré-tratamento destes animais com xantina bloqueava o efeito depressor da hipóxia na respiração⁷.

Esta resposta alterada à hipóxia é um fator que agrava muitas apnéias, pois o recém-nascido entra num ciclo vicioso apnéia-hipóxia-apnéia, levando a depressão maior da respiração⁶.

A resposta à hipercapnia ainda é motivo de debate. Alguns autores consideram ser a resposta semelhante à do adulto; outros, entretanto, insistem que, pelo menos nos primeiros dias de vida, esta resposta é deprimida. Em recém-nascidos de peso muito baixo ao nascer (menos de 1.500 gramas), observou-se sensibilidade diminuída ao CO₂, melhorando à medida que a idade gestacional aumenta⁸.

O mais importante em relação ao controle da respiração, no entanto, é a noção de pobre organização neuronal. Quanto mais imaturo é o recém-nascido, maior é a imaturidade do sistema nervoso central, com poucas sinapses e poucas ramificações dendríticas⁹. Os fisiologistas costumam definir a respiração no recém-nascido como uma experiência sensório-motora extremamente dependente da quantidade e da qualidade dos estímulos sensoriais aferentes. Este conceito é substanciado pelos seguintes fatos: simples alterações de temperatura ambiente (hipo e hipertermia) são, às vezes, suficientes para produzir apnéia; estímulos tácteis ou sensoriais são capazes de reverter quadros de apnéia; hipoglicemia com frequência se associa à apnéia; ou mesmo a apnéia é muitas vezes o sinal mais comum na presença de infecção, anemia ou distúrbios metabólicos¹⁰.

Desta forma, se a quantidade dos estímulos excitatórios é maior que a quantidade dos estímulos inibitórios, a respiração prossegue. Se, por outro lado, prevalecem os estímulos inibitórios, as apnéias vão ocorrer.

Sono e alterações da caixa torácica

O sono determina diferenças importantes na respiração do recém-nascido. Todos os indivíduos basicamente têm 2 tipos de sono: sono tranquilo ou NREM e sono ativo ou sono REM (*Rapid Eye Movement Sleep*). Logo que o indivíduo adormece, ele entra no estágio de sono tranquilo que se caracteriza por uma respiração regular, ondas amplas e de baixa frequência no EEG e sem movimentos dos olhos. Após cerca de 40 a 50 minutos, inicia-se o período de sono com movimentos rápidos dos olhos (REM) com duração de 15 a 20 min., onde o EEG tem ondas rápidas e de baixa voltagem. Estes ciclos se repetem durante a noite

nesta seqüência de NREM - REM. Adultos passam cerca de 80% do sono em sono NREM. Recém-nascidos prematuros com menos de 32 semanas, ao contrário dos adultos, exibem o padrão inverso, passando cerca de 80% do seu sono no período REM^{4,11}.

Durante o sono REM verifica-se uma respiração irregular, intercalada por muitas pausas respiratórias e apnéias. Durante este estágio do sono existe inibição central de todos os músculos posturais do corpo, assim o tônus muscular fica bastante diminuído. Entre os músculos que ficam *desligados* estão os intercostais inspiratórios, responsáveis pela manutenção da unidade da caixa torácica. A inibição destes músculos leva, então, o recém-nascido a apresentar distorção do gradil costal durante a inspiração, produzindo a chamada respiração abdominal paradoxal. A distorção costal inspiratória leva a aumento do trabalho do diafragma, que necessita contrair mais para manter a ventilação em níveis adequados. (vide adiante fadiga do diafragma)^{12,13}.

O volume pulmonar de repouso (capacidade residual funcional = volume residual + volume de reserva expiratória) é 30% mais baixo no sono REM em relação ao sono NREM²⁴. Este fato, aliado às alterações da caixa torácica, é responsável, segundo alguns autores, pela queda do TcPO₂ (PO₂ transcutâneo) durante o sono REM em cerca de 10mmHg¹⁴. É fato conhecido por muitos neonatologistas que um pequeno grau de hipóxia pode ser o fator causal de algumas apnéias, que podem ser facilmente revertidas pela colocação do recém-nascido em oxigênio a 25%.

Outro aspecto importante relacionado ao sono é o tônus muscular. Sabemos que o tônus muscular diminui durante o sono e fica quase abolido no sono REM. Esta diminuição também ocorre ao nível dos músculos das vias aéreas superiores, e é responsável por aumento significativo na resistência pulmonar com aumento do trabalho respiratório¹⁵.

Hoje se acredita que a manutenção de vias aéreas púrvias se dá em função de uma perfeita coordenação dos músculos respiratórios e músculos da faringe e laringe. Estes grupos musculares contraem sincronicamente durante a inspiração. A geração de uma pressão negativa nas vias aéreas pelos músculos respiratórios deve, em condições normais, ser contrabalançada por contração dos músculos das vias aéreas superiores. Um destes músculos, bastante estudado hoje (inclusive no recém-nascido), é o genioglossos. A contração do genioglossos coloca a língua em posição anterior, evitando seu contato com a parede posterior da faringe. A falta na sua ativação quase sempre leva, então, a apnéias obstrutivas¹⁶. Em 1987 Carlo et al. detectaram, em recém-nascidos, episódios obstrutivos relacionados à falta de sincronia do genioglossos com o diafragma¹⁷.

Etiologia

Não se sabe com exatidão os mecanismos pelos quais diversos fatores estão relacionados com a ocorrência de apnéias. A Tabela 1 relaciona alguns dos possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos.

Tabela 1 - Fatores relacionados com a ocorrência de apnéias e alguns dos possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos

Fator	Possível mecanismo
PCA	Hipoxia, e/ou fadiga muscular
Anemia	Hipoxia
Hipoglicemia	Central, falta de substrato para os músculos respiratórios
Hipocalcemia	Central, falta de substrato para os músculos respiratórios
Infecção	Hipoxemia? Aumento taxa metabólica, inibição central
Prematuridade	Imaturidade do CNS, fadiga muscular
Instabilidade térmica	Estímulos aferentes inibitórios
Patologia intracraniana	Efeito direto nos centros respiratórios
Refluxo gastroesofageano	Reflexo inibitório ao nível das vias aéreas superiores
Drogas	Depressão do SNC

Há muitos anos os neonatologistas e fisiologistas respiratórios buscam uma explicação para a ocorrência de apnéias. Não se sabe por que recém-nascidos param de respirar, nem porque uma vez cessando a respiração, eles na maioria dos casos não retomam o ritmo respiratório regular. Estes fatores citados acima são os classicamente descritos na literatura como os que se *relacionam* à ocorrência de apnéias. Muitas vezes, quando estas patologias são tratadas, as apnéias melhoram ou cessam por completo. Entretanto, em muitos recém-nascidos, não conseguimos identificar uma causa relacionada, e esta situação é denominada *apnéia idiopática*^{1,10}.

No Instituto Fernandes Figueiras, revisou-se recentemente os fatores de risco para apnéia neonatal em recém-nascidos com peso inferior a 1.500g. De um total de 63 recém-nascidos sobreviventes no período de 1 ano, 32 apresentaram em algum momento apnéia, que requereu tratamento, e 10 recém-nascidos apresentaram apnéias graves e recorrentes. O peso médio dos recém-nascidos com apnéia foi 1.124g *versus* 1.270g naqueles sem apnéia. A incidência de apnéia foi inversamente proporcional a idade gestacional/peso, sendo 90% nos recém-nascidos <1.000g *versus* 43% nos entre 1.000 e 1.500g. O risco relativo para apnéia não foi diferente quanto ao tipo de parto, sexo, presença de sepse, hemorragia intracraniana e broncodisplasia pulmonar. Entretanto, verificou-se que o risco relativo para ocorrência de apnéia foi de 1,73 (1,13-2,66) nos com peso apropriado para a idade gestacional contra os pequenos para a idade gestacional e 2,58(1,16-5,74) nos

recém-nascidos com doença de membrana hialina *versus* sem membrana hialina. Estes dados confirmam descrições da literatura internacional, de que o risco de apnéia é maior nos recém-nascidos pequenos, apropriados para idade e pós-doença de membrana hialina¹⁸.

Estudos feitos no Canadá e por este autor indicam que cerca de 30% destas apnéias ditas *idiopáticas*, na verdade, podem ser conseqüentes à falência dos músculos respiratórios¹². O aumento do trabalho respiratório, aliado à elevada complacência da caixa torácica, colocam o prematuro em risco de fadiga muscular. Além disso, seus músculos respiratórios (principalmente o diafragma) não estão bem desenvolvidos, com pobre diferenciação e baixa capacidade enzimática. Keens et al. Mostraram que a porcentagem de fibras musculares com grande capacidade oxidativa (fibras do tipo I) no diafragma é reduzida às 32 semanas, só atingindo o nível do adulto por volta de 1 ano de idade¹⁹.

Na década de 80, estudos em adultos forneceram outro dado para a possível ocorrência de fadiga diafragmática no prematuro. Alcoólatras crônicos, depletados de fósforo, com níveis plasmáticos inferiores a 40mg% puderam ser retirados do respirador tão logo tiveram seu fósforo plasmático corrigido²⁰. Ora, sabe-se que a ocorrência de hipofosfatemia no prematuro é comum, principalmente naqueles recém-nascidos com peso inferior a 1.500 gramas, com passado de doença respiratória e nutrição parenteral. O leite humano é pobre em fósforo, e a administração parenteral freqüentemente obedece a uma relação cálcio-fósforo fixa, prejudicando a ingesta de fósforo. Hoje, em vários centros do mundo, a ingesta de cálcio e fósforo é bem superior à existente no leite humano, na tentativa de se prevenir a ocorrência do raquitismo da prematuridade. Esta ingesta aumentada certamente trará benefícios para a função dos músculos respiratórios, na medida em que propiciar níveis normais de fósforo no organismo.

Outro mecanismo, pouco discutido, de ocorrência de apnéias, mas bastante freqüente nos recém-nascidos de muito baixo peso, é a diminuição da capacidade residual funcional. Recém-nascidos com peso inferior a 1.000 gramas, sem doença pulmonar grave nos primeiros dias de vida, freqüentemente mantêm um ritmo respiratório regular nos primeiros dias de vida, com desenvolvimento de apnéias, em geral, a partir do 3º dia de vida. Acredita-se, e a evidência que temos hoje é indireta somente, que a capacidade funcional residual diminui progressivamente (e este fato pode ser constatado com o Rx de tórax), com colapso alveolar progressivo, levando este recém-nascido à hipoventilação, aumento das necessidades de oxigênio e apnéias. Freqüentemente, essas apnéias são graves o bastante para necessitar entubação e ventilação assistida.

Diagnóstico

O diagnóstico em relação ao tipo de apnéia pode ser enfocado por obstrutivo, misto ou central, e quanto à etiologia. Para diagnosticar corretamente o tipo de apnéia,

necessita-se de um estudo poligráfico da respiração que inclua registro dos movimentos do tórax e abdome e registro do fluxo de ar nas vias aéreas superiores. Entretanto, a observação direta cuidadosa, por médicos e enfermeiros, da respiração de recém-nascidos, por período de 15 a 20 min., pode levar a um diagnóstico clínico bem próximo do real.

Estudo do próprio autor¹³, obtido com 20 recém-nascidos portadores de apnéia, demonstrou a predominância de episódios do tipo central nos recém-nascidos sem hemorragia intracraniana.

No que diz respeito à etiologia dos episódios de apnéia, deve-se procurar os fatores a ela relacionados, descritos nos parágrafos anteriores. A Figura 2 mostra a orientação diagnóstica geral.

1. Exame clínico detalhado (ausculta cardíaca e pulsos).
2. Condições ambientais (temperatura, necessidade de oxigênio e posicionamento do recém-nascido).
3. Dextrostix, Multistix, Hematócrito.
4. Sódio, potássio, cálcio, magnésio.
5. Hemograma + mini VHS (*Screening* para sepse, conforme indicado).
6. Gasometria.
7. Rx tórax.
8. Phmetria do esôfago ou estudo radiológico para refluxo.
9. Ultra-sonografia transfontanela.

Figura 2 - Orientação diagnóstica geral para apnéia

Tratamento

Orientação geral

Na maioria dos serviços existe um critério para se iniciar o tratamento para apnéias. Quando constatamos 3 ou mais episódios/24h que necessitam de ressuscitação, ventilação com ambu e máscara, está indicada uma intervenção. As apnéias leves, com pouca repercussão cardiovascular, que necessitam somente estímulo tátil, podem ser na maioria das vezes observadas. Nestes casos, a providência mais importante é a monitorização do recém-nascido e o registro adequado do número e da duração e tipo de episódio.

Antes de iniciar o tratamento é fundamental tentar estabelecer um fator etiológico de acordo com o exposto nos parágrafos anteriores. Se não se consegue identificar um fator etiológico, a apnéia é do tipo idiopático e não há dúvidas quanto ao início do tratamento. No entanto, se o

diagnóstico das apnéias está relacionado à infecção neonatal, nem sempre o início da terapia anti-infecciosa traz resultados imediatos. Seria recomendável iniciar tratamento farmacológico, mesmo sabendo tratar-se de um caso de infecção? Ou a melhor conduta seria a ventilação mecânica até que a infecção melhore? Estas são perguntas ainda não bem respondidas. A rotina do Serviço de Neonatologia do Instituto Fernandes Figueira é tratar somente as apnéias não idiopáticas quando o quadro clínico sugere reversão rápida da sintomatologia. Recém-nascidos com apnéia pós-sangramento intracraniano ou apnéia em função de infecção grave necessitam, antes de mais nada, suporte à sua doença básica.

Tratamento - princípios básicos

- a) Corrigir distúrbios metabólicos ou outras patologias intercorrentes e checar condições ambientais.
- b) Afastar infecção neonatal.
- c) Registrar adequadamente episódios com duração, tipo, frequência e repercussões fisiológicas.
- d) Estabelecer critério para tratamento - 3 episódios/24h que necessitem ventilação com máscara e ambu.

Distúrbios metabólicos e ambiente

Através do exposto na seção de diagnóstico, deve-se proceder a um *screening* cuidadoso e corrigir os distúrbios metabólicos mais frequentes. O controle térmico é crítico. Hipo e hipertermia são facilmente corrigidos por ajustes adequados na temperatura ambiente destes recém-nascidos. É útil registrar a curva térmica com anotação simultânea da temperatura do recém-nascido e da incubadora, para se ter certeza da eficácia das medidas. Na avaliação das condições ambientais, é importante verificar a posição do recém-nascido e se o pescoço não está fletido ou tendendo a fletir sobre o tronco (causa já descrita da apnéia obstrutiva). Verificar também se não há obstrução das vias aéreas superiores por secreção e assegurar que as vias aéreas estejam sempre patentes.

Infecção neonatal

Infelizmente a infecção neonatal ainda é muito comum, sendo importante fazer todo um esforço no sentido de afastá-la ou tratá-la, caso esteja presente. Quando a infecção é grave, muitas vezes as apnéias são bastante frequentes e demoram muito a reverter, comprometendo o estado geral do recém-nascido. Em nossa experiência a infecção/sepsis tem sido a causa mais frequente de indicação de ventilação mecânica em recém-nascido pré-termo. Neste caso, a ventilação mecânica está indicada, pois sabemos que a reversão do quadro de infecção grave demora 48 a 72 horas, antes do que raramente observamos melhoria das apnéias.

Apnéia e refluxo gastroesofágico

A ocorrência de apnéias relacionadas a refluxo gastroesofágico ainda é alvo de muita discussão na literatu-

ra^{21,22}. Em alguns casos, existe uma relação clara entre a administração da dieta e os episódios de apnéia, que pode ser comprovada com um estudo contínuo da phmetria do esôfago. Em outros casos, a phmetria mostra refluxo, o recém-nascido apresenta apnéias e os eventos não estão temporalmente associados. Em situações de apnéia comprovadamente associada a refluxo, indica-se a instituição de tratamento específico com postura, manipulação da dieta e administração de procinéticos.

Registro dos episódios

Com a notificação da enfermagem de que um recém-nascido apresenta apnéias, deve-se tentar caracterizar e registrar adequadamente estes episódios. É importante registrar o número de episódios/hora nas 24h, a duração de cada episódio, a repercussão (se levou a bradicardia ou cianose), se foi relacionado a algum procedimento (ex.: aspiração de vias aéreas ou alimentação) ou posição do recém-nascido, bem como as manobras que foram necessárias para a reversão do evento. A observação cuidadosa do recém-nascido através da incubadora pode não orientar a respeito do tipo de apnéia. Muitas vezes observa-se bradicardia num recém-nascido que está aparentemente respirando (i.e. com movimentos torácicos ativos). Este certamente é um episódio obstrutivo. Se os episódios revertem com o posicionamento adequado do recém-nascido ou a troca de decúbito - também podem estar relacionados à obstrução de vias aéreas superiores.

Critério para iniciar tratamento

O critério utilizado para iniciar uma intervenção é a ocorrência de 3 ou mais episódios/24h que necessitem ressuscitação ou ventilação com máscara e ambu. Apnéias de duração inferior a 20/segundos, que revertem espontaneamente ou com leve estímulo táctil, com pouca repercussão cardiovascular, podem ser, na maioria das vezes, somente observadas. Nestes casos, a providência mais importante é a monitorização do recém-nascido e o registro adequado do número e duração do tipo de episódio.

Terapêutica

Estimulação táctil

Nos casos leves, seria recomendável o estímulo táctil intermitente ou a estimulação proprioceptiva contínua. Em alguns serviços, a colocação de uma luva descartável conectada a um respirador, sob o colchão do recém-nascido, pode funcionar como um estímulo intermitente. Regulando este respirador para uma frequência baixa (5 a 10/min), consegue-se um estímulo leve e intermitente para este recém-nascido. A experiência de alguns centros mostra ser este um tratamento eficaz em muitos casos^{23,24}.

Em relação à avaliação de que as apnéias são frequentes e severas, temos 3 opções:

- tratamento farmacológico;
- pressão positiva contínua nas vias aéreas – CPAP;
- ventilação mecânica.

Tratamento farmacológico

A droga de escolha é a Teofilina. Utilizou-se uma dose de ataque de 6 mg/kg seguida por dose de manutenção de 4 mg/kg/dia, dividida em 3 doses. Esta dose pode ser administrada tanto por via oral quanto EV, pois a absorção da droga é excelente. Pode-se detectar níveis plasmáticos adequados, capazes de produzir resposta terapêutica, após 30 minutos da administração da droga. É importante avaliar os níveis plasmáticos após 2 ou 3 dias de tratamento, pois a meia vida da droga, no recém-nascido, varia muito²³. A coleta de sangue meia hora pré e meia hora pós uma dose da droga nos dá uma boa idéia dos níveis plasmáticos mínimos e máximos no sangue. Níveis entre 5,0 e 15 mg/l são considerados adequados.

Um dos problemas da Teofilina é que os níveis terapêuticos são muito próximos dos níveis tóxicos. Clinicamente, a taquicardia é o sinal de toxicidade mais precoce. Quando se constata que o recém-nascido está taquicárdico na pré-dose (obviamente afastando outros motivos), não se administra a próxima dose. Proceda-se então a dosagem plasmática para ajuste do nível sangüíneo. A droga causa também outros efeitos indesejáveis como o sangramento digestivo alto, aumento da diurese, hiperglicemia e hipercalcúria. Recomenda-se testar periodicamente a glicose sangüínea e o sangue oculto nas fezes²⁵.

No final da década de 80, publicações internacionais descreveram a eficácia do doxapram no tratamento de apnéias que não cediam com o uso da aminofilina. O tratamento requeria o uso da droga em infusão contínua, pois aparentemente sua meia vida é muito curta. Este regime terapêutico não se tornou popular devido às complicações tipo hipertensão e até mesmo hipoperfusão intestinal com risco aumentado de enterocolite. Antes de seu uso ser recomendado, precisa-se conhecer melhor a farmacocinética desta droga no recém-nascido e os possíveis efeitos colaterais a curto e a longo prazo²⁶⁻²⁸.

Ainda em relação a drogas, a cafeína merece um comentário. Em alguns centros do mundo esta é a droga de escolha²⁹. Tem como vantagens, sobre a teofilina, uma meia vida maior, fazendo com que sua administração se faça de 24/24h, com menos efeitos colaterais. No Brasil não temos o citrato de cafeína para administração endovenosa e somente nas farmácias de manipulação é que conseguimos a solução para uso via oral. Alguns autores recomendam a administração de cafeína naqueles recém-nascidos que, mesmo em uso de teofilina, ainda estão apresentando apnéias.

Uso do CPAP

Recém-nascidos com apnéias recorrentes, mesmo em uso de aminofilina, cafeína ou outras drogas, requerem

tratamento mais agressivo. As apnéias seguidas de bradicardia e cianose freqüentemente requerem ventilação com máscara e ambu. Se os episódios são demorados e/ou freqüentes, o indicado será a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP).

Pode-se utilizar um tubo endotraqueal comum, colocado através do nariz e posicionado na hipofaringe. A pressão positiva pode ser dada com um circuito de Gregory clássico ou através de respirador mecânico. A utilização da CPAP nasal tem prevenido muitas entubações traqueais em recém-nascidos com apnéia.

A ação do CPAP é ainda discutida. Sabe-se que existe um aumento da capacidade residual funcional, principalmente nos recém-nascidos de peso inferior a 1.500 gramas, mas não se pode afirmar com certeza que esta é a razão da eficácia desta terapia. Em alguns recém-nascidos a ação é basicamente de manter a via aérea patente. Estes são, provavelmente, os recém-nascidos portadores de apnéias obstrutivas.

Finalmente deve-se considerar ainda a ação descrita como *estimulação aferente*. A pressão positiva na hipofaringe e a distensão das vias aéreas (traquéia e brônquios) podem levar a estímulo de receptores periféricos que alimentariam a atividade dos centros respiratórios, regularizando a respiração.

Ventilação mecânica

Indica-se a ventilação mecânica para o combate das apnéias refratárias ao tratamento clínico, farmacológico e com o CPAP. Dois grandes grupos requerem, com freqüência, ventilação mecânica:

- Recém-nascidos de qualquer peso e idade gestacional com infecção grave;
- Recém-nascidos de muito baixo peso (peso inferior a 1.000 gramas).

Nos recém-nascidos sépticos, freqüentemente, a demanda metabólica está aumentada e o coma não é raro. A conduta é instituir assistência ventilatória precocemente, com o objetivo de diminuir o trabalho respiratório e melhorar o prognóstico. Nestes recém-nascidos e principalmente nos prematuros sépticos se utiliza o tratamento farmacológico. A assistência ventilatória é usualmente de curta duração nos casos com boa resposta a antibioticoterapia.

Nos recém-nascidos com peso inferior a 1.000 gramas, a ventilação mecânica está indicada quando, em função das apnéias, a criança está lábil, impossibilitada de manter ingesta via oral adequada e não conseguindo manter um bom volume pulmonar (capacidade residual funcional).

Na assistência ventilatória do recém-nascido de muito baixo peso, devemos ter o cuidado de manter *parâmetros mínimos* no respirador. Freqüentemente não existe doença pulmonar e a ventilação mecânica está sendo indicada por *drive* insuficiente ou fadiga muscular. Deve-se checar com freqüência a FiO₂ (concentração de oxigênio no ar inspirado) e tentar utilizar o mínimo de oxigênio necessário para

manter uma PO_2 arterial entre 50 e 60mmHg, minimizando assim os riscos de broncodisplasia pulmonar e fibroplasia retrolental. Deve-se ajustar a frequência do respirador também no mínimo possível, de modo a não inibir a respiração espontânea do recém-nascido e, desta forma, prevenir a atrofia de seus músculos respiratórios.

Referências bibliográficas

- Kattwinkel J. Neonatal apnea: Pathogenesis and therapy. *J Pediatrics* 1977;90:342-7.
- Vohr RB. Survival of the extremely preterm infant in North America in the 1990s. *Clin Perinatol* 2000;27:255-62.
- Martha M, Martin RJ. Apnea of prematurity. *Clin Perinatol* 1992;19:789-808.
- Harthorn MK. The rate and depth of breathing in newborn infants during different sleep states. *J Physiol* 1974;243:101-13.
- Gabriel M, Albani MD, Schulte FJ. Apneic spells and sleep states in preterm infants. *Pediatrics* 1976;57:142-7.
- Rigatto H, Brady JP. Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics* 1972;50:219-28.
- Lopes JMA, Aranda JV, Davies GM, Mullahoo K. The role of adenosine in the hypoxic response of the newborn piglet. *Pediatric Pulmonol* 1994;17:50-5.
- Rigatto H, Brady JP, De La Torre Verduzco R. Chemoreceptor reflexes in the preterm infant II. The effect of gestational and post neonatal age on the ventilatory response to carbon dioxide. *Pediatrics* 1975;55:614-20.
- Langercrantz H. Improved understanding of respiratory control implications for the treatment of apnea. *Eur J Pediatr* 1995;154(suppl):s10-2.
- Schulte FJ. Apnea. *Clin Perinatol* 1977;4:65-79.
- Curzi-Dascalova L. Development of sleep and autonomic nervous system control in premature and full-term newborn infants. *Arch Pediatr* 1995;2:255-62.
- Lopes JMA, Bryan AC, et al. Synergistic behaviour of inspiratory muscles after diaphragmatic fatigue in the newborn. *J App Physiol* 1981;51:447-551.
- Lopes JMA. Respiratory muscle function during sleep [thesis]. Toronto: University of Toronto; 1982.
- Martin RJ, Okken A, Rubin D. Arterial oxygen tension during active and quiet sleep in the normal neonate. *J Pediatrics* 1979;94:271-4.
- Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Resp Dis* 1978;118:909-39.
- Jeffries B, Brouillette RT, Hunt C. Electromyographic study of some accessory muscles of respiration in children with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:696-702.
- Carlo WA, Di Fiori JM, Martin RJ, et al. Differences in CO_2 threshold of respiratory muscles in preterm infants. *J App Physiol* 1988;65:2434-9.
- Lopes JMA, Carvalho M, Moreira MEL, et al. Análise dos fatores de risco para apnéia neonatal no recém-nascido com peso inferior a 1.500g. Trabalho apresentado no Congresso Brasileiro de Perinatologia. Belo Horizonte; 1996.
- Keens TGA, Bryan AC, Bryan MH. Developmental pattern of muscle fiber types in human ventilatory muscles. *J App Physiol* 1978;44:909-13.
- Aubier M, Marciano D, Lecognic Y, Viïres N, Jaquens Y, Squara P, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in adults with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985;313:420-4.
- Kinball AL, Carlton DP. Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants. *J Pediatric* 2001;138:355-60.
- Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apnea and non-acid gastroesophageal reflux in infants: Investigations with intraluminal impedance technique. *Pediatric Pulmonol* 2001;31:144-9.
- Henderson-Smart DJ, Steer P. Kinesthetic stimulation for preventing apnea of preterm infants (Cochrane review) *Cochrane Database Syst Review* 2000:000373.
- Konner AF, Guillerminault G, Van den Hoed J, Baldwin RB. Reduction of sleep apnea and bradycardia in preterm infants on oscillating waterbeds: a controlled polygraphic study. *Pediatrics* 1978;61:528-33.
- Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D, Menegethi S, et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate* 1995;68:169-74.
- Barrington KJ, Finer NN, Torok-Both GR, et al. Dose response relationship of doxapran in the therapy for refractory idiopathic apnea of prematurity. *Pediatrics* 1987;80:22-7.
- Colonna F, Pahor T, de Vonderweid U, Radillo L, Tamaro G. Metabolic, hormonal and nutritional effects of long term theophylline therapy in preterm infants: a case control study. *Pediatr Med Chir* 1995;17:345-8.
- Henderson-Smart DJ, Steer P. Doxapram vs methylxanthine for apnea in preterm infants (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):000075.
- Henderson-Smart DJ, Steer PA. Prophylactic methylxanthine for preventing apnea of preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):000432. Review - 000273.

Endereço para correspondência:

Dr. José Maria de Andrade Lopes
 Fundação Oswaldo Cruz
 Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo
 CEP 22250-020 – Rio de Janeiro – RJ
 Fone: (21) 558.1434 – Fax: (21) 558.1780
 E mail: jmlopes@perinatal.com.br