

PAULA EYLLA CRISTINA RODRIGUES DUARTE

**FATORES ASSOCIADOS À
DISPLASIA BRONCOPULMONAR**



Recife
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Paula Eylla Cristina Rodrigues Duarte

**Fatores associados à
displasia broncopulmonar**

**RECIFE
2010**

Paula Eylla Cristina Rodrigues Duarte

**Fatores associados à
displasia broncopulmonar**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador

Profª. Dra. Sônia Bechara Coutinho

**RECIFE
2010**

Duarte, Paula Eylla Cristina Rodrigues
Fatores associados à displasia broncopulmonar /
Paula Eylla Cristina Rodrigues Duarte. – Recife: O Autor,
2010.

74 folhas: il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do Adolescente,
2010.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Displasia broncopulmonar. 2. Prematuro. 3.
Respiração artificial. 4. Oxigenoterapia. 5. Mortalidade
neonatal. I. Título.

613.952
618.920 11

CDU (2.ed.)
CDD (20.ed.)

UFPE
CCS2010-134

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
REITOR**

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

COORDENADOR DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Profa. Dra. Heloisa Ramos Lacerda de Melo

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO**

COLEGIADO

Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva (Coordenadora)

Profa. Dra. Luciane Soares de Lima (Vice-Coordenadora)

Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima

Profa. Dra. Sônia Bechara Coutinho

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira

Profa. Dra. Mônica Maria Osório de Cerqueira

Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho

Profa. Dra. Sílvia Wanick Sarinho

Profa. Dra. Maria Clara Albuquerque

Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann

Profa. Dra. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima

Profa. Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Profa. Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos

Profa. Dra. Sílvia Regina Jamelli

Profa. Dra. Cleide Maria Pontes

Maria Cecília Marinho Tenório (Representante Discente – Doutorado)

Joana Lidyanne de Oliveira Bezerra (Representante Discente – Mestrado)

SECRETARIA

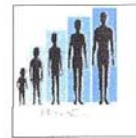
Paulo Sergio Oliveira do Nascimento

Juliane Gomes Brasileiro

Janaina Lima da Paz



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE



Título:

Fatores associados à displasia brônquopulmonar

Nome:

Paula Eylla Cristina Rodrigues Duarte

Dissertação aprovada em: **19 de maio de 2010**


Membros da Banca Examinadora:



Prof.ª. Dr.ª. Marília de Carvalho Lima



Prof.ª. Dr.ª. Andréa Lemos Bezerra de Oliveira



Prof.ª. Dr.ª. Maria de Lourdes Perez Diaz Teixeira

**Recife
2010**

Dedicatória

À minha mãe, **Cândida**, minha fortaleza, meu exemplo, minha grande amiga, por acreditar em meu potencial, mais do que eu mesma, sempre. Obrigada por seu entusiasmo e amor nos pequenos e grandes gestos.

Ao meu pai **Paulo**, que me legou a dedicação ao saber.

Ao meu irmão, **Alvinho**, ternura, amor e alegria da minha vida. Que me ensinou, entre outras coisas, que alguns sacrifícios não valem o sucesso.

Aos meus avôs,

Fernando, presença e torcida constante na minha estrada profissional.

Paulo, que mesmo “longe”, está sempre “perto” com sua luz.

Às minhas avós,

Benedita, pelo incentivo e carinho.

Sílvia, pelas orações.

Amo vocês.

À **Rose Mary**, pelo carinho, compreensão e principalmente pelo cuidado e amor dedicado ao meu irmão em nossa ausência.

Às minhas amigas “em extinção” **Renata** e **Klyvia**, fundamentais nesse processo.

Amo vocês.

Aos **pequenos heróis prematuros** das Unidades de Terapia Intensiva, foi buscando contribuir com sua luta pela vida o motivo desta pesquisa.

Agradecimentos

A Deus, força, luz e amor na minha vida.

À minha família, pela compreensão, paciência, apoio e incentivo. Amo vocês.

À professora Dra Sônia Bechara por me acolher com sua compreensão, paciência, carinho e conselhos durante a elaboração desta pesquisa.

A todas as minhas amigas de longa data, especialmente, Daniele, Renata e Adeline, perdão pela ausência.

Às minhas amigas Fabiana, Juliana e Luciana, obrigada pela torcida.

À minha amiga Helga, pela calma e pelos conselhos.

À Daniele, Tarciana e Richelly, pela responsabilidade, profissionalismo e auxílio. Sem vocês não seria possível.

Ao Serviço de Arquivos Médicos do Hospital das Clínicas de Pernambuco, em especial a Patrícia, pelo carinho e por tornar seu ambiente de trabalho minha segunda casa.

À Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas, em especial Dra Lindacir Sampaio e Fátima.

À equipe de fisioterapia da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Agamenon Magalhães: as amigas Juliana e Rita, pela paciência e pelos ombros e ouvidos amigos; a Suely e Betânia pela ajuda em cobrir minha carga horária.

À Aleide e Alessandra, sinônimo de amizade e companheirismo nesta jornada repleta de altos e baixos.

Aos meus colegas de turma Daniele, Flávia, Marco e Carlos, parceria e apoio durante esta caminhada.

Às Dras Angélica, Edilene e Carmen pela disponibilidade sempre, a todas as minhas dúvidas.

A Esdras, chefe da equipe de fisioterapia do Hospital Agamenon Magalhães, pela compreensão e flexibilidade nestes dois anos.

Ao Prof. Alessandro Henrique pela contribuição de seus conhecimentos durante a análise estatística.

Aos Profs. Ricardo Ximenes e Marília pelo auxílio na construção do método.

Aos professores Valdir Luna e Dayse Amorim, pelo carinho, amizade e disponibilidade.

Aos professores da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pelo conhecimento transmitido ao longo desses dois anos.

Aos funcionários da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente Paulo, Clarissa e Juliene pelo profissionalismo, cuidado, paciência e afeto.

A todos que de alguma maneira contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

Deus nos guia sempre, dando-nos a orientação de nossa vida.

Carlos Torres Pastorino

Resumo

Introdução: a displasia broncopulmonar (DBP) é uma doença pulmonar crônica, que acomete principalmente neonatos pré-termos submetidos à ventilação mecânica e oxigênio por períodos prolongados. Conhecer, portanto, as estratégias ventilatórias e de exposição ao oxigênio empregadas nesta população, pode ajudar a estabelecer condutas que minimizem a injúria pulmonar, melhorando os resultados nos cuidados à criança de risco. **Objetivos:** descrever os fatores neonatais e de assistência ventilatória associados à DBP, além de verificar sua frequência em recém-nascidos prematuros ventilados na primeira semana de vida em uma unidade neonatal. **Métodos:** estudo descritivo, com componente analítico, de caráter exploratório, realizado retrospectivamente, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas, vinculado à Universidade Federal de Pernambuco, em Recife, Brasil, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008. Foi realizada uma revisão de prontuários de todos os recém-nascidos prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas), submetidos à ventilação mecânica na primeira semana de vida. Seus dados foram registrados até o 28º dia de vida quando eram classificados quanto aos desfechos: com e sem DBP. **Resultados:** das 145 crianças estudadas 59 (40,7%) faleceram e apenas 86 (59,3%) sobreviveram até o 28º dia de vida. Destas, 15 (17,4%) evoluíram com a DBP. As médias de peso ao nascer (940 ± 318 versus 1508 ± 456 gramas) e idade gestacional ($27,45 \pm 2,45$ versus $31,92 \pm 2,02$ semanas) foram menores nas crianças com DBP ($p < 0,001$). Elas também utilizaram antibióticos ($25,93 \pm 3,28$ versus $16,79 \pm 6,88$ dias) e nutrição parenteral ($17,87 \pm 5,96$ versus $10,52 \pm 5,62$ dias) por um maior período ($p < 0,001$). Entre aqueles com a DBP o volume de nutrição enteral ($75,63 \pm 45,98$ ml versus $120 \pm 46,40$ ml) administrado foi significativamente inferior ao recebido pelas demais ($p = 0,003$). A ventilação mecânica foi o suporte respiratório primariamente instituído nos prematuros do grupo com DBP (80% versus 41,8%) ($p = 0,007$). No 15º dia de vida 66,7% deles ainda permaneciam em ventilação mecânica e apenas 2,8%

daqueles sem DBP utilizavam este recurso ($p < 0,001$). Os valores médios de pressão inspiratória positiva ($16,22 \pm 2,10$ cmH₂O versus $16,02 \pm 2,88$ cmH₂O; $p = 0,760$), pressão positiva expiratória final ($4,57 \pm 0,25$ cmH₂O versus $4,47 \pm 0,35$ cmH₂O; $p = 0,205$) e diferença de pressão ($11,91 \pm 1,73$ cmH₂O versus $11,46 \pm 2,63$ cmH₂O; $p = 0,407$) não diferiram entre os grupos com e sem DBP respectivamente. Já a fração inspirada de oxigênio média foi maior no grupo com a doença ($0,47 \pm 0,10$ versus $0,42 \pm 0,14$; $p = 0,038$). **Conclusão:** as crianças com DBP eram mais prematuras, com menor peso ao nascer e permaneceram mais dias em ventilação mecânica. Verificou-se ainda, que os níveis médios das pressões utilizadas durante a ventilação mecânica foram semelhantes entre os grupos estudados. Já a concentração média de oxigênio utilizada, foi mais alta entre as crianças do grupo com DBP.

Palavras-chave: prematuro, unidades de terapia intensiva neonatal, respiração artificial, oxigenoterapia, mortalidade neonatal, displasia broncopulmonar.

Abstract

Introduction: bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease that mainly affects preterm newborns submitted to mechanical ventilation and oxygen for prolonged periods. Therefore, knowing the ventilatory and oxygen-exposure strategies employed in this population can help establish conduct that minimizes lung injury and improves results in the care of children at risk. **Objectives:** describe neonatal and ventilatory care factors associated to BPD and determine their frequencies in premature newborns on artificial respiration in the first week of life in a neonatal unit. **Methods:** a retrospective, exploratory, descriptive, analytical study was carried out at the neonatal intensive care unit of the university hospital of the Universidade Federal de Pernambuco in the city of Recife, Brazil, between January 2006 and December 2008. A review was carried out of the charts of all premature newborns (gestational age less than 37 weeks) submitted to mechanical ventilation in the first week of life. The data were recorded through to the 28th day of life, when the patients were classified as having BPD or not. **Results:** among the 145 children studied, 59 (40.7%) died and 86 (59.3%) survived through to the 28th day of life. Among the survivors, 15 (17.4%) developed BPD. Mean birth weight (940±318 versus 1508±456 grams) and gestational age (27.45±2.45 versus 31.92±2.02 weeks) were lower among the infants with BPD ($p<0.001$). These infants were also on antibiotics (25.93±3.28 versus 16.79±6.88 days) and parenteral nutrition (17.87±5.96 versus 10.52±5.62 days) for a greater period ($p<0.001$), whereas the volume of enteral nutrition (75.63±45.98 ml versus 120±46.40 ml) administered was significantly lower than that administered to infants without BPD ($p=0.003$). Mechanical ventilation was the primary form of respiratory support among the infants with BPD (80% versus 41.8%) ($p=0.007$). On the 15th day of life, 66.7% of these infants remained on mechanical ventilation, whereas only 2.8% of those without BPD required this resource ($p<0.001$). Mean positive inspiratory pressure (16.22±2.10 cmH₂O versus 16.02±2.88 cmH₂O; $p=0.760$), positive end

expiratory pressure (4.57 ± 0.25 cmH₂O versus 4.47 ± 0.35 cmH₂O; $p=0.205$) and pressure difference (11.91 ± 1.73 cmH₂O versus 11.46 ± 2.63 cmH₂O; $p=0.407$) did not differ significantly between groups, whereas mean fraction of inspired oxygen was higher in the group with the disease (0.47 ± 0.10 versus 0.42 ± 0.14 ; $p=0.038$). **Conclusion:** the infants with BPD were more premature, had lower birth weights and remained on mechanical ventilation for a longer period than those without the disease. Mean pressure values used during mechanical ventilation were similar between groups, but the mean concentration of oxygen was higher among the infants with BPD.

Key-words: premature infant, intensive care units neonatal, artificial respiration, oxygen inhalation therapy, neonatal mortality, bronchopulmonary dysplasia.

Lista de Ilustrações

	Capítulo de Revisão	
Figura 1	Evolução dos critérios diagnósticos da displasia broncopulmonar	27
Figura 2	Modelo conceitual dos fatores associados à displasia broncopulmonar	29
	Artigo Original	
Figura 1	Diagrama dos recém-nascidos estudados entre janeiro de 2006 e dezembro de 2008	61

Lista de Tabelas

Capítulo de Revisão

Tabela 1	Definição da displasia broncopulmonar: critério diagnóstico	28
-----------------	---	----

Artigo Original

Tabela 1	Características biológicas, dados de assistência e manejo da VM e do oxigênio dos 59 recém-nascidos ventilados que faleceram na UTI neonatal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008	62
Tabela 2	Características biológicas, e doenças neonatais dos recém-nascidos ventilados com e sem DBP na UTI neonatal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008.....	63
Tabela 3	Assistência neonatal e evolução ponderal dos recém-nascidos ventilados com e sem DBP na UTI neonatal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008	64
Tabela 4	Manejo da VM e do oxigênio dos recém-nascidos ventilados com e sem DBP na UTI neonatal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008	65

Lista de Abreviaturas

ΔP	– Diferença de Pressão
AIG	– Adequado para a Idade Gestacional
cmH₂O	– Centímetros de Água
CPAPn	– Pressão Positiva Contínua na Via Aérea Nasal
DBP	– Displasia Broncopulmonar
DMOS	– Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas
DNA	– Ácido Desoxirribonucléico
FiO₂	– Fração Inspirada de Oxigênio
HC	– Hospital das Clínicas
IG	– Idade Gestacional
IL-1	– Interleucina-1
IL-6	– Interleucina-6
IL-8	– Interleucina-8
IMV	– Ventilação Mandatória Intermitente
IPM	– Idade Pós-Menstrual
Kg	– Quilograma
LPIV	– Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação Mecânica
ml	– Mililitros
mmHg	– Milímetros de Mercúrio
NHLBI	– National Heart, Lung and Blood-Institute
NICHD	– National Institute of Child Health and Human Development
nIPPV	– Ventilação com Pressão Positiva Intermitente Nasal
OMS	– Organização Mundial de Saúde
O₂	– Oxigênio
ORD	– Office of Rare Diseases
PaO₂	– Pressão Arterial de Oxigênio
PCA	– Persistência do Canal Arterial
PEEP	– Pressão Positiva Expiratória Final
PIG	– Pequeno para a Idade Gestacional
PIP	– Pressão Inspiratória Positiva
RN	– Recém-Nascido

Rx	– Raio – x
Same	– Serviço de Arquivos Médicos
SaO₂	– Saturação Arterial de Oxigênio
SDR	– Síndrome do Desconforto Respiratório
sem	– Semanas
SOD	– Superóxido Dismutase
SP-A	– Proteína A do Surfactante
SP-B	– Proteína B do Surfactante
SP-D	– Proteína D do Surfactante
SpO₂	– Saturação Periférica de Oxigênio
SPSS	– Statistical Package for the Social Sciences
SUS	– Sistema Único de Saúde
TNF-α	– Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFPE	– Universidade Federal de Pernambuco
UTI	– Unidade de Terapia Intensiva
VM	– Ventilação Mecânica
VOAF	– Ventilação Oscilatória de Alta Frequência
Vt	– Volume Corrente
ZEEP	– Pressão Expiratória Final Zero

Sumário

CAPÍTULO 1 – APRESENTAÇÃO	19
Referências	20
CAPÍTULO 2 - REVISÃO DA LITERATURA	24
<i>Displasia broncopulmonar: definição e fatores relacionados ao seu desenvolvimento</i>	
2.1 Introdução	24
2.2 Metodologia da revisão	25
2.3 Definição da displasia broncopulmonar	26
2.4 Fisiopatologia da displasia broncopulmonar	28
2.4.1 Fatores pré-natais	30
2.4.2 Prematuridade	32
2.4.3 Fatores neonatais	33
2.4.4 Fatores relacionados ao uso do oxigênio e ventilação mecânica	35
2.5 Considerações finais	38
Referências	39
CAPÍTULO 3 - MÉTODOS	48
3.1 Desenho e local do estudo	48
3.2 Período do estudo	48
3.3 População do estudo	48
3.4 Variáveis e definições utilizadas	49
3.4.1 Variáveis dependentes	49
3.4.2 Variáveis independentes.....	49
3.5 Obtenção e método de coleta dos dados	51
3.6 Processamento e análise estatística	52
3.7 Aspectos éticos	52
3.8 Dificuldades metodológicas	52
Referências	53

CAPÍTULO 4 - ARTIGO ORIGINAL.....	56
<i>Fatores associados à displasia broncopulmonar em prematuros sob ventilação mecânica precoce</i>	
Resumo	56
Abstract	57
4.1 Introdução	58
4.2 Métodos	59
4.2.1 <i>Análise dos dados.....</i>	60
4.3 Resultados	61
4.4 Discussão	66
Referências	70
CAPÍTULO 5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
APÊNDICES	
APÊNDICE A – Fatores associados à displasia broncopulmonar	
APÊNDICE B – Ficha de acompanhamento diário	
ANEXOS	
ANEXO A - Comitê de Ética em Pesquisa do CISAM/UPE	
ANEXO B - Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco	

CAPÍTULO 1- APRESENTAÇÃO



Apresentação

A displasia broncopulmonar (DBP), é uma morbidade respiratória crônica de origem multifatorial associada às infecções pré e pós-natal, ao canal arterial patente, às deficiências nutricionais, mas principalmente, ao parto prematuro, à exposição prolongada ao oxigênio e à ventilação mecânica (COGO et al., 2003; BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006; HENDERSON-SMART et al., 2006; TAPIA et al., 2006; BEEN et al., 2010).

A ventilação mecânica é atualmente uma tecnologia utilizada não apenas para manter a sobrevivência de pacientes, e sim como parte importante em seu tratamento, visto que seu uso pode lesar pulmões saudáveis ou complicar um distúrbio pulmonar preexistente (ROTTA; STEINHORN, 2007; VIDAL; ARNAIZ; HERRANZ, 2007; VENTRICE et al., 2007).

No entanto, apesar de bem estabelecido o papel da ventilação mecânica e do oxigênio no desenvolvimento da displasia broncopulmonar, ainda são escassas as publicações que analisaram sua relação com o uso precoce da ventilação invasiva e/ou que descrevem o seu manejo (VAN MARTER et al., 2000; COGO et al., 2003; SRISUPARP et al., 2003; CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2005; BHERING et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2007).

Logo, a motivação em realizar este trabalho surgiu da necessidade de contribuir para uma lacuna ainda existente no que se refere à gênese da doença, além de tentar responder as seguintes questões:

1. Qual a frequência da displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros submetidos à ventilação mecânica na primeira semana de vida na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas?
2. Há diferença entre o manejo da ventilação mecânica instituída em recém-nascidos prematuros na primeira semana de vida com e sem a displasia broncopulmonar?

Esta pesquisa teve como objetivos:

1. Geral

- Descrever os fatores neonatais e de assistência ventilatória associados à displasia broncopulmonar.

2. Específicos

- Verificar a frequência da displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros ventilados na primeira semana de vida.

- Identificar os níveis de pressão inspiratória positiva (PIP), pressão positiva expiratória final (PEEP) e diferença de pressão (ΔP) entre PIP e PEEP estabelecidos durante a ventilação mecânica em recém-nascidos prematuros com e sem displasia broncopulmonar.

- Identificar os níveis de fração inspirada de oxigênio (FiO_2) administrados aos recém-nascidos prematuros com e sem displasia broncopulmonar.

Assim, esta dissertação é composta de:

- Capítulo de revisão de literatura intitulado de “Displasia broncopulmonar: definição e fatores relacionados ao seu desenvolvimento”, construída através de pesquisa nas bases de dados eletrônicas *Medline*, *Scielo*, *Lilacs* e *Cochrane*, além de busca complementar em livros especializados. Neste capítulo, constam a definição da doença, sua fisiopatologia e os fatores associados ao seu desenvolvimento.

- Capítulo de métodos, onde foi definido o desenho do estudo, a população estudada, as variáveis analisadas e delineado o método de obtenção e coleta de dados, além da análise estatística empregada.

- Artigo original intitulado de “Fatores associados à displasia broncopulmonar em prematuros sob ventilação mecânica precoce”, que teve como objetivos descrever os fatores neonatais e de assistência ventilatória associados à displasia broncopulmonar, além de verificar sua frequência em recém-nascidos prematuros ventilados na primeira semana de vida em uma unidade neonatal.

- Considerações finais.

Com os resultados advindos deste estudo, espera-se conhecer o manejo ventilatório do recém-nascido prematuro no período neonatal, contribuindo para uma análise das práticas adotadas na instituição pesquisada, além de delinear pesquisas futuras.

Referências

BEEN, J. V. et al. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 156, n. 1, p. 10-15, 2010.

BHERING, C. A. et al. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 163-170, 2007.

BINIWALE, M. A.; EHRENKRANZ, R. A. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. **Semin. Perinatol.**, New York, v. 30, n. 4, p. 200-208, 2006.

COGO, P. E. et al. Surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia. **Crit. Care Med.**, New York, v. 31, n. 5, p. 1532-1538, 2003.

CUNHA, G. S.; MEZZACAPPA-FILHO, F.; RIBEIRO, J. D. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. **J. Trop. Pediatr.**, London, v. 51, n. 6, p. 334-40, 2005.

HENDERSON-SMART, D. J. et al. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 91, p. 40-45, 2006.

ROTTA, A. T.; STEINHORN, D. M. Conventional mechanical ventilation in pediatrics. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 100-108, 2007.

SRISUPARP, P. et al. Predictive power of initial severity of pulmonary disease for subsequent development of bronchopulmonary dysplasia. **Biol. Neonate.**, Basel, v. 84, p. 31-36, 2003.

TAPIA, J. L. et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 1, p. 15-20, 2006.

TEIXEIRA, A. B et al. Hiperóxia e risco aumentado de displasia broncopulmonar em prematuros. **Rev. Paul. Pediatr.**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 47-52, 2007.

VAN MARTER, L. et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? **Pediatrics**, Evanston, v. 105, n. 6, p. 1194-1201, 2000.

VENTRICE, E. A. et al. Mecanismos biofisicos, celulares y modulación de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. **Med. Intensiva**, Buenos Aires, v. 31, n. 2, p. 73-82, 2007.

VIDAL, F. G.; ARNAIZ, C. D.; HERRANZ, E. C. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. **Med. Intensiva**, Buenos Aires, v. 31, n. 1, p. 18-26, 2007.

***CAPÍTULO 2 -
REVISÃO DA
LITERATURA***

Displasia broncopulmonar: definição e fatores relacionados ao seu desenvolvimento

2.1 Introdução

Os progressos na assistência perinatal nas últimas décadas, em especial da terapia intensiva neonatal, com o uso de corticóide antenatal, o advento do surfactante exógeno, o surgimento de novas técnicas de monitorização não-invasiva e o avanço na ventilação mecânica (VM) têm aumentado a sobrevivência de recém-nascidos com pesos de nascimento e idades gestacionais cada vez menores, ainda em uma fase precoce do seu desenvolvimento pulmonar (MANKETELow et al., 2001; BERGER et al., 2004; MONTE et al., 2005).

Paralelamente, houve um crescimento da ocorrência de morbidades na evolução desses neonatos, sendo uma delas a Displasia Broncopulmonar (DBP), considerada uma das complicações crônicas mais importantes em prematuros sobreviventes (TAPIA et al., 2006; CERNY; TORDAY; REHAN, 2008).

A incidência da DBP é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento, variando de 21% a 68% (CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2005; MONTE et al., 2005; TAPIA et al., 2006; BARROS et al., 2007; BHERING et al., 2007; GONZAGA et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2007). Em recém-nascidos com necessidade de VM por mais de dois dias a probabilidade de desenvolver a DBP pode alcançar 54,4% (BHERING et al., 2007). A média de dias de internação nesta população é alta (78,8 *versus* 43) assim como a permanência em VM (27,2 *versus* 3,7) quando comparada àqueles sem a DBP (CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2003).

Atualmente, a DBP é considerada uma doença multifatorial associada ao parto prematuro e a eventos posteriores, tais como exposição a níveis elevados de oxigênio, lesão pulmonar induzida pela ventilação (LPIV), fatores nutricionais, inflamação e infecção em um

pulmão estruturalmente imaturo e com uma atividade antioxidante reduzida (COGO et al., 2003; HENDERSON-SMART et al., 2006; BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006; TAPIA et al., 2006; BEEN et al., 2010).

Contudo, a DBP é tradicionalmente descrita como causada primariamente pela ação de oxidantes e VM, visto que o oxigênio atuando isoladamente pode deter a septação dos pulmões que estão no estágio sacular do desenvolvimento, assim como a VM por períodos prolongados, pode causar injúria pulmonar grave (EBER; ZACH, 2001; JOBE; BANCALARI, 2001).

Deste modo, condições pré e pós-natais podem alterar o equilíbrio entre o crescimento vascular e alveolar no pulmão do recém-nascido levando à maturação prematura, simplificação alveolar, resultando em diminuição da futura superfície pulmonar de troca gasosa (EBER; ZACH, 2001; JOBE; BANCALARI, 2001). Assim, a DBP é considerada como uma doença do desenvolvimento, já que os neonatos evoluem com “hipoplasia” pulmonar permanente podendo acarretar disfunções globais na infância, adolescência e idade adulta como: deficiência em peso e altura, alterações neurológicas, distúrbios na coordenação sucção-deglutição-respiração, elevada taxa de readmissão hospitalar por infecções do trato respiratório, limitações do fluxo aéreo, menor capacidade de difusão pulmonar interferindo na captação do oxigênio, além de relatos de disfunção ventricular esquerda (EBER; ZACH, 2001; KORHONEN et al., 2005; ABREU et al., 2007; MIZUNO et al., 2007; SHORT et al., 2007; VRIFLANDT et al., 2007; MOURANI et al., 2008).

Sendo a DBP associada a um aumento da morbidade e da mortalidade no período neonatal, com repercussões na infância até a idade adulta, faz-se necessário conhecer como atuam os fatores relacionados a esta doença, para prevenir ou minimizar o aparecimento do dano pulmonar e auxiliar no desenvolvimento de medidas voltadas para reduzir sua incidência, minimizar suas complicações, reduzir o impacto social e econômico e beneficiar a saúde do recém-nascido. Logo, este capítulo possui como objetivo revisar os fatores envolvidos na fisiopatologia da displasia broncopulmonar.

2.2 Metodologia da revisão

Para a revisão de literatura, a pesquisa de artigos foi realizada nas bases de dados eletrônica *Medline*, *Scielo*, *Lilacs*, e *Cochrane*, utilizando-se os termos: “premature”, “displasia broncopulmonar”, “ventilação mecânica”, “oxigenoterapia” e “fatores de risco”,

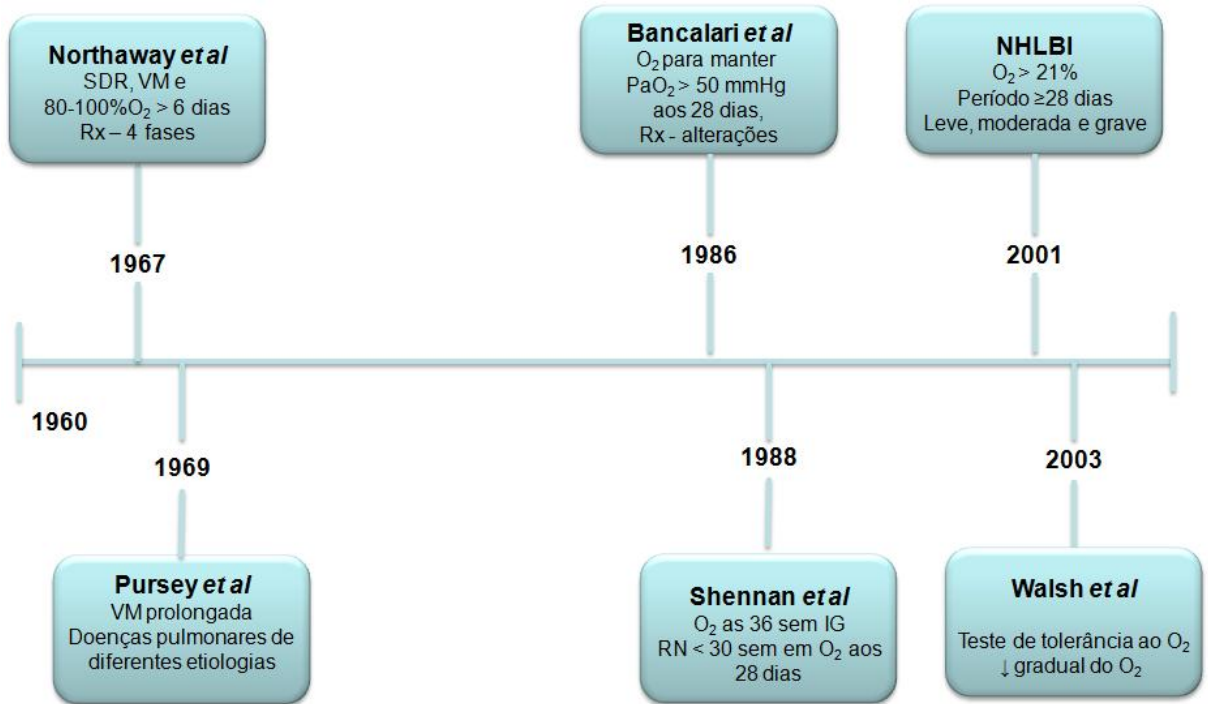
além de busca complementar em livros especializados. A busca incluiu artigos publicados em português, inglês e espanhol no período de 1967 a 2010.

2.3 Definição da displasia broncopulmonar

Na década de 60, Northaway, Rosan e Porter (1967) descreveram uma nova doença respiratória crônica, a DBP, que se desenvolvia em prematuros com síndrome do desconforto respiratório (SDR) grave e maior idade gestacional, submetidos à VM prolongada, com pressões inspiratórias elevadas e à suplementação de oxigênio em altas concentrações. Era classificada em quatro estágios de acordo com características clínicas, radiológicas e anatomopatológicas. As crianças que evoluíam com a “clássica” DBP, desenvolviam áreas de hiperdistensão pulmonar, alternadas com áreas de atelectasia, metaplasia epitelial escamosa, fibrose peribrônquica, hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas, além de hipertrofia da camada muscular e do ventrículo direito (EBER; ZACH, 2001; CERNY; TORDAY; REHAN, 2008).

A “clássica” DBP tem sido substituída por uma forma mais branda, denominada de a “nova” DBP. Esta é um reflexo da imaturidade pulmonar e do avanço nos cuidados neonatais, sendo encontrada frequentemente naqueles neonatos muito prematuros, que possuem o pulmão ainda em estágios precoces do seu desenvolvimento e que sobreviveram após longo período em VM tanto com baixas pressões, quanto com fração inspirada de oxigênio (FiO_2) reduzida (CERNY; TORDAY; REHAN, 2008). Nestes recém-nascidos mesmo poucas agressões, podem interromper o desenvolvimento normal do pulmão, resultando em aceleração ou interrupção da maturação alveolar ou ambos, caracterizando a “nova” DBP por simplificação alveolar, com alvéolos pouco numerosos e maiores, com configuração capilar anormal e dismórfica (EBER; ZACH, 2001).

Em paralelo aos progressos nos cuidados do recém-nascido, das mudanças no perfil epidemiológico e na apresentação clínica e histopatológica da DBP, diversas definições para a doença foram descritas na literatura desde seu primeiro relato (NORTHAWAY; ROSAN; PORTER, 1967; PURSEY; MACPHERSON; CHERNICK, 1969; BANCALARI et al., 1979; SHENNAN et al., 1988; WALSH et al., 2003) (Figura 1).



SDR = síndrome do desconforto respiratório; VM = ventilação mecânica; O₂ = oxigênio; Rx = raio-x; mmHg = milímetros de mercúrio; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; IG = idade gestacional.

Figura 1 - Evolução dos critérios diagnósticos da displasia broncopulmonar

Fonte - Adaptado de Christou e Brodsky (2005)

Com isso, uma conferência de consenso foi organizada nos Estados Unidos pelo *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) e pelo *National Heart, Lung and Blood-Institute* (NHLBI), sendo considerado com DBP o recém-nascido que requer oxigênio suplementar acima de 21% por um período maior ou igual aos 28 dias de vida (JOBE; BANCALARI, 2001).

As crianças devem ser reavaliadas e determinada a gravidade da doença com 36 semanas de idade pós-menstrual ou na alta (se idade gestacional inferior a 32 semanas), ou são reavaliadas no 56º dia de vida ou na alta hospitalar (se idade gestacional igual ou maior a 32 semanas) (Tabela 1). Essa definição não incluiu os achados radiográficos, por considerar as interpretações inconsistentes (JOBE; BANCALARI, 2001).

Tabela 1. Definição da displasia broncopulmonar: critério diagnóstico

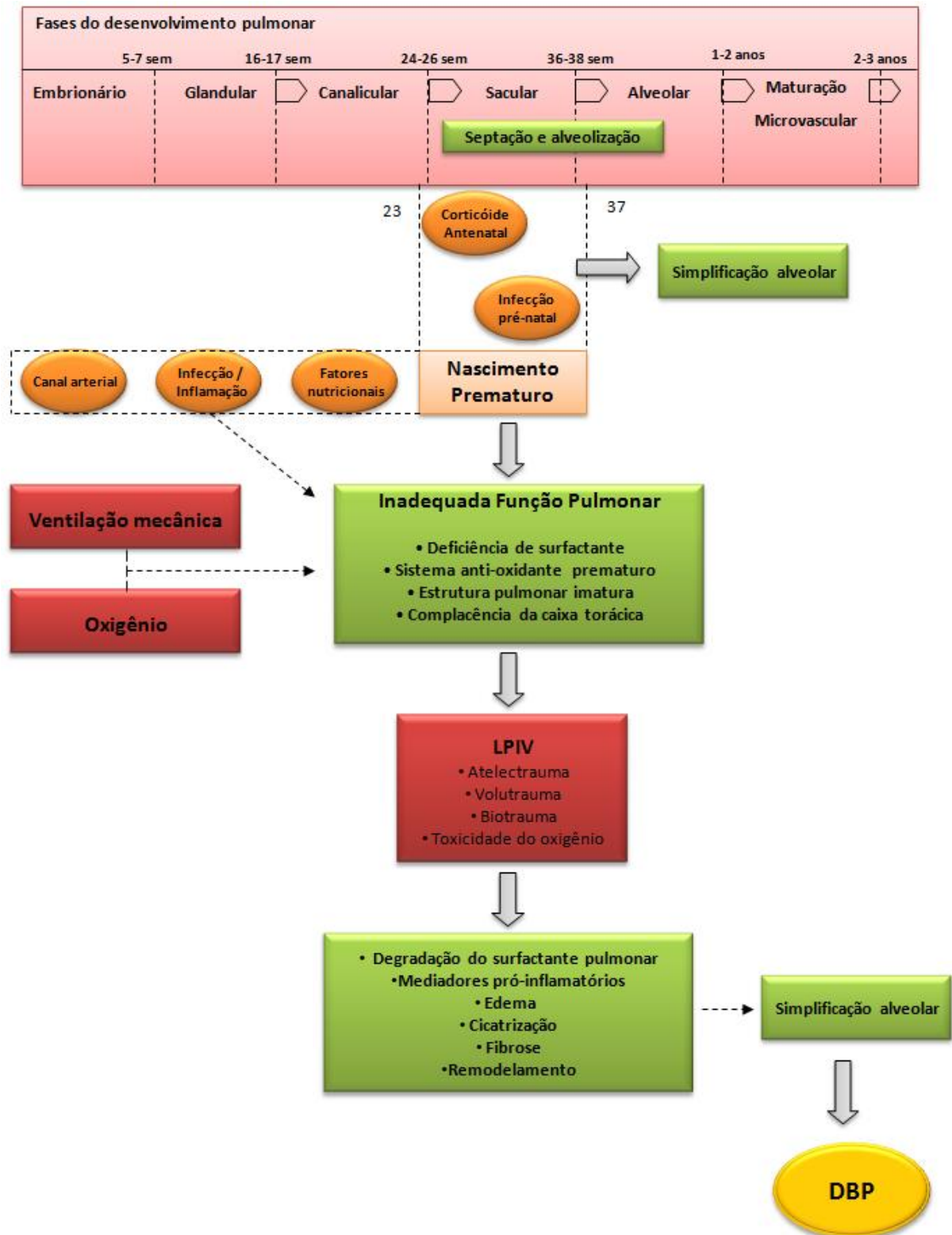
Idade Gestacional	RN < 32 semanas	RN ≥ 32 semanas
Época da avaliação	36 semanas de IPM ou na alta hospitalar (o que ocorrer primeiro)	56 dias de vida ou na alta hospitalar (o que ocorrer primeiro)
DBP leve	Ar ambiente	Ar ambiente
DBP moderada	Necessidade de $FiO_2 < 0,30$	Necessidade de $FiO_2 < 0,30$
DBP grave	Necessidade de $FiO_2 \geq 0,30$ ou CPAPn ou VM	Necessidade de $FiO_2 \geq 0,30$ ou CPAPn ou VM

RN = recém-nascido; DBP = displasia broncopulmonar; IPM = idade pós-menstrual; FiO_2 = fração inspirada de oxigênio; CPAPn = pressão positiva contínua na via aérea nasal; VM = ventilação mecânica.

Fonte - Adaptado de Jobe e Bancalari (2001)

2.4 Fisiopatologia da displasia broncopulmonar

A displasia broncopulmonar possui etiologia multifatorial onde fatores pré-natais (uso de corticóide antenatal, inflamação/infecção) e pós-natais (desnutrição, infecção, persistência do canal arterial, oxigênio e ventilação mecânica) atuando em um pulmão imaturo podem lesar o epitélio pulmonar resultando em edema e afluxo de mediadores inflamatórios, com subsequente proliferação de pneumócitos tipo II, fibroblastos, macrófagos e deposição de colágeno, iniciando o processo de reparação/remodelamento das vias respiratórias, além de alterações no desenvolvimento pulmonar normal com hipoalveolização e diminuição da vascularização (Figura 2) (ATTAR; DONN, 2002; ZOBAN; CERNY, 2003; MONTE et al., 2005).



Sem = semanas; LPIV = lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica; DBP = displasia broncopulmonar.

Figura 2 - Modelo conceitual dos fatores associados à displasia broncopulmonar

Fonte - Adaptado de Attar e Donn (2002)

2.4.1 Fatores pré-natais

Os possíveis fatores determinantes da DBP segundo a literatura estariam relacionados principalmente à imaturidade pulmonar, corroborado pela relação inversa entre a DBP e a idade gestacional de nascimento, referida em diversos estudos (CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2003; TAPIA et al., 2006; BARROS et al., 2007; GONZAGA et al., 2007). Ou seja, grande parte da população de recém-nascidos que evoluem com a doença encontra-se no estágio canalicular (24-26 semanas) e estágio sacular (27-35 semanas) do desenvolvimento pulmonar (ZOBAN; CERNY, 2003).

No estágio canalicular, as vias aéreas distais são representadas pelos ácinos (bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos rudimentares) e ao final desse período, os pneumócitos tipo II responsáveis pela produção de surfactante podem ser visualizados, porém, com produção pobre em qualidade e quantidade. Nesta fase, há a proliferação da rede capilar e a aproximação desta com o epitélio, estabelecendo assim, a futura área de troca gasosa, possibilitando ao neonato pré-termo, nascido ao final deste período, respirar para sobreviver (KOTCHECA, 2000; ZOBAN; CERNY, 2003).

Já no estágio sacular há um aumento na diferenciação das vias aéreas distais, formando uma estrutura denominada sáculo, e com seu remodelamento, os subsáculos, que juntamente com o adelgaçamento do epitélio e um crescimento na rede capilar, ampliam de maneira significativa a área de troca gasosa. Também, a maturação do sistema surfactante, com aumento progressivo de sua produção, com pico na 35ª semana, aumenta as chances de sobrevivência da criança nascida nesta fase (MIYOSHI; GUINSBURG; KOPELMAN, 1998; ZOBAN; CERNY, 2003).

Assim, mediante o risco de parto prematuro, a administração de corticóide antenatal é indicada, uma vez que seu emprego é relacionado a um incremento na função pulmonar, dos níveis de surfactante e da concentração de enzimas antioxidantes no pulmão fetal (ROBERTS; DALZIEL, 2006).

Segundo Costeloe et al. (2000) o uso de corticóide pré-natal em humanos aumentou a sobrevivência de prematuros com idade gestacional inferior a 26 semanas e reduziu a incidência de SDR. Entretanto, Wijnberger et al. (2002) não observaram diferença na incidência de morte e SDR, entre os pré-termos de mães que receberam uma ou mais doses de corticóide antenatal. Em relação ao desenvolvimento da DBP seu uso causou impacto pouco significativo, conforme descrito por Crowley (1995) em uma meta-análise.

No entanto, em estudos realizados com animais, a administração pré-natal de corticóide promoveu um aumento no volume pulmonar. Porém uma redução no número de alvéolos também foi visualizada, sendo mais acentuada naqueles animais que receberam mais de uma dose, refletindo assim uma maturação pulmonar precoce. Apesar disso, com o desenvolvimento pulmonar ao termo tais mudanças não persistiram (JOBE, 2003).

Ainda no período fetal, evidências indicam que infecções/inflamações do trato genito-urinário materno podem atingir o feto via mediadores inflamatórios que chegam à placenta e corioamnion desencadeando pneumonia/sepse ou mediante deglutição e aspiração de líquido amniótico infectado (JOBE, 2003).

A corioamionite foi identificada como fator de risco para a DBP, com um aumento da concentração de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-8 (IL-8), presentes no líquido amniótico (SPEER, 2004). Tais mediadores pró-inflamatórios recrutam e ativam células inflamatórias podendo induzir a injúria bioquímica no parênquima pulmonar (JOBE, 2003).

Contudo, em modelos animais, infecções intra-amnióticas induziram a produção das proteínas A (SP-A) e B (SP-B) do surfactante pulmonar, com melhora da curva pressão *versus* volume e aumento das enzimas antioxidantes. No entanto, em fases precoces do desenvolvimento pulmonar (estágio canalicular e sacular) a inflamação intra-amniótica diminuiu o número de alvéolos em cordeiros prematuros, podendo acarretar em desenvolvimento pulmonar anormal e favorecer a lesão pulmonar a partir de fatores adicionais associados à DBP entre eles, a ventilação mecânica (JOBE, 2003; KRAMER et al., 2009).

Em estudos com animais ventilados após o nascimento e história de infecção pré-natal, há relatos de uma resposta inflamatória pulmonar e sistêmica (KRAMER; IKEGAMI; JOBE, 2002). Van Marter et al. (2002) relatam que a corioamionite reduziu a incidência de DBP em prematuros não-ventilados, mas aumentou seu risco naqueles submetidos à VM. Ela esteve também, associada ao desenvolvimento da DBP e ao emprego de uma VM mais agressiva em uma coorte de neonatos pré-termo (BEE et al., 2010).

Logo o desfecho de cada criança pode estar relacionado com a gravidade da inflamação, da sua duração e de fatores que poderiam exacerbar sua resposta como o uso do oxigênio e da ventilação após o nascimento (KRAMER et al., 2009).

2.4.2 Prematuridade

O nascimento prematuro durante o estágio canalicular ou em fases precoces do estágio sacular está mais susceptível à injúria pulmonar devido à imaturidade do sistema respiratório (KOTCHECA, 2000).

Estas crianças possuem uma inadequada produção endógena de surfactante pulmonar, com conseqüente aumento na tensão superficial nos alvéolos e redução em sua complacência, podendo acarretar em incremento do trabalho respiratório para atingir um volume corrente adequado (MIYOSHI; GUINSBURG; KOPELMAN, 1998). Além disso, a deficiência de surfactante no pulmão do prematuro pode favorecer a disseminação de infecções sistêmicas, já que entre as proteínas que o compõem, a proteína A (SP-A) e D (SP-D) do surfactante, destacam-se no papel de defesa pulmonar, inibindo a adesividade das bactérias e limitando sua proliferação (REBELLO et al., 2002).

O pré-termo está, também, mais propenso aos efeitos dos radicais tóxicos do oxigênio, uma vez que seu sistema antioxidante desenvolve-se em paralelo ao sistema surfactante e ao aumento na idade gestacional. Assim, a atividade das enzimas antioxidantes é deficiente, tornando estas crianças mais vulneráveis à toxicidade ao oxigênio. A atividade da enzima superóxido dismutase (SOD), por exemplo, acontece com o concomitante desenvolvimento pulmonar, com a síntese de surfactante pelos pneumócitos tipo II, o que explica a inadequada resposta ao oxigênio no pulmão prematuro, com inflamação, lesão alveolar difusa e até mesmo a morte celular (RODRIGUES, 1998; KOTCHECA, 2000).

Além da deficiência de surfactante e da imaturidade do sistema antioxidante, estas crianças possuem uma estrutura pulmonar imatura, com alta resistência de vias aéreas oferecida pelo calibre reduzido das vias condutoras, número reduzido de alvéolos, ausência de ventilação colateral e um desenvolvimento músculo-esquelético incompleto ao nascimento. (MIYOSHI; GUINSBURG; KOPELMAN, 1998; JOBE et al., 2008). O neonato possui costelas cartilaginosas e horizontalizadas resultando em pouca alteração do diâmetro ântero-posterior do tórax durante a inspiração e sobrecarga ao diafragma, que já é mais propenso à fadiga por ser constituído por um menor percentual de fibras tipo I (resistentes à fadiga) quando comparados aos recém-nascidos a termo (MIYOSHI, GUINSBURG; KOPELMAN, 1998).

Há ainda segundo Mota et al. (2002) uma proporcionalidade entre a musculatura corpórea e a massa muscular do diafragma, conferindo portanto uma desvantagem respiratória

imediate ao nascimento prematuro que é frequentemente acompanhado pelo baixo peso ao nascer.

Logo, o neonato pré-termo está mais propenso a desenvolver insuficiência respiratória fazendo-se vital o uso de oxigênio e/ou VM, conforme verificaram Wilson et al. (2000) em uma coorte em que a necessidade e o tempo de permanência em ventilação assistida aumentaram com a redução da idade gestacional.

2.4.3 Fatores neonatais

A desnutrição pós-natal pode reduzir a força dos músculos respiratórios, levando a atelectasias e/ou falência muscular, além de comprometer a função imunológica, favorecendo o aparecimento de infecções respiratórias e sepse (MOTA et al., 2002).

Quanto mais prematura é a criança, maior é a perda de peso e o tempo para recuperar o peso de nascimento, tornando-se necessário, portanto, abordar as necessidades nutricionais dos neonatos de risco desde o primeiro dia de vida. (ULIANI; CARVALHO; BARROS FILHO, 1996; BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006). Embora a nutrição enteral seja desejável para essas crianças o mais cedo possível, esta pode ser adiada por vários dias devido à imaturidade gastrintestinal, administração de indometacina, comprometimento respiratório ou instabilidade cardiovascular o que pode retardar o ganho de peso nesta população (BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006). Segundo Mota et al. (2002) a necessidade e o tempo de VM foi maior entre as crianças desnutridas admitidas em uma unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica.

Especula-se a existência de uma relação entre nutrição e DBP, onde uma oferta nutricional inadequada poderia contribuir para um estado de catabolismo e deficiência protéica, alterando tanto o crescimento e a cicatrização pulmonar quanto o controle da resposta inflamatória (BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006; TAPIA et al., 2006; BHERING et al., 2007). Biniwale e Ehrenkranz (2006) relatam que a ingestão precoce de proteínas foi menor em crianças que foram diagnosticadas posteriormente com DBP.

Deste modo, nutrientes específicos podem ter uma função de proteção do parênquima pulmonar ou no restabelecimento do tecido lesado, com potencial papel no manejo da DBP (BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006). Entre os nutrientes, a vitamina A, essencial para o crescimento e diferenciação das células epiteliais, tem sua deficiência associada a alterações na remoção da secreção pulmonar, na homeostase da água através do epitélio traqueobrônquico, perda de cílios e redução na capacidade de reparo ao dano pulmonar

(BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006). Atribui-se a sua suplementação uma redução na incidência de DBP em neonatos com muito baixo peso ao nascer (AMBALAVANAN et al., 2005).

Por sua vez, o inositol, um nutriente encontrado no leite humano, promove o crescimento das células endoteliais e um aumento na diferenciação das células epiteliais pulmonares. Atua ainda como um antioxidante, e possui um importante papel na maturação de vários componentes do surfactante (BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006).

Assim como o inositol o selênio e a vitamina E atuam como antioxidantes prevenindo a formação de peróxidos. Falciglia et al. (2003) encontraram uma associação significativa entre os baixos níveis de selênio e vitamina E no terceiro dia de vida em prematuros e o desenvolvimento da DBP.

A literatura aponta para o plasma e o leite humano, como sendo substâncias que contêm altos níveis de glutamina, que pode ter um papel protetor na exposição a altos níveis de oxigênio (BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006). No entanto, Poindexter et al. (2004) não observaram redução na incidência de DBP em prematuros que receberam nutrição parenteral com suplemento de glutamina.

Além da inadequada função imunológica e de fatores nutricionais, o prematuro está mais suscetível ao aparecimento de infecções no período neonatal, em virtude do elevado número de manuseios e de procedimentos invasivos durante o período de internamento. Após instalada a infecção, há um aumento no nível de mediadores inflamatórios circulantes que podem lesar o tecido pulmonar, colaborando para um maior período sob VM, elevando o risco para a ocorrência de displasia broncopulmonar (TAPIA et al., 2006; BEEN et al., 2010; KLINGER et al., 2010).

O processo inflamatório além de ocasionar injúria ao tecido pulmonar contribui para a dilatação ou reabertura do canal arterial por aumentar o nível de prostaglandinas reafirmando a origem multifatorial da doença. A persistência do canal arterial (PCA) acarreta em aumento no fluxo de sangue para o pulmão, com subsequente edema intersticial, redução da complacência pulmonar e aumento em sua resistência, elevando a necessidade de VM e suplementação de oxigênio (TAPIA et al., 2006). A PCA é descrita na literatura como um fator de risco para a DBP, podendo aumentar em até 27 vezes a chance do neonato prematuro desenvolver a doença, independente de sua idade gestacional (CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2005; BARROS et al., 2007).

2.4.4 Fatores relacionados ao uso de oxigênio e ventilação mecânica

Embora bem delineados os benefícios do oxigênio na assistência ao recém-nascido, entre eles a correção da hipóxia, sua utilização pode causar toxicidade a órgãos e tecidos (RODRIGUES, 1998).

Deste modo, a lesão pulmonar induzida pelo oxigênio é deflagrada pela produção de radicais tóxicos (superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais livres), sendo o recém-nascido, especialmente o pré-termo, mais susceptível a essas lesões, devido à imaturidade dos sistemas antioxidantes (catalase e superóxido dismutase). Os metabólitos do oxigênio levam ao dano tecidual através da oxidação de enzimas, inibição de proteases e da síntese de ácido desoxirribonucléico (DNA), diminuição da síntese de surfactante e peroxidação de lipídeos, funcionando ainda como fatores quimiotáticos de células inflamatórias (RODRIGUES, 1998; MONTE et al., 2005).

A hiperóxia interrompe a septação e reduz a superfície de troca gasosa (KOTCHECA, 2000). Em modelos animais, um aumento na concentração de oxigênio interrompeu a alveolização pulmonar devido à formação de espécies reativas do oxigênio (RATNER *et al.*, 2009). Até mesmo após melhora da exposição à hiperóxia, as anormalidades na morfologia pulmonar persistem. O processo que leva a estas mudanças pode ser mediado através de um aumento na inflamação pulmonar com citocinas pró-inflamatórias encontradas em níveis significativamente elevados (ZOBAN; CERNY, 2003).

Os níveis “ideais” de pressão arterial de oxigênio (PaO_2) e saturação periférica de oxigênio (SpO_2) em prematuros não estão bem estabelecidos, assim Askie et al. (2003) descrevem que crianças com idade gestacional inferior a 30 semanas, em oxigenoterapia, com SpO_2 variando de 95-98% permaneceram em média 40 dias em uso de oxigênio, além de uma elevada frequência de uso de oxigenoterapia domiciliar. Por outro lado, aquelas onde os níveis de SpO_2 foram mais baixos (entre 91 e 94%) permaneceram em média 18 dias em oxigenoterapia.

Madan et al. (2005) verificaram que a SpO_2 variando entre 96-99% nos primeiros dias de vida foi um forte preditor para morbidade pulmonar aos três meses de idade corrigida em neonatos submetidos a oxigenoterapia, quando comparado aqueles mantidos com SpO_2 entre 88-94%. Teixeira et al. (2007) relatam em sua pesquisa, que uma gasometria com PaO_2 superior a 80 mmHg nas primeiras 72 horas de vida, elevou a chance do desenvolvimento da DBP em recém-nascidos prematuros sob VM. Em pesquisas com população semelhante, Cogo et al. (2003) observaram que a utilização de uma FiO_2 média de 0,62 foi associada à

DBP, contudo no estudo de Cunha, Mezzacappa-Filho e Ribeiro (2005) uma concentração de oxigênio igual ou maior a 0,60 não apresentou relação com a DBP.

Devido a sua imaturidade anatômica e fisiológica os recém-nascidos prematuros estão mais vulneráveis a desenvolver insuficiência respiratória, fazendo-se necessário instituir a VM. Esta é atualmente utilizada não mais como uma modalidade de suporte para manter a vida de pacientes, e sim como parte de seu tratamento (ROTTA; STEINHORN, 2007). Entretanto, o uso da VM pode lesar pulmões saudáveis bem como agravar uma lesão pulmonar preexistente, pois submete o pulmão a forças de tensão, deformação, estiramento e cisalhamento que alteram sua estrutura e suas propriedades elásticas (VIDAL; ARNAIZ; HERRANZ, 2007; VENTRICE et al., 2007).

Tais forças podem desencadear lesões histológicas mediante conversão de estímulo mecânico em alterações bioquímicas e moleculares a nível tecidual e celular, influenciando na regulação de mediadores pró e anti-inflamatórios (NARDELLI et al., 2007). Turunen et al. (2006) relatam que em prematuros com SDR o início da VM está associada com a rápida ativação de fagócitos circulantes podendo induzir uma resposta inflamatória sistêmica.

Assim, algumas publicações destacam que estratégias ventilatórias mais “gentis” (menos agressivas), vêm sendo associadas a uma melhor evolução a curto e em longo prazo, com redução nas taxas de mortalidade e morbidades, entre elas displasia broncopulmonar, visto que ocorre lesão pulmonar já nos primeiros ciclos respiratórios, destacando a importância do uso precoce de condutas protetoras ao sistema respiratório do neonato (CARLO et al., 2002; BERGER et al., 2004; TURUNEN et al., 2006; McCALLION; DAVIS; MORLEY, 2007; KOBALY et al., 2008). Estudos que possuem como objetivo identificar os fatores de risco associados à DBP têm estabelecido relação entre o uso da VM com a doença até mesmo na primeira semana de vida em neonatos (CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2005; TAPIA et al., 2006; TURUNEN et al., 2006; BHERING et al., 2007; GONZAGA et al., 2007).

Desta forma, diferentes modalidades e estratégias de assistência ventilatória vêm sendo desenvolvidas e estudadas objetivando proporcionar suporte respiratório com injúria pulmonar mínima ao neonato: como a ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) que limita a pressão e o volume administrado aos pulmões, o óxido nítrico inalatório, a ventilação mandatória intermitente (IMV) com e sem sincronização, o uso precoce de estratégias não invasivas como a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAPn) e a hipercapnia permissiva. Entretanto, é ainda discutível o impacto destas terapêuticas na incidência da DBP (VAN MARTER, 2006).

O barotrauma foi durante anos sinônimo de LPIV, com ruptura alveolar provocada pelo uso de altas pressões durante a VM. Entretanto, após a realização de pesquisas, observou-se que a hiperdistensão das estruturas pulmonares desencadeada pelo uso de grandes volumes correntes (V_t), o volutrauma, seria o principal determinante da lesão pulmonar desencadeada pela VM (ROTTA; STEINHORN, 2007; JAUNCEY-COOKE et al., 2009). Um estudo realizado pelo *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network* (2000), comparou adultos com lesão pulmonar aguda, ventilados com V_t de 12 ml/Kg e com 6 ml/Kg. Os resultados mostraram uma diminuição tanto da mortalidade como da permanência em VM no grupo com V_t mais baixo.

Apesar da injúria pulmonar advir da administração de volumes correntes elevados, na prática clínica nem sempre é possível monitorizar as pressões e volumes pulmonares nos recém-nascidos em VM, utilizando-se assim o valor de pressão inspiratória positiva (PIP) como referência para evitar a hiperdistensão pulmonar. Desta forma, a diferença de pressão (ΔP) entre a PIP e a pressão positiva expiratória final (PEEP), demonstra uma medida indireta do volume corrente (V_t), que nos neonatos é também influenciado pelas complacências pulmonar e da caixa torácica. Esta última, mais complacente neste grupo. (SILVA; PROENÇA FILHO, 2005; McCALLION; DAVIS; MORLEY, 2007). Níveis de PIP acima de 20 cmH₂O foram apontados como um fator associado ao desenvolvimento da DBP em crianças prematuras por três diferentes autores (COGO et al., 2003, SRISUPARP et al., 2003; CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2005).

Um segundo mecanismo relacionado à LPIV é o atelectrauma, decorrente de fechamento e reabertura cíclicos das unidades alveolares a baixos volumes pulmonares no final da expiração, demandando então a cada ciclo respiratório uma alta tensão para a abertura das vias aéreas que é transmitida a sua parede produzindo uma lesão em “cisalhamento” pelo dano tecidual cumulativo (NARDELLI et al, 2007; ROTTA; STEINHORN, 2007). Assim, o uso de níveis de PEEP adequados teria um papel protetor durante a VM, ajudando a estabilizar os alvéolos ao final da expiração contribuindo na redução da LPIV conforme descrito em um estudo realizado com ratas, em que houve uma diminuição do V_t a medida que os níveis de PEEP aumentavam e um retardo no tempo de início da lesão pulmonar quando comparado ao grupo com PEEP 0 (ZEEP) (VALENZA et al., 2003; ATTAR; DONN, 2002).

Portanto, o emprego de estratégias ventilatórias lesivas pode promover a quebra da barreira alvéolo-capilar com afluxo de mediadores inflamatórios e bactérias na circulação, podendo desencadear uma resposta inflamatória isolada, indicando injúria pulmonar, ou

perpetuar uma lesão local prévia, definido como biotrauma. Além da inflamação local, efeitos extrapulmonares como a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) podem ocorrer pela translocação de bactérias ou produtos do pulmão para o sangue através da lesão na barreira alvéolo-capilar (NARDELLI et al, 2007; VIDAL; ARNAIZ; HERRANZ, 2007; BOHRER et al., 2010). Boher et al. (2010) avaliaram os níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias em recém-nascidos a termo e pré-termo tardios com pulmões saudáveis, submetidos a VM e observaram que após duas horas os níveis de citocinas pró-inflamatórias aumentaram enquanto aquelas anti-inflamatórias reduziavam.

Por fim, a VM pode provocar alterações no sistema surfactante favorecendo o aparecimento de injúria pulmonar. A hiperdistensão gerada pelo volutrauma juntamente com um nível de PEEP inadequado, favoreceria a degradação do surfactante pulmonar, provocando mudanças nas suas características, reduzindo sua função protetora, favorecendo o aparecimento de atelectasias, requerendo estratégias ventilatórias ainda mais agressivas a cada ciclo respiratório para expandir os alvéolos. Perpetua-se, portanto, o ciclo de estresse, lesão e inflamação com liberação de mais mediadores inflamatórios, promovendo reparo/remodelamento do tecido pulmonar mediante a proliferação e diferenciação de pneumócitos tipo II em pneumócitos tipo I com substituição das células lesadas, além da proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno nas vias aéreas (SILVA FILHO, 1998; COGO et al., 2003; ZOBAN; CERNY, 2003; VALENZA et al., 2003; MONTE et al., 2005; VENTRICE et al., 2007).

2.5 Considerações finais

Conhecer o mecanismo de ação dos fatores desencadeantes da displasia broncopulmonar é essencial para proporcionar adequada assistência ao recém-nascido em especial o pré-termo com necessidade de suporte ventilatório mecânico, população com maior risco de desenvolver a doença.

Referências

- ABREU, L. R. et al. Avaliação da aptidão cardiorrespiratória de crianças com displasia broncopulmonar. **Rev. Bras. Fisioter.**, São Carlos, v. 11, n. 2, p. 105-111, 2007.
- AMBALAVANAN, N. et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. **Pediatrics**, Evanston, v. 115, n. 3, p. 249-254, 2005.
- ASKIE, L. M. et al. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 349, n. 10, p. 959-967, 2003.
- ATTAR, M. A.; DONN, S. M. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. **Semin. Neonatol.**, London, v. 7, n. 5, p. 353-360, 2002.
- BANCALARI, E. et al. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 95, n. 5, p. 819-823, 1979.
- BARROS L. M. et al. Complacência pulmonar com uma hora de vida e displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, v. 7, n. 4, p. 387-95, 2007.
- BEEN, J. V. et al. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 156, n. 1, p. 10-15, 2010.
- BERGER, T. M. et al. Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. **Biol. Neonate.**, Basel, v. 86, p. 124-130, 2004.
- BHERING, C. A. et al. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 163-170, 2007.
- BINIWALE, M. A.; EHRENKRANZ, R. A. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. **Semin. Perinatol.**, New York, v. 30, n. 4, p. 200-208, 2006.

BOHRER, B. et al. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti – inflammatory cytokines. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 156, n. 1, p. 16-19, 2010.

CARLO, W. A. et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 141, p. 370-375, 2002.

CERNEY, L.; TORDAY, J. S.; REHAN, V. K. Prevention and treatment of Bronchopulmonary Dysplasia: contemporary status and future outlook. **Lung**, New York, v. 186, p. 75-89, 2008.

COGO, P. E. et al. surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia. **Crit. Care Med.**, New York, v. 31, n. 5, p. 1532-1538, 2003.

COSTELOE, K. et al. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. **Pediatrics**, Evanston, v. 106, n.4, p. 659-671, 2000.

CROWLEY, P. Antenatal corticosteroid therapy: a metanalysis of the randomized trials – 1972 – 1994. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St Louis, v. 173, p. 322-335, 1995.

CUNHA, G. S.; MEZZACAPPA-FILHO, F.; RIBEIRO, J. D. Risk factors for bronchoplmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. **J. Trop. Pediatr.**, London, v. 51, n. 6, p. 334-40, 2005.

CUNHA, G. S; MEZZACAPPA-FILHO, F.; RIBEIRO, J. D. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 550-556, 2003.

CHRISTOU, H.; BRODSKY, D. Lung injury and bronchpulmonary dysplasia in newborns infants. **J. Intensive Care Med.**, Crambridge, v. 20, n. 2, p. 76-87, 2005.

EBER, E.; ZACH, M. S. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). **Thorax**, London, v. 56, n.4, p. 317-323, 2001.

FALCIGLIA, H. S. et al. Role of antioxidant nutrients and lipid peroxidation in premature infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. **Am. J. Perinatol.**, New York, v. 20, n. 2, p. 97-107, 2003.

GONZAGA, A. D. et al. Tempo de ventilação mecânica e desenvolvimento de displasia broncopulmonar. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 64-67, 2007.

HENDERSON-SMART, D. J. et al. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 91, n. 1, p. 40-45, 2006.

JAUNCEY-COOKE, J. I. et al. Lung protective ventilation strategies in paediatrics – A review. **Aust. Crit. Care.**, North Strathfield, v. 85, p. 1-8, 2009.

JOBE, A. H. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. **Semin. Neonatol.**, London, v. 8, n. 1, p. 9-17, 2003.

JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, New York, v. 163, n. 7, p. 1723-1729, 2001.

JOBE, A. H. et al. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. **Neonatol.**, Basel, v. 94, n. 3, p. 190-196, 2008.

KLINGER, G. et al. Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 125, n. 4, p.736-740, 2010.

KOBALY, K. et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1Kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. **Pediatrics**, Evanston, v. 121, n. 1, p. 73-81, 2008.

KORHONEN, P. et al. Cardiovascular findings in very low birth weight schoolchildren with and without bronchopulmonary dysplasia. **Early Hum. Dev.**, Amsterdam, v. 81, p. 497-505, 2005.

KOTCHECA, S. Lung growth: implications for the newborn infant. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 82, n. 1, p. 69–74, 2000.

KRAMER, B. W.; IKEGAMI, M.; JOBE, A. H. Intratracheal endotoxin causes systemic inflammation in ventilated preterm lambs. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, New York, v. 165, n. 4, p. 463–469, 2002.

KRAMER, B. W. et al. H. Prenatal inflammation and lung development. **Semin. Fetal Neonatal Med.**, Amsterdam, v. 14, n. 1, p. 2-7, 2009.

MADAN, A. et al. A pulmonary score for assessing the severity of neonatal chronic lung disease. **Pediatrics**, Evanston, v. 115, n. 4, p. 450-457, 2005.

MAMKTELOW, E. S. et al. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.**, London, v. 85, p. 33-35, 2001.

McCALLION, N.; DAVIS, P. G.; MORLEY, C. J. Ventilación con volumen definido versus ventilación com presión limitada em el neonato. **Cochrane Database Syst. Rev. (online)**, Oxford, n. 4, p. 1-25, 2007.

MIYOSHI, M. H.; GUINSBURG, R.; KOPELMAN, B. I. Síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido. In: KOPELMAN, B.; MIYOSHI, M.; GUINSBURG, R. **Distúrbios respiratórios no período neonatal**. São Paulo: Atheneu; 1998. cap. 6, p. 63-73.

MIZUNO, K. et al. Infants with Bronchopulmonary dysplasia suckle with weak pressures to maintain breathing during feeding. **Pediatrics**, Evanston, v. 120, n. 4, p. 1035-1042, 2007.

MONTE, L. F. et al. Displasia broncopulmonar. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 2, p. 99-110, 2005.

MOTA, E. M. et al. A influência da desnutrição na utilização de ventilação mecânica em crianças admitidas em UTI pediátrica. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 78, n.2, p. 146-152, 2002.

MOURANI, P. M. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in bronchopulmonary dysplasia. **J. Pediatr.**, St Louis, v 152, p. 291-293, 2008.

NARDELLI, L. M. et al. Entendo os mecanismos determinantes da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 469-474, 2007.

NORTHWAY, W. H.; ROSAN, R. C.; PORTER, D. Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 276, n. 7, p. 357-368, 1967.

POINDEXTER, B. B. et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 113, n. 5, p. 1209-1215, 2004.

PURSEY, V. A.; MACPHERSON, R. I.; CHERNICK, V. Pulmonary fibroplasias following prolonged artificial ventilation of the newborn infant. **Can. Med. Assoc. J.**, Ottawa, v. 100, n. 10, p. 451-457, 1969.

RATNER, V. et al. Hypoxic stress exacerbates hiperóxia-induced lung injury in a neonatal mouse model of bronchopulmonary dysplasia. **Neonatology**, Basel, v. 95, p. 299-305, 2009.

REBELLO, C. M. et al. Terapia com surfactante pulmonar exógeno – o que é estabelecido e o que necessitamos determinar. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 78, Supl.2, p. 215-226, 2002

ROBERTS, D. DALZIEL, S. R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Cochrane Database Syst. Rev. (online)**, Oxford, n.3, p. 1-141, 2006.

RODRIGUES, F. P. Importância dos radicais livres de oxigênio no período neonatal. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 2, p. 91-98, 1998.

ROTTA, A. T.; STEINHORN, D. M. Conventional mechanical ventilation in pediatrics. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 100-108, 2007.

SHENNAN, A. T. et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. **Pediatrics**, Evanston, v. 82, n. 4, p. 527-532, 1988.

SHORT, E. J. et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, Chicago, v. 161, n. 1, p. 1082-1087, 2007.

SILVA FILHO L. V. F. Doença pulmonar crônica neonatal. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 4, p. 265-274, 1998.

SILVA, A. S.; PROENÇA FILHO, J. O. Lesão pulmonar induzida pela ventilação pulmonar mecânica. In: CARVALHO, W. B.; HIRSCHHEIMER, M. R.; PROENÇA FILHO, J. O.; FREDDI, N. A.; TROSTER, E. J. **Ventilação pulmonar mecânica em pediatria e neonatologia**, 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. cap. 51, p. 535-541.

SPEER, C. P. Pre-and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants. **Paediatr. Respir. Rev.**, London, v. 5, p. 241-244, 2004.

SRISUPARP, P. et al. Predictive power of initial severity of pulmonary disease for subsequent development of bronchopulmonary dysplasia. **Biol. Neonate.**, Basel, v. 84, p. 31-36, p. 31-36, 2003.

TAPIA, J. L. et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 1, p. 15-20, 2006.

TEIXEIRA, A. B. et al. Hiperóxia e risco aumentado de displasia broncopulmonar em prematuros. **Rev. Paul. Pediatr.**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 47-52, 2007.

THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME NETWORK. Ventilation with lower tidal volumes as compares with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 342, n. 18, p. 1301-138, 2000.

TURUNEN, R. et al. Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 117, n. 2, p. 448-454, 2006.

ULIANI, A. C. C. A.; CARVALHO, R.; BARROS FILHO, A. A. Evolução ponderal de recém-nascidos de muito baixo peso. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 72, n. 6, p. 338-393, 1996.

VALENZA, F. et al. Positive end-expiratory pressure delays the progression of lung injury during ventilator strategies involving high airway pressure and lung overdistension. **Crit. Care Med.**, New York, v. 31, n. 7, p. 1993-1998, 2003.

VAN MARTER, L. J. et al. Developmental Epidemiology Network Investigators. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 140, n. 2, p. 171-176, 2002.

VAN MARTER, L. J. Progress in discovery and evaluation of treatments to prevent bronchopulmonary dysplasia. **Biol. Neonate.**, Basel, v. 89, p. 303-312, 2006.

VENTRICE, E. A. et al. Mecanismos biofísicos, celulares y modulación de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. **Med. Intensiva**, Buenos Aires, v. 31, n. 2, p. 73-82, 2007.

VIDAL, F. G.; ARNAIZ, C. D.; HERRANZ, E. C. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. **Med. Intensiva**, Buenos Aires, v. 31, n. 1, p. 18-26, 2007.

VRIFLANDT, E. J. et al. Respiratory health in premature born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 150, p. 256-261, 2007.

WALSH, M. C. et al. Safety, reliability and validity of a physiologic definition of Bronchopulmonary dysplasia. **J. Perinatol.**, New York, v. 23, n. 6, p. 451-456, 2003.

WIJNBERGER, L. D. E. et al. Comparison of single and repeated antenatal corticosteroid therapy to prevent neonatal death and morbidity in the preterm infant. **Early Hum. Dev.**, Amsterdam, v. 67, p. 29-36, 2002.

WILSON, A. et al. Neonatal assisted ventilation: predictors, frequency, and duration in a mature managed care organization. **Pediatrics**, Evanston, v. 105, n. 4, p. 822-830, 2000.

ZOBAN, P.; CERNY, M. Immature lung and acute lung injury. **Physiol. Res.**, Praha, v. 52, n. 5, p. 507-516, 2003.

CAPÍTULO 3- *MÉTODOS*



Métodos

3.1 Desenho e local do estudo

Estudo descritivo, com componente analítico, de caráter exploratório, realizado retrospectivamente na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI) do Hospital das Clínicas (HC), vinculado à Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife. A maternidade do HC é uma unidade de referência para a gestação de alto risco e realiza em média 148 partos ao mês, totalizando 1781 partos no ano de 2007. Destes recém-nascidos, 18,9% foram prematuros e 9,2% com baixo peso ao nascer. A Unidade de Cuidados Neonatais recebe em média 74 neonatos ao mês, totalizando 889 crianças internadas ao ano e dispõe de uma UTI neonatal com 10 leitos, sendo 6 com respiradores.

3.2 Período do estudo

Os dados foram coletados de janeiro de 2006 a dezembro de 2008, através de consulta direta ao banco de dados da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e dos prontuários dos pacientes no serviço de arquivos médicos (Same) da instituição.

3.3 População do estudo

Foram elegíveis para participar da pesquisa todos os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas, internados na UTI neonatal da instituição, submetidos à ventilação mecânica (VM) convencional na primeira semana de vida, através do ventilador Inter 3 (Intermed)[®]. Recém-nascidos com malformações congênicas graves, síndromes genéticas ou transferidos antes do 28º dia de vida não participaram da pesquisa.

3.4 Variáveis e definições utilizadas

3.4.1 Variáveis dependentes

Óbito neonatal: é aquele que ocorre até o 27º dia de vida.

Displasia Broncopulmonar: foi adotada a definição proposta na conferência de consenso realizada nos Estados Unidos da América em 2000 e publicada em 2001, organizada pelo *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) e o *Office of Rare Diseases* (ORD). Definiu-se DBP como uma afecção pulmonar que requer oxigênio suplementar acima de 21% por um período igual ou maior que 28 dias de vida. Os prematuros são reavaliados com 36 semanas de idade gestacional pós-menstrual (idade gestacional do recém-nascido mais a sua idade pós-natal) ou na alta (se idade gestacional inferior a 32 semanas), ou são reavaliados no 56º dia de vida ou na alta hospitalar (se idade gestacional igual ou maior a 32 semanas). A gravidade da doença é classificada de acordo com o suporte respiratório requerido na reavaliação em:

- Leve: em ar ambiente;
- Moderada: fração inspirada de oxigênio (FiO_2) < 30 %;
- Grave: $FiO_2 \geq 30\%$ e /ou em pressão positiva contínua na via aérea nasal CPAPn e/ou em VM;

Essa definição não incluiu os achados radiográficos, por considerarem as interpretações inconsistentes (JOBE; BANCALARI, 2001).

3.4.2 Variáveis independentes

Peso ao nascer (< 1500 ou ≥ 1500 gramas): foi mensurado em balança eletrônica (Filizola BP Baby[®]) calibrada logo após o nascimento, com o recém-nascido despido e o valor registrado em gramas.

Idade gestacional (≤ 30 ou > 30 semanas): determinada pela data da última menstruação e/ou pelo exame somático-neurológico do recém-nascido, realizado pela equipe de neonatologistas do hospital (CAPURRO et al., 1978; BALLARD et al., 1991).

Adequação peso ao nascer para a idade gestacional: é a relação entre o peso ao nascer e a idade gestacional e expressa o crescimento intra-uterino. Os recém-nascidos foram classificados através da curva de Lubchenco et al. (1963) em adequado para a idade gestacional (AIG) ou pequeno para a idade gestacional (PIG).

Sexo (masculino/feminino).

Apgar no 1º e 5º minutos (< 7 ou ≥ 7): o Boletim de Apgar é um sistema de pontuação desenvolvido com a finalidade de identificar aqueles recém-nascidos de risco para asfixia e é realizado no 1º e 5º minutos de vida (APGAR, 1953).

Síndrome do desconforto respiratório (sim/não): doença relacionada com a deficiência de surfactante, com desconforto respiratório de início precoce e com aspecto radiológico de infiltrado reticulogranular difuso (SILVA, 2002c).

Ventilação com balão auto-inflável em sala de parto (sim/não): realizada com máscara facial ou após intubação quando o recém-nascido apresenta sinais de depressão ao nascer e após tentativa de estímulo tátil com administração de oxigênio inalatório (SILVA, 2002b).

Uso de surfactante exógeno (sim/não): administrado logo após o nascimento como estratégia profilática a todos os recém-nascidos prematuros com idade gestacional inferior a 30 semanas ou com peso ao nascer inferior a 1250 gramas. Ou administrado de forma terapêutica após o diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório nas primeiras 6 horas de vida (MENESES, 2002).

Uso de antibiótico (número de dias): utilizado em neonatos com infecção de início precoce ou tardio após diagnóstico laboratorial (SILVA, 2002d).

Início da nutrição parenteral (não/1º dia/2º dia/3º dia ou após) e dias de uso de nutrição parenteral (número total de dias em uso): a nutrição parenteral é indicada em neonatos sem expectativa de receber alimentação enteral por um período de 48-72 horas; na intolerância à dieta enteral; em alguns casos de malformações congênitas; em pós-operatório de cirurgias cardíacas, pulmonares e gastrointestinais; presença de fistulas digestivas; estomias de alto débito; sepse; erros inatos do metabolismo (OLIVEIRA, 2002).

Volume de nutrição enteral administrado (ml/dia): a nutrição enteral deve ser iniciada o mais precocemente, desde que a estabilidade clínica da criança permita (SILVA, 2002a). É administrada por sonda orogástrica ou copo (FERLIN, 2003; GAZMENGA, 2003).

Peso diário durante o internamento: foi mensurado diariamente pela equipe de enfermagem, em balança eletrônica calibrada (Filizola BP Baby[®]), com o recém-nascido despido e o valor registrado em gramas.

Suporte de oxigênio (O₂) na admissão: primeiro suporte utilizado pelo recém-nascido para oxigenoterapia categorizado em ar ambiente, halo, pressão positiva contínua na via aérea nasal (CPAPn), ventilação com pressão positiva intermitente nasal (nIPPV) e ventilação mecânica (VM).

Ventilação Mecânica Convencional: é aquela com pressão positiva intermitente gerada por ventiladores com fluxo contínuo, ciclados a tempo e limitados a pressão. Aplicam-se picos de pressão inspiratória positiva (PIP) e pressão positiva expiratória final (PEEP), com uma frequência predeterminada de ventilações independente da frequência respiratória do recém-nascido (CARVALHO; FAZIO JUNIOR; NOGUEIRA, 2005). Foram registradas as variáveis início da VM (1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º ou 7º dia) e tempo de uso da ventilação mecânica (total em dias de uso).

Níveis de PIP e PEEP: eram registrados em centímetros de água (cmH₂O) os níveis utilizados diariamente, durante a permanência do neonato em VM.

Diferença de pressão (ΔP): é a diferença entre a PIP e a PEEP (PIP-PEEP), com todos os níveis calculados diariamente, durante a permanência da criança em VM.

Fração inspirada de oxigênio (FiO₂): as concentrações de oxigênio utilizadas são ajustadas através do *blender* do ventilador e variam de 0,21 a 1, de acordo com a necessidade da criança. Foram coletados todos os registros diários independente do modo de administração.

3.5 Obtenção e método de coleta dos dados

Por intermédio da gerência da Unidade Neonatal do HC foi realizada uma busca direta nas fichas com dados dos neonatos admitidos no setor, localizando em seguida o número dos registros daqueles nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas. De posse dos registros, estes foram encaminhados ao serviço de arquivos médicos (Same) da instituição, para localização dos prontuários

Os dados foram então coletados diretamente dos prontuários até o 28º dia de vida para classificação quanto aos desfechos óbito, sem e com displasia broncopulmonar (DBP). Apenas as informações que constavam nas evoluções médicas eram anotadas. O registro era realizado em duas fichas elaboradas para a pesquisa (Apêndice A e B) por uma equipe com quatro integrantes previamente treinados, composta pela pesquisadora e por três acadêmicos do último ano do curso de fisioterapia. Os acadêmicos eram sempre acompanhados pela pesquisadora, para esclarecer dúvidas e evitar assim erros durante os registros.

Após a coleta, os dados foram digitados em três diferentes planilhas do software Excel (Microsoft), tendo cada recém-nascido duas planilhas. Na primeira planilha constavam os dados diários da VM (PIP, PEEP, ΔP e FiO₂) e suas respectivas médias diárias. Na segunda, os dados relativos às variáveis que tinham acompanhamento diário (peso, uso de nutrição

parenteral, volume de nutrição enteral, uso de antibiótico, além das médias diárias das variáveis da VM) e suas respectivas médias finais.

Na terceira e última planilha constavam as variáveis pesquisadas de todos os recém-nascidos participantes do estudo. Eram digitadas além das médias finais das variáveis supracitadas, as demais variáveis relativas ao neonato. Esta planilha foi então transferida para o pacote estatístico selecionado para a análise.

3.6 Processamento e análise estatística

A planilha do software Excel (Microsoft) com os dados das crianças foi transferida para o software SPSS 13.0 para Windows para análise.

Para as variáveis contínuas utilizou-se a média, o desvio padrão e intervalo de confiança para média. Para as variáveis categóricas foram calculadas as respectivas frequências e a fim de verificar associação das variáveis do estudo com os desfechos pesquisados, foi empregado o teste do qui-quadrado para independência. Nos casos em que a frequência esperada foi menor que cinco em mais de 20% das caselas da tabela de contingência, foi utilizado o teste Exato de Fisher. Para realização do teste de comparação de médias foi utilizado o teste t de Student e nas variáveis em que a suposição de normalidade não foi satisfeita o teste não paramétrico de Kruskal Wallis. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

3.7 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), conforme o parecer CEP/CISAM nº 080/08 CAAE nº 0074.0.250.250-08 (Anexo A).

3.8 Dificuldades Metodológicas

O acompanhamento diário do uso de antibiótico, do peso da criança, do volume de nutrição enteral administrado e dos níveis de PIP, PEEP e FiO_2 com os quais os neonatos foram ventilados foi objeto de inúmeras discussões sobre qual seria a forma mais adequada de obter uma variável isolada, e que permitisse ser analisada por um pacote estatístico.

Após várias tentativas, optou-se pela elaboração de planilhas individuais contendo não apenas os dados de VM, mas também informações referentes às demais formas de suporte respiratório (CPAPn, nIPPV e halo) utilizadas pelas crianças no período, além de uma segunda planilha com os demais dados de acompanhamento diário. Estas informações adicionais servirão de base para futuras publicações.

Além disso, sendo um estudo retrospectivo, algumas variáveis relacionadas à mãe e à criança, por se tratarem de dados recordatórios, estão sujeitas a vieses de informação, uma vez que os dados poderiam estar incompletos (subnotificação). Contudo, a instituição selecionada para a pesquisa é um hospital universitário, e conta com residência médica em neonatologia e supervisão médica de seus discentes, o que torna mais rigoroso o preenchimento de seus prontuários e fidedigna as informações neles contidas.

Referências

APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of newborn infant. **Curr. Res. Anesth. Analg.**, Cleveland, v. 32, p. 260, 1953.

BALLARD, J. L. et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 119, n. 3, p. 417-423, 1991.

CAPURRO, H. et al. Simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 93, n.1, p. 120-122, 1978.

CARVALHO, W. B.; FAZIO JUNIOR, J.; NOGUEIRA, P. R. C. Particularidades da ventilação pulmonar mecânica em neonatologia. In: CARVALHO, W. B. et al. **Ventilação pulmonar mecânica em pediatria e neonatologia**, 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2005. cap. 28, p. 253-64.

FERLIN, M. L. S. Alimentação enteral do recém-nascido pré-termo. In: PACHI, P. R. **O pré-termo: morbidade, diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Roca, 2003. cap. 7, p. 143-165.

GAZMENGA, M. A. P. Preservação do aleitamento materno e prematuridade. In: PACHI, P. R. **O pré-termo: morbidade, diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Roca, 2003. cap. 27, p. 435-462.

JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, New York, v. 163, n. 7, p. 1723-1729, 2001.

LUBCHENCO, L. O *et al.* Intra-uterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics**, Evanston, v. 32, p. 793-800, 1963.

MENESES, J. A. Terapêutica com o surfactante exógeno. In: SILVA, A. S. **Manual de neonatologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. cap. 11, p. 252-257.

OLIVEIRA, M. M. M. R. Nutrição parenteral. In: SILVA, A. S. **Manual de neonatologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. cap. 7, p. 91-102.

SILVA, A. S. Alimentação enteral do recém-nascido prematuro. In: SILVA, A. S. **Manual de neonatologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002a. cap. 6, p. 71-90.

_____. Assistência ao recém-nascido em sala de parto. In: SILVA, A. S. **Manual de neonatologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002b. cap. 3, p. 33-46.

_____. Doença da membrana hialina (DMH) ou síndrome do desconforto respiratório (SDR). In: SILVA, A. S. **Manual de neonatologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002c. cap. 11, p. 239-251.

_____. Septicemia neonatal. In: SILVA, A. S. **Manual de neonatologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002d. cap. 12, p. 309-328.

CAPÍTULO 4-
RESULTADOS
ARTIGO ORIGINAL

Fatores associados à displasia broncopulmonar em prematuros sob ventilação mecânica precoce

Resumo

Objetivos: descrever os fatores neonatais e de assistência ventilatória associados à displasia broncopulmonar (DBP), além de verificar sua frequência em recém-nascidos prematuros ventilados na primeira semana de vida em uma unidade neonatal.

Métodos: estudo descritivo, com componente analítico, de caráter exploratório, realizado retrospectivamente na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. Foram analisados prontuários de 145 neonatos prematuros, submetidos à ventilação mecânica (VM) nos primeiros sete dias de vida e avaliada a ocorrência da DBP no 28º dia. Foram registrados dados neonatais e os parâmetros diários referentes a VM e fração inspirada de oxigênio (FiO₂). O teste do qui-quadrado para independência foi empregado para verificar associação das variáveis com os desfechos (p<0,05).

Resultados: 40,7% dos neonatos faleceram e 59,3% sobreviveram até o 28º dia. Destes, 17,4% apresentaram a DBP. Estes tinham menor idade gestacional (IG) e peso ao nascer (PN), utilizaram antibióticos e nutrição parenteral mais dias (p<0,001), porém, receberam um volume de nutrição enteral (p=0,003) e alcançaram um peso médio durante o internamento (p<0,001) inferior às crianças sem DBP. O grupo DBP utilizou VM mais dias (p<0,001) e recebeu FiO₂ média maior (p=0,038). Contudo, não houve diferença nos níveis de pressão positiva inspiratória, pressão positiva expiratória final e diferença de pressão entre as crianças estudadas.

Conclusão: constatou-se baixa frequência de DBP. Estes neonatos apresentaram menor PN e IG e utilizaram mais dias de VM e uma FiO₂ maior.

Palavras-chave: prematuro, unidades de terapia intensiva neonatal, respiração artificial, oxigenoterapia, mortalidade neonatal, displasia broncopulmonar.

Abstract

Objectives: describe neonatal and ventilatory care factors associated to bronchopulmonary dysplasia (BPD) and determine their frequencies in premature newborns on artificial respiration in the first week of life in a neonatal unit.

Methods: a retrospective, exploratory, descriptive, analytical study was carried out at the neonatal intensive care unit of the university hospital of the Universidade Federal de Pernambuco in Recife, Brazil. The charts of 145 premature newborns submitted to mechanical ventilation (MV) in the first week of life were analyzed and the occurrence of BPD was determined by the 28th day of life. Neonatal data were recorded, along with daily MV parameters and fraction of inspired oxygen (FiO₂). The chi-square test for independence was employed to determine associations between the variables and outcomes (p<0.05).

Results: 40.7% of the newborns died and 59.3% survived through to the 28th day of life. Among the survivors, 17.4% developed BPD. These infants had a younger gestational age (GA), lower birth weight (BW), were on antibiotics and parenteral nutrition for more days (p<0.001), received a lesser volume of enteral nutrition (p=0.003) and reached a lower mean weight during internment (p<0.001) than the infants without BPD. The infants with BPD were also on MV for more days (p<0.001) and received a higher mean FiO₂ (p=0.038). However, there were no significant differences between groups in the levels of positive inspiratory pressure, positive end expiratory pressure and pressure difference.

Conclusion: The frequency of BPD was low. The infants with BPD had lower BW and GA and were on MV for more days and a higher FiO₂.

Key-words: premature infant, intensive care units neonatal, artificial respiration, oxygen inhalation therapy, neonatal mortality, bronchopulmonary dysplasia.

4.1 Introdução

Os progressos na assistência perinatal e neonatal nas últimas décadas têm aumentado a sobrevivência de recém-nascidos com pesos de nascimento e idades gestacionais cada vez menores, em uma fase precoce do seu desenvolvimento pulmonar. A ocorrência de morbidades na evolução desses neonatos é frequente, sendo uma delas a Displasia Broncopulmonar (DBP), considerada uma das complicações crônicas mais importantes em prematuros sobreviventes (TAPIA et al., 2006; CERNY; TORDAY; REHAN, 2008).

Há uma relação inversa entre sua incidência com a idade gestacional e o peso ao nascimento da criança. Em estudo multicêntrico realizado em países da América Latina, a incidência da doença foi de 24,4% (TAPIA et al., 2006). No Brasil, em pesquisas recentes a incidência da doença variou de 21% a 68% (CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2005; BARROS et al., 2007; BHERING et al., 2007; GONZAGA et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2007). Segundo Bhering et al. (2007) os recém-nascidos prematuros e com necessidade de ventilação mecânica (VM) por mais de dois dias têm 54,4% de chance de desenvolver a doença. Esta variação na incidência da DBP pode ser atribuída a heterogeneidade das populações e dos cuidados aos neonatos e das diferentes definições utilizadas para a doença entre os estudos.

Atualmente, a DBP é definida por Jobe e Bancalari (2001) como a necessidade de oxigênio suplementar acima de 21% por um período igual ou maior a 28 dias de vida. É considerada uma doença multifatorial, associada ao parto prematuro e a eventos como inflamação/infecção pré e pós-natais, baixo peso ao nascer, síndrome do desconforto respiratório (SDR), persistência do canal arterial, fatores nutricionais e principalmente pela exposição prolongada à VM e ao oxigênio (COGO et al., 2003; HENDERSON-SMART et al., 2006; BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006; TAPIA et al., 2006; BEEN et al., 2010).

Apesar de bem estabelecido o papel da VM e do oxigênio no desenvolvimento da DBP, ainda são escassas as publicações que estudam a relação de seu emprego nos primeiros dias de vida e/ou os parâmetros ventilatórios e de concentração de oxigênio utilizados com o desenvolvimento da doença. Outro aspecto a ser considerado nestas pesquisas é a seleção da população analisada, composta apenas de crianças com muito baixo peso ao nascer, ou seja, aquelas muito prematuras com maior chance de desenvolver a doença (VAN MARTER et al., 2000; COGO et al., 2003; SRISUPARP et al., 2003; CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2005; BHERING et al., 2007).

Pesquisas que analisaram prematuros submetidos à VM demonstram relação entre o emprego de valores de pressão inspiratória positiva (PIP) acima de 20 cmH₂O e a DBP, bem como a administração de uma concentração de oxigênio média de 0,62 e o desenvolvimento da doença (COGO et al., 2003; SRISUPARP et al., 2003; CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2005). A precocidade da instituição da VM também parece estar relacionada à doença, segundo pesquisa realizada por Van Marter et al. (2000) o emprego da ventilação mecânica no primeiro dia de vida foi o único fator de risco associado à DBP.

Assim, este artigo teve por objetivos descrever os fatores neonatais e de assistência ventilatória associados à DBP, além de verificar sua frequência em recém-nascidos prematuros ventilados na primeira semana de vida em uma unidade neonatal.

4.2 Métodos

Estudo descritivo, com componente analítico, de caráter exploratório, realizado retrospectivamente na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI) do Hospital das Clínicas (HC), vinculado à Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em Recife, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM) conforme o parecer CEP/CISAM nº 080/08 CAAE nº 0074.0.250.250-08.

Os dados foram coletados de janeiro de 2006 a dezembro de 2008, através de consulta direta ao banco de dados da UTI Neonatal e dos prontuários dos pacientes no Serviço de Arquivos Médicos (Same) da instituição. Durante a pesquisa os dados foram registrados até o 28º dia de vida para classificação quanto aos desfechos óbito, e ocorrência da DBP.

Foram incluídos todos os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 37 semanas, submetidos à VM convencional na primeira semana de vida. Recém-nascidos com malformações congênitas graves, síndromes genéticas ou transferidos antes do 28º dia de vida, foram excluídos da pesquisa.

As variáveis relativas aos recém-nascidos que faleceram foram definidas como óbitos precoces (aqueles que ocorreram de 0 a 6 dias de vida) e óbitos no primeiro dia de vida. A DBP foi definida como a necessidade de oxigênio suplementar acima de 21% por um período igual ou maior a 28 dias de vida (JOBE; BANCALARI, 2001). VM convencional é aquela com pressão positiva intermitente gerada por ventiladores com fluxo contínuo, ciclados a tempo e limitados a pressão. Os ventiladores utilizados eram da marca Inter 3[®] (Intermed).

Foram analisadas as variáveis neonatais: idade gestacional, peso ao nascer, sexo, adequação peso ao nascer para a idade gestacional, Apgar no 1º e 5º minutos, ventilação com

balão auto-inflável em sala de parto (máscara facial ou intubação), síndrome do desconforto respiratório, uso do surfactante exógeno, dias de antibioticoterapia, nutrição parenteral (início e duração), volume de nutrição enteral (registrado em ml/dia e calculada a média do volume total recebido durante o internamento) e peso diário (mensurado pela equipe de enfermagem em balança eletrônica calibrada Filizola BP Baby® e registrado em gramas) o qual foi calculada a média durante o período de internamento.

Em relação à assistência ventilatória foram analisadas as seguintes variáveis: suporte de oxigênio na admissão (primeiro suporte utilizado pelo neonato para oxigenoterapia: halo, CPAPn, nIPPV ou VM), início da VM (1º, 2º, 3º, 4º, 5º, 6º ou 7º dia) tempo de uso da VM (total de dias). Foram registrados ainda, todos os níveis diários de pressão inspiratória positiva (PIP), pressão positiva expiratória final (PEEP) e diferença de pressão (ΔP) entre a PIP e a PEEP durante a permanência do prematuro em VM, além dos valores diários de fração inspirada de oxigênio (FiO_2) independente do suporte utilizado para sua administração.

Após a coleta, os dados eram tabulados em planilha do software Excel (Microsoft) e para as variáveis que tinham acompanhamento diário (PIP, PEEP, ΔP , FiO_2 , peso, uso de nutrição parenteral, uso de nutrição enteral e volume de nutrição enteral) calculava-se suas respectivas médias.

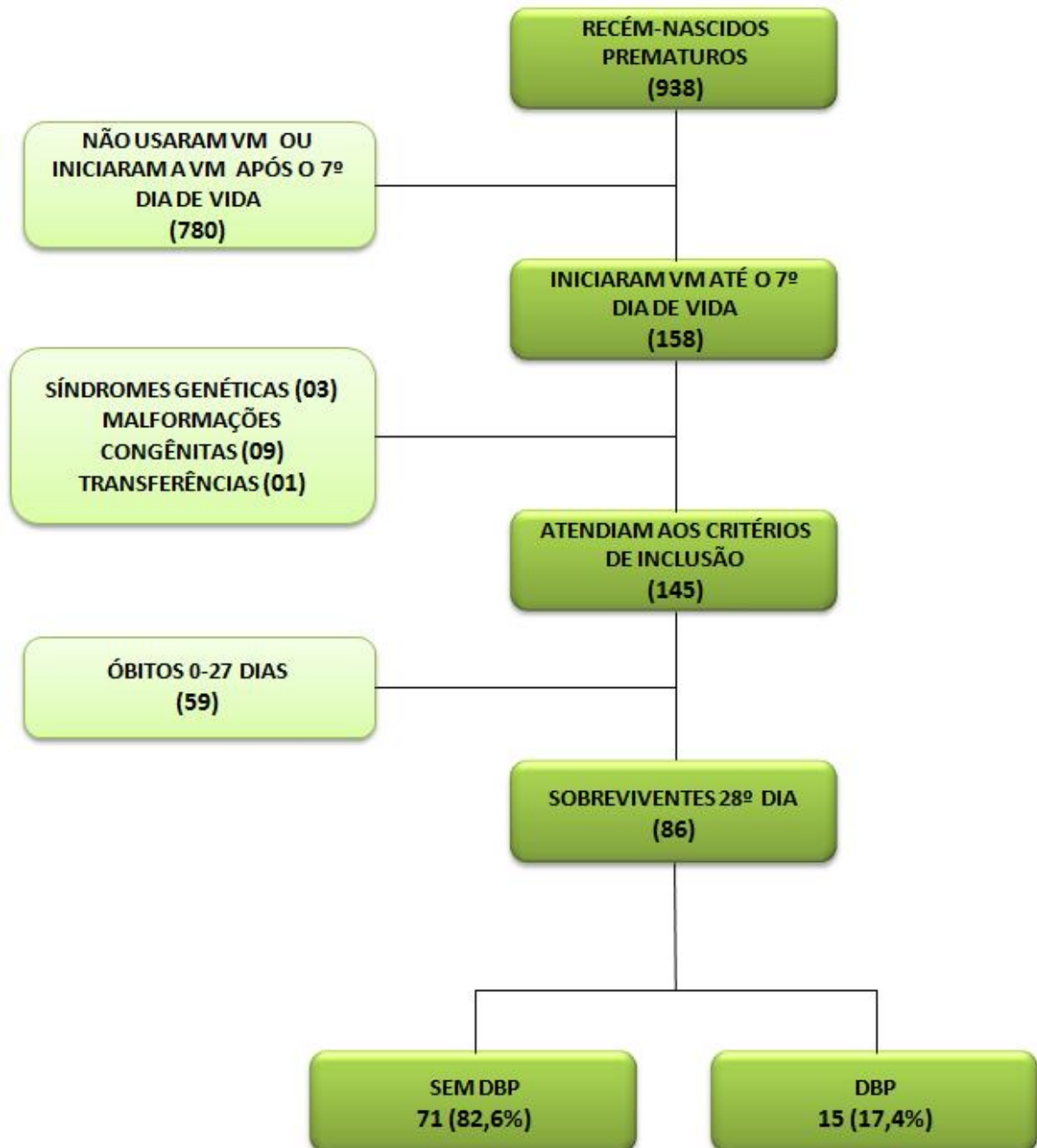
4.2.1 Análise dos dados

Para as variáveis contínuas utilizou-se a média, o desvio padrão e intervalo de confiança para média. Para as variáveis categóricas foram calculadas as respectivas frequências e a fim de verificar associação das variáveis do estudo com os desfechos pesquisados, foi empregado o teste do qui-quadrado para independência. Nos casos em que a frequência esperada foi menor que cinco em mais de 20% das caselas da tabela de contingência, foi utilizado o teste Exato de Fisher. Para realização do teste de comparação de médias foi utilizado o teste t de Student e nas variáveis em que a suposição de normalidade não foi satisfeita o teste não paramétrico de Kruskal Wallis. Utilizou-se o software SPSS 13.0 para Windows para análise. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

4.3 Resultados

No período do estudo nasceram 938 crianças prematuras, destas 145 preencheram os critérios de inclusão da pesquisa, sendo 52 (35,9%) nascidas no ano de 2006, 46 (31,7%) em

2007 e 47 (32,4%) em 2008. Das 145 crianças 59 (40,7%) faleceram e 86 (59,3%) sobreviveram até o 28º dia de vida e puderam ser analisadas quanto aos desfechos com e sem a doença. Entre estas últimas 71 (82,6%) evoluíram sem a DBP e 15 (17,4%) apresentaram a doença (Figura 1).



VM = ventilação mecânica; DBP = Displasia Broncopulmonar.

Figura 1 - Diagrama dos recém-nascidos estudados entre janeiro de 2006 e dezembro de 2008.

Dos óbitos ocorridos 76,3% aconteceram antes do sétimo dia de vida e 42,4% logo no primeiro dia de vida (Tabela 1).

Tabela 1. Características biológicas, dados de assistência e manejo da VM e do oxigênio dos 59 recém-nascidos ventilados que faleceram na UTI neonatal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008.

Variáveis	
Óbitos precoces (0-6 dias)*	45 (76,3%)
Óbitos no 1º dia de vida*	25 (42,4%)
Peso ao nascer (gramas)†	1094 ± 493
Idade gestacional (semanas)†	28,59 ± 3,68
Ventilação com balão auto-inflável*	43 (72,9%)
Uso do Surfactante exógeno*	45 (76,3%)
Uso de antibiótico*	55 (93,2%)
Uso de nutrição parenteral*	33 (55,9%)
Admissão em VM*	39 (66,1%)
PIP (cmH ₂ O)†	18,60 ± 3,01
PEEP (cmH ₂ O)†	4,72 ± 0,34
ΔP (cmH ₂ O)†	13,94 ± 3,00
FiO ₂ †	0,75 ± 0,22

VM = ventilação mecânica; UTI = unidade de terapia intensiva; PIP = pressão inspiratória positiva; cmH₂O = centímetros de água; PEEP = pressão positiva expiratória final; ΔP = diferença de pressão; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio.

*Resultados expressos em n (%). † Resultados expressos em média ± desvio padrão.

Entre os neonatos que apresentaram DBP 8 (53,3%) foram classificadas como leve e 2 (13,3%) como grave. Cinco não puderam ser classificados, pois 4 (26,7%) foram a óbito antes da data da avaliação e 1(6,7%) apesar de usar oxigênio, não possuía o registro da concentração administrada.

As médias de peso ao nascer e idade gestacional foram significativamente menores nas crianças com DBP ($p < 0,001$) conforme apresentado na Tabela 2. Ainda na mesma tabela, observa-se que os prematuros com DBP apresentaram uma maior frequência de Apgar inferior a 7 no primeiro e quinto minutos quando comparados com aqueles sem DBP ($p < 0,05$). A SDR esteve presente em 86% da amostra, sem diferença entre os grupos analisados ($p = 0,683$).

Tabela 2. Características biológicas e doenças neonatais dos recém-nascidos ventilados com e sem DBP na UTI neonatal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008.

Variáveis	Total N=86	DBP		p-valor
		Sim n=15	Não n=71	
Peso ao nascer (gramas)*		940±318	1508±456	<0,001†
Peso ao nascer (gramas)				
< 1500	56(65,1%)	14(93,3%)	42(59,2%)	0,012‡
≥ 1500	30(34,9%)	1(6,7%)	29(40,8%)	
Idade gestacional (semanas)*		27,45±2,45	31,92±2,02	<0,001†
Idade gestacional (semanas)				
≤ 30	32(37,2%)	13(86,7%)	19(26,8%)	<0,001‡
> 30	54(62,8%)	2(13,3%)	52(73,2%)	
Adequação peso/idade				
PIG	68(79,1%)	12(80,0%)	56(78,9%)	1,000§
AIG	18(20,9%)	3(20,0%)	15(21,1%)	
Apgar 1º minuto□				
< 7	44(51,8%)	12(85,7%)	32(45,1%)	0,005‡
≥ 7	41(48,2%)	2(14,3%)	39(54,9%)	
Apgar 5º minuto¶				
< 7	18(21,4%)	7(50,0%)	11(15,7%)	0,009§
≥ 7	66(78,6%)	7(50,0%)	59(84,3%)	
Sexo				
Masculino	49(57,0%)	11(73,3%)	38(53,5%)	0,159‡
Feminino	37(43,0%)	4(26,7%)	33(46,5%)	
SDR				
Não	12(14%)	1(6,7%)	11(15,5%)	0,683§
Sim	74(86%)	14(93,3%)	60(84,5%)	

DBP = displasia broncopulmonar; UTI = unidade de terapia intensiva; PIG = pequeno para a idade gestacional; AIG = adequado para a idade gestacional; SDR = síndrome do desconforto respiratório.

* Resultados expressos em média ± desvio padrão. † Teste de Kruskal Wallis. ‡ Teste de Qui-quadrado para independência. § Teste exato de Fisher. □ 1 caso ignorado. ¶ 2 casos ignorados.

Na Tabela 3, em relação à assistência neonatal, verifica-se que o número médio de dias em uso de antibiótico foi significativamente maior entre os recém-nascidos com DBP ($p < 0,001$). Apesar da diferença estatística ser limítrofe ($p = 0,057$), 93,3% dos prematuros que desenvolveram a DBP receberam surfactante exógeno, em relação a 67,6% daqueles que não apresentaram a DBP. Ainda na mesma tabela, verifica-se que 60% dos neonatos com DBP utilizaram a nutrição parenteral logo no primeiro dia de vida ($p = 0,084$) e por um maior período ($p < 0,001$). Houve diferença significativa ($p = 0,003$) entre o volume de nutrição

enteral administrado nas crianças com DBP (75,63±45,98) e naquelas sem DBP (120±46,40), assim como no peso médio durante o internamento ($p<0,001$).

Tabela 3. Assistência neonatal e evolução ponderal dos recém-nascidos ventilados com e sem DBP na UTI neonatal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008.

Variáveis	Total N=86	DBP		p-valor
		Sim n=15	Não n=71	
Ventilação com balão auto-inflável				
<i>Não</i>	40(46,5%)	5(33,3%)	35(49,3%)	0,260 [†]
<i>Sim</i>	46(53,5%)	10(66,7%)	36(50,7%)	
Surfactante				
<i>Não</i>	24(27,9%)	1(6,7%)	23(32,4%)	0,057 [‡]
<i>Sim</i>	62(72,1%)	14(93,3%)	48(67,6%)	
Dias de antibiótico		25,93±3,28	16,79±6,88	<0,001 [§]
Início da nutrição parenteral [¶]				
<i>1º dia</i>	33(40,2%)	9(60,0%)	24(35,8%)	0,084 [†]
<i>2º dia ou após</i>	49(59,8%)	6(40,0%)	43(64,2%)	
Dias de uso de nutrição parenteral		17,87±5,96	10,52±5,62	< 0,001 [□]
Volume da nutrição enteral*		75,63±45,98	120±46,40	0,003 [‡]
Peso médio durante o internamento (gramas)*		899±293	1473±429	<0,001 [□]

DBP = displasia broncopulmonar; UTI = unidade de terapia intensiva.

* Resultados expressos em média ± desvio padrão. † teste de Qui-quadrado para independência. ‡ teste exato de Fisher. § teste de Kruskal Wallis. □ teste t-student. 6 casos ignorados.

Conforme apresentado na Tabela 4, a VM foi o suporte respiratório primariamente utilizado em 12 (80%) dos recém-nascidos que desenvolveram a DBP posteriormente. Aqueles sem a DBP foram inicialmente submetidos a modos não invasivos de assistência ventilatória 39 (58,2%). O tempo de permanência em VM também alcançou diferença expressiva entre os grupos ($p<0,001$), com 10 (66,7%) dos neonatos que desenvolveram a DBP e apenas 2 (2,8%) do outro grupo, ainda sob a VM no 15º dia de vida. Entre os parâmetros ventilatórios avaliados apenas a média de FiO₂ foi maior no grupo com DBP ($p=0,038$).

Tabela 4. Manejo da VM e do oxigênio dos recém-nascidos ventilados com e sem DBP na UTI neonatal no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2008.

Variáveis	Total N=86	DBP		p-valor
		Sim n=15	Não n=71	
Suporte de O ₂ na admissão [¶]				
CPAPn/nIPPV	42 (51,2%)	3(20,0%)	39(58,2%)	0,007 [†]
VM	40(48,8%)	12(80,0%)	28(41,8%)	
Início da VM				
1 ^o dia	66(76,8%)	14(93,3%)	52(73,2%)	0,175 [‡]
2 ^o dia ou após	20(23,2%)	1(6,7%)	19(26,8%)	
Tempo de uso da VM*		19,53±9,19	5,23±3,52	<0,001 [§]
Tempo de uso da VM				
Até 7 dias	56(65,1%)	2(13,3%)	54(76,1%)	<0,001 [‡]
8 a 14 dias	18(20,9%)	3(20,0%)	15(21,1%)	
≥ 15 dias	12 (14,0%)	10(66,7%)	2(2,8%)	
PIP (cmH ₂ O)*		16,22±2,10	16,02±2,88	0,760 [□]
PIP (cmH ₂ O)				
≤ 15	34(39,5%)	4(26,7%)	30(42,2%)	0,262 [†]
>15	52(60,5%)	11(73,3%)	41(57,8%)	
PEEP (cmH ₂ O)*		4,57±0,25	4,47±0,35	0,205 [□]
PEEP (cmH ₂ O)				
< 5	76(88,4%)	13(86,7%)	63(88,7%)	1,000 [‡]
≥ 5	10(11,6%)	2(13,3%)	8(11,3%)	
ΔP (cmH ₂ O)*		11,91±1,73	11,46±2,63	0,407 [□]
ΔP (cmH ₂ O)				
≤ 10	20(23,3%)	1(6,7%)	19(26,8%)	0,175 [‡]
> 10	66(76,7%)	14(93,3%)	52(73,2%)	
FiO ₂ *		0,47±0,10	0,42±0,14	0,038 [§]
FiO ₂				
≤ 0,4	51(59,3%)	6(40,0%)	45(63,4%)	0,198 [‡]
0,45 – 0,5	25(29,1%)	7(46,7%)	18(25,4%)	
> 0,5	10 (11,6%)	2(13,3%)	8(11,2%)	

VM = ventilação mecânica; DBP = displasia broncopulmonar; UTI = unidade de terapia intensiva; O₂ = oxigênio; CPAPn = pressão positiva contínua na via aérea nasal; nIPPV = ventilação com pressão positiva intermitente nasal; PIP = pressão inspiratória positiva; cmH₂O = centímetros de água; PEEP = pressão positiva expiratória final; ΔP = diferença de pressão; FiO₂ = fração inspirada de oxigênio.

* Resultados expressos em média ± desvio padrão. † teste de Qui-quadrado para independência; ‡ teste exato de Fisher; § teste de Kruskal Wallis; □ teste t-student.

¶ 2 casos em halo e 2 em ar ambiente.

4.4 Discussão

Na literatura, atribuí-se a necessidade de VM e a menor idade gestacional um aumento no risco de morte no período neonatal. Estes resultados talvez justifiquem o número expressivo de óbitos encontrado neste estudo, em que toda a população de recém-nascidos participantes usou VM e era formada exclusivamente de recém-nascidos prematuros (DUARTE; MENDONÇA, 2005; MARKESTAD et al., 2005). Soma-se ainda o fato do hospital no qual a pesquisa foi realizada ser conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e um dos serviços de referência para a gestante de alto risco em Pernambuco, o que pode também ter influenciado no alto percentual de mortes encontrado.

No presente estudo, as crianças com DBP apresentaram idade gestacional e peso ao nascimento inferior aos neonatos sem DBP, resultado semelhante ao encontrado na pesquisa de Cunha, Mezzacappa-Filho e Ribeiro (2005) que analisaram prematuros, com muito baixo peso ao nascer e que utilizaram VM na primeira semana de vida.

O parto prematuro indica risco para a asfixia perinatal, sobretudo se estiver acompanhado de condições pré-natais associadas ao sofrimento fetal. No presente estudo foi significativamente maior o percentual de crianças com Apgar inferior a 7 no primeiro e quinto minutos entre as crianças do grupo com DBP. Estas eram mais prematuras, com menor idade gestacional e menor peso de nascimento, o que poderia explicar este resultado, que diferiu daqueles encontrados em outras publicações (CUNHA; MEZZACAPPA-FILHO; RIBEIRO, 2005; BARROS et al., 2007).

Seguindo a tendência na melhora dos cuidados ao neonato de risco, 72% das crianças analisadas no presente estudo receberam surfactante exógeno. Tal resultado, contudo era esperado por se tratar de uma amostra constituída exclusivamente de prematuros, com maior probabilidade de evoluir com síndrome do desconforto respiratório como observado em nossos resultados, onde 86% da população estudada e 93% das crianças com DBP apresentaram a SDR. No entanto, assim como na publicação de Cunha, Mezzacappa-Filho e Ribeiro (2005) não houve associação entre a síndrome do desconforto respiratório com a doença, talvez pela alta frequência de uso do surfactante nesta pesquisa.

Em prematuros, especialmente naqueles com dificuldade na transição do meio intra para o extra-uterino pode existir a necessidade de reanimação com ventilação manual. Entretanto, seu uso com alto volume pode causar injúria pulmonar e desencadear um processo inflamatório perpetuado pelo uso posterior da VM (JOBE et al., 2008). Apesar de grande

parte dos neonatos com DBP necessitem de ventilação com balão auto-inflável em sala de parto, não foi evidenciada relação desta com a doença na presente pesquisa.

O prematuro está mais suscetível ao aparecimento de infecções devido a sua inadequada função imunológica, elevado número de manuseios e procedimentos invasivos durante o período de internamento. Faz-se necessário, portanto, a administração de antibióticos para combater tal processo, uma vez que há aumento no nível de mediadores inflamatórios que podem lesar o tecido pulmonar, colaborando na ocorrência de DBP (TAPIA et al., 2006; BEEN et al., 2010; KLINGER et al., 2010). A utilização de antibioticoterapia após o 5º dia de vida foi associada ao aumento no risco de desenvolver a DBP segundo os resultados de Teixeira et al. (2007). No presente estudo, todas as crianças incluídas receberam antibioticoterapia, com uma média de dias expressivamente maior naqueles prematuros do grupo com DBP.

A despeito da função imunológica, o surgimento de infecções respiratórias e sepse podem ser favorecidos pela desnutrição. Esta pode reduzir a força dos músculos respiratórios, levando à falência muscular, aumentando a necessidade e o tempo sob ventilação assistida (MOTA et al., 2002). Na presente pesquisa, a nutrição parenteral foi administrada precocemente, entretanto, seu tempo de uso foi maior nas crianças com DBP. Duarte e Mendonça (2005) apontam o aumento no risco de morte por sepse, em crianças que ainda recebiam nutrição parenteral na fase neonatal tardia.

Com relação à alimentação enteral o volume administrado foi mais baixo naquelas crianças que evoluíram com DBP, bem como a média de peso alcançada durante sua permanência na UTI neonatal, refletindo a dificuldade em alimentar a criança prematura, que pode ter períodos de interrupção em sua alimentação por razões como a imaturidade gastrointestinal, administração de indometacina, comprometimento respiratório ou instabilidade cardiovascular (BINIWALE; EHRENKRANZ, 2006).

A instituição de estratégias ventilatórias não invasivas, entre elas o uso precoce da pressão positiva contínua na via aérea nasal (CPAPn) vêm sendo associadas com a redução na incidência da DBP e na ativação de mediadores inflamatórios no pulmão (LATINI et al., 2003; TURUNEN et al., 2006). Contudo, nesta pesquisa, a VM foi o suporte inicialmente adotado em 80% das crianças do grupo com DBP. Como já descrito, os neonatos doentes tinham idade gestacional e peso ao nascer inferior aos demais, o que talvez explique o uso elevado de VM precoce neste grupo.

O uso precoce da VM foi o único fator de risco para a displasia broncopulmonar em estudo realizado por Van Marter et al. (2000), aumentando em até 13 vezes a chance da

doença naquelas crianças em que o suporte foi iniciado no primeiro dia de vida. Constata-se nesta pesquisa, a tentativa em instituir a ventilação não invasiva após o nascimento no grupo sem a doença, entretanto 73,2% destas crianças necessitaram de VM logo no primeiro dia de vida.

Não se pode afirmar, contudo, se o insucesso na aplicação das estratégias não invasivas nos neonatos deste grupo pode ser atribuído à prematuridade e/ou baixo peso ao nascer, à seleção do modo ventilatório adotado (CPAPn ou nIPPV), à falha no equipamento (água no circuito dos respiradores, vazamento e desconexões da interface utilizada) ou ainda ao emprego de parâmetros abaixo das necessidades ventilatórias da criança.

O número médio em dias de VM entre os grupos diferiu acentuadamente. O período de permanência foi quase quatro vezes maior nas crianças com DBP, resultado semelhante ao relatado por outros autores (COGO et al., 2003; TAPIA et al., 2006). É importante destacar que no décimo quinto dia 66,7% dos prematuros que desenvolveram a DBP ainda permaneciam em VM, e apenas 2,8% daqueles sem a doença ainda usavam o mesmo suporte.

Algumas publicações destacam a importância do uso precoce de estratégias de assistência respiratória protetoras durante a permanência em VM, pois a lesão pulmonar pode acontecer já nos primeiros ciclos respiratórios (VALENZA et al., 2003; BOHRER et al., 2010). Como recomendado pela literatura tal prática parece ser adotada pelo serviço, com valores de PIP utilizados em torno de 16 cmH₂O para os dois grupos, inferiores aqueles descritos em outras publicações onde os níveis utilizados foram acima de 20 cmH₂O (COGO et al., 2003; SRISUPARP et al., 2003; CUNHA, MEZZACAPPA-FILHO e RIBEIRO, 2005). Apenas Cogo et al. (2003) descrevem valor médio de PIP inferior ao relatado neste artigo (13,9 cmH₂O) e apenas naquelas crianças sem a DBP.

A utilização de PEEP adequada teria um papel protetor durante a VM, estabilizando os alvéolos, evitando a degradação de surfactante pulmonar e minimizado/retardando o início da LPIV (VALENZA et al., 2003; VENTRICE et al., 2007). Entretanto, assim como no estudo de Cogo et al. (2003) os valores de PEEP utilizados na instituição pesquisada não diferiram entre os grupos, todavia os níveis médios empregados foram mais altos (DBP=4,57 cmH₂O versus Não DBP=4,47 cmH₂O) que os relatados pelos autores (2,8 cmH₂O para os dois desfechos).

Apesar da injúria pulmonar advir da administração de volumes correntes elevados, na prática clínica nem sempre é possível monitorizar as pressões e volumes pulmonares nos recém-nascidos em VM, utilizando-se o valor de PIP como referência para evitar a hiperdistensão pulmonar. Desta forma, a diferença de pressão (ΔP) entre a PIP e a PEEP,

demonstra uma medida indireta do volume corrente (V_t), que nos neonatos é também influenciado pelas complacências pulmonar e da caixa torácica (SILVA; PROENÇA FILHO, 2005; McCALLION; DAVIS; MORLEY, 2007). Em ambos os grupos, os valores utilizados foram similares e sem diferença significativa entre os desfechos. Contudo, as crianças que desenvolveram a DBP eram mais prematuras, e provavelmente com tórax mais complacente, o que pode ter influenciado no desenvolvimento da doença apesar da semelhança entre os valores da ΔP .

É bem estabelecida na literatura, a estreita relação entre a ação lesiva do oxigênio no pulmão do recém-nascido, particularmente no neonato pré-termo devido à imaturidade dos sistemas antioxidantes, e o desenvolvimento da DBP (JOBE; BANCALARI, 2001; CERNY; TORDAY; REHAN, 2008). No presente estudo, assim como relatado no artigo de Cogo et al. (2003), os prematuros que desenvolveram a DBP utilizaram concentrações de oxigênio mais altas que os não doentes, porém nesta pesquisa o valor médio da FiO_2 foi inferior (0,47) ao relatado pelo autor (0,62).

Assim, o presente estudo apresenta limitações próprias às pesquisas retrospectivas: fatores reconhecidamente associados à DBP como o V_t administrado durante a ventilação mecânica não foi avaliado devido à ausência de tecnologia adequada para mensuração, bem como os casos de canal arterial patente, onde não era possível confirmação do diagnóstico por meio do ecocardiograma em algumas crianças. Além destes, variáveis ligadas a VM como o fluxo inspiratório e o tempo inspiratório eram também escassamente registrados e não puderam ser avaliados.

Porém, apesar de se tratar de um estudo retrospectivo, os resultados advindos desta pesquisa são confiáveis visto que a instituição selecionada para o estudo é um hospital universitário, e conta com residência médica em neonatologia e supervisão médica de seus discentes, o que torna mais rigoroso o preenchimento de seus prontuários e as informações neles contidas.

Logo, os resultados obtidos estão em consonância com os apresentados por outros autores com uma maior frequência da doença entre as crianças mais prematuras, com muito baixo peso ao nascer, com a média de ganho ponderal inferior àquelas sem a doença e que receberam VM por mais dias e FiO_2 mais elevadas.

Entretanto, apesar de não apresentar diferença em relação ao manejo da VM, a instituição parece adotar estratégias protetoras ao pulmão do neonato com o uso de pressões e concentrações de oxigênio com níveis inferiores aqueles relatados na literatura, assim como uma baixa frequência de DBP entre os neonatos prematuros.

Referências

- BARROS L. M. et al. Complacência pulmonar com uma hora de vida e displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, v. 7, n. 4, p. 387-95, 2007.
- BEEN, J. V. et al. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 156, n. 1, p. 10-15, 2010.
- BHERING, C. A. et al. Bronchopulmonary Dysplasia prediction model for 7-day-old infants. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 163-170, 2007.
- BINIWALE, M. A.; EHRENKRANZ, R. A. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. **Semin. Perinatol.**, New York, v. 30, n. 4, p. 200-208, 2006.
- BOHRER, B. et al. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti – inflammatory cytokines. **J. Pediatr.**, St Louis, v. 156, n. 1, p. 16-19, 2010.
- CERNY, L.; TORDAY, J. S.; REHAN, V. K. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. **Lung.**, New York, v. 186, n. 2, p. 75-89, 2008.
- COGO, P. E. et al. Surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia. **Crit. Care Med.**, New York, v. 31, n. 5, p. 1532-1538, 2003.
- CUNHA, G. S.; MEZZACAPPA-FILHO, F.; RIBEIRO, J. D. Risk factors for bronchoplmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. **J. Trop. Pediatr.**, London, v. 51, n. 6, p. 334-40, 2005.

DUARTE, J. L. M. B.; MENDONÇA, G. A. S. Fatores associados à morte neonatal em recém-nascidos de muito baixo peso em quatro maternidades no município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 181-191, 2005.

GONZAGA, A. D. et al. Tempo de ventilação mecânica e desenvolvimento de Displasia Broncopulmonar. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 64-67, 2007.

HENDERSON-SMART, D. J. et al. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed**, London, v. 91, p. 40-45, 2006.

JOBE, A. H. et al. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. **Neonatology**, Basel, v. 94, n. 3, p. 190-196, 2008.

JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, New York, v. 163, n. 7, p. 1723-1729, 2001.

KLINGER, G. et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 125, n. 4, p.736-740, 2010.

LATINI G. et al. Minimal handling and bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. **Eur. J. Pediatr.**, Heidelberg, v. 162, n. 4, p. 227–229, 2003.

MARKESTAD, T. et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 115, n. 5, p. 1289-1298, 2005.

McCALLION, N.; DAVIS, P. G.; MORLEY, C. J. Ventilación con volumen definido versus ventilación com presión limitada em el neonato. **Cochrane Database Syst. Rev. (online)**, Oxford, n. 4, p. 1-25, 2007.

MOTA, E. M. et al. A influência da desnutrição na utilização de ventilação mecânica em crianças admitidas em UTI pediátrica. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 78, n.2, p. 146-152, 2002.

SILVA, A. S.; PROENÇA FILHO, J. O. Lesão pulmonar induzida pela ventilação pulmonar mecânica. In: CARVALHO, W. B.; HIRSCHHEIMER, M. R.; PROENÇA FILHO, J. O.; FREDDI, N. A.; TROSTER, E. J. **Ventilação pulmonar mecânica em pediatria e neonatologia**, 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. cap. 51, p. 535-541.

SRISUPARP, P. et al. Predictive power of initial severity of pulmonary disease for subsequent development of bronchopulmonary dysplasia. **Biol. Neonate.**, Basel, v. 84, p. 31-36, p. 31-36, 2003.

TAPIA, J. L. et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 1, p. 15-20, 2006.

TEIXEIRA, A. B. et al. Hiperóxia e risco aumentado de displasia broncopulmonar em prematuros. **Rev. Paul. Pediatr.**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 47-52, 2007.

TURUNEN, R. et al. Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. **Pediatrics**, Evanston, v. 117, n. 2, p. 448-454, 2006.

VALENZA, F. et al. Positive end-expiratory pressure delays the progression of lung injury during ventilator strategies involving high airway pressure and lung overdistension. **Crit. Care Med.**, New York, v. 31, n. 7, p. 1993-1998, 2003.

VAN MARTER, L. et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? **Pediatrics**, Evanston, v. 105, n. 6, p. 1194-1201, 2000.

VENTRICE, E. A. et al. Mecanismos biofísicos, celulares y modulación de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. **Med. Intensive**, Buenos Aires, v. 31, n. 2, p. 73-82, 2007.

***CAPÍTULO 5 -
CONSIDERAÇÕES
FINAIS***



5 Considerações finais

Ao término deste estudo, pode-se constatar que o serviço avaliado possui uma ocorrência da displasia broncopulmonar (DBP) de 17,4%, inferior a de outras instituições. Conforme relatado em outras publicações, as crianças que desenvolveram a DBP tinham menor idade gestacional e peso ao nascer. Além disso, estas crianças utilizaram por mais tempo antibióticos e nutrição parenteral. Elas receberam, porém, um menor volume de nutrição enteral e obtiveram um peso médio durante o internamento inferior àquelas sem a DBP.

Quanto ao manejo da ventilação mecânica, verificou-se que existiu diferença apenas entre o seu tempo de uso que foi maior nas crianças com DBP. Em relação ao uso do oxigênio, os recém-nascidos que desenvolveram a DBP receberam uma fração inspirada de oxigênio média maior que aqueles sem a doença. Contudo, os níveis das pressões e da concentração de oxigênio utilizadas na instituição pesquisada são inferiores aos descritos na literatura, em estudos realizados em outros centros, o que talvez possa ter influenciado na baixa frequência de DBP encontrada.

Entretanto, é importante pontuar que a presente pesquisa foi realizada em uma única unidade neonatal, com pequeno número de leitos e pode não refletir a realidade regional. Recomenda-se, portanto, estudos multicêntricos realizados prospectivamente e com monitorização adequada da mecânica respiratória que investiguem, além dos fatores neonatais tradicionalmente ligados a gênese da displasia broncopulmonar, os parâmetros ventilatórios aos quais estas crianças são submetidas, traçando um perfil de seu manejo e auxiliando na criação e adoção de práticas de proteção ao pulmão do prematuro.

APÊNDICES



APÊNDICE A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO-UFPE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
HOSPITAL DAS CLÍNICAS (HC)

FATORES ASSOCIADOS À DISPLASIA BRONCOPULMONAR**SEÇÃO I - INFORMAÇÕES BÁSICAS**

1. Nº do Registro do RN:

2. Nome da Mãe: _____

SEÇÃO II – DADOS DE CARACTERIZAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO3. **Data do Nascimento**

(99/99/99) Sem informação

4. **Hora do Nascimento**

(99:99) Sem informação

5. **Sexo**

(1) Masculino (2) Feminino (9) Sem informação

6. **Apgar 1º Minuto**

(99) Sem informação

7. **Apgar 5º Minuto**

(99) Sem informação

8. **Idade Gestacional**9. **Peso ao nascer (gramas)**

(9999) Sem informação

10. **Adequação Peso/Idade Gestacional**

(1) AIG (2) PIG

(3) GIG (9) Sem informação

11. **Síndrome do Desconforto Respiratório**

(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

<input type="text"/>	NUM
<input type="text"/>	DN
<input type="text"/>	HORA
<input type="checkbox"/>	SEXO
<input type="text"/>	APGAR1
<input type="text"/>	APGAR5
<input type="text"/>	IG
<input type="text"/>	PN
<input type="checkbox"/>	PNIG
<input type="checkbox"/>	SDR

SEÇÃO IV – DADOS RELATIVOS A ASSISTÊNCIA NEONATAL**12. Ventilação com balão auto-inflável**

em sala de parto (máscara)

(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

13. Ventilação com balão auto-inflável

em sala de parto (entubação)

(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

14. Data da entubação orotraqueal

(9999) Sem informação

15. Uso de surfactante exógeno

(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

16. Antibioticoterapia

(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

17. Dias de Uso de Antibioticoterapia

(88) Não se aplica (99) Sem informação

18. Início da Nutrição Parenteral

(1) Dia 1 (2) Dia 2 (3) Dia 3 ou após

(8) Não se aplica (9) Sem informação

19. Dias de Uso de Nutrição Parenteral

(88) Não se aplica (99) Sem informação

SEÇÃO VI – MANEJO DA VENTILAÇÃO**MECÂNICA CONVENCIONAL****20. Admissão**

(1) Ar ambiente (2) Halo (3) CPAPn

(4) nIPPV (5) VM

21. Início da VM

(1) Dia 1 (2) Dia 2 (3) Dia 3 ou após

(4) Dia 4 (5) Dia 5 (6) Dia 6

(7) Dia 7 (9) Sem informação

22. Dias de uso de VM

(99) Sem informação

 MASC TOT DIATOT SURF ATB DIAATB NPT DIANPT ADM VM DIAVM

23. Dias de uso de oxigênio

(99) Sem informação

24. Desfecho

(1) Óbito (2) Não DBP (3) DBP

25. Data do óbito

(99) Sem informação

Se RN com DBP**26. Data da reavaliação**

(99/99/99) Sem informação

27. Modo da oxigenoterapia

(1) Halo (2) CPAPn (3) nIPPV (4) VM

(8) Não se aplica (9) Sem informação

28. Fração inspirada de oxigênio

(8) Não se aplica (9) Sem informação

29. Classificação da DBP

(1) Leve (2) Moderada (3) Grave

(8) Não se aplica (9) Sem informação

<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIAOXI				
<input type="text"/>	DESF					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	OB
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	REAV	
<input type="text"/>	MODOOXI					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	FIO			
<input type="text"/>	CLASDBP					

PEEP7																			
PEEP8																			
FIO1																			
FIO2																			
FIO3																			
FIO4																			
FIO5																			
FIO6																			
FIO7																			
FIO8																			
HALO																			
FIO1																			
FIO2																			
FIO3																			
FIO4																			
FIO5																			
FIO6																			
FIO7																			
FIO8																			
ÓBITO																			
TRANSFERIDO																			

OBSERVAÇÕES: _____

ANEXOS



ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CISAM/UPE



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CISAM/UPE

Parecer CEP/CISAM Nº: 080/08
CAAE Nº: 0074.0.250.250-08
Data da Apreciação: 16-12-2008

Título do Projeto: Ventilação Mecânica na Primeira Semana de Vida em Prematuros e o Desenvolvimento da Displasia Broncopulmonar

Pesquisador (a) Responsável: Paula Eylla Cristina Rodrigues Duarte

Estudo do tipo série de casos, que será realizado por meio de revisão de prontuários médicos de recém-nascidos internados nas UTIN de dois hospitais do Recife, para verificar o manejo da ventilação mecânica na primeira semana de vida em prematuros e sua associação com o desenvolvimento da displasia broncopulmonar.
Do ponto de vista ético o Projeto atende às normas da Resolução 196/96 da CONEP/MS.

Parecer: APROVADO

Recife, 16 de dezembro de 2008

CEP / CISAM-UPE
Dra. Ana Maria Marques
Vice - Coordenadora

Comitê de Ética em Pesquisa do CISAM – Fone: (081) 3182-7729
Rua Visconde de Mamanguape, s/n – Encruzilhada – Recife-PE.
CEP: 52.030-010
Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros – CISAM/UPE.
Fone: (081) 3182-7700

**ANEXO B – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa**

Of. N. ° 003/2009-CEP/CCS

Recife, 09 de fevereiro de 2009

A
Sra. Paula Eylla Cristina Rodrigues Duarte

Senhora Pesquisadora,

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) avaliou e concorda com a aprovação do Protocolo de Pesquisa intitulado "Ventilação Mecânica na Primeira Semana de Vida em Prematuros e o Desenvolvimento da Displasia Broncopulmonar", da pesquisadora Paula Eylla Cristina Rodrigues Duarte, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CISAM/UPE em 16 de dezembro de 2008.

Atenciosamente,

José Ângelo Rizzo
Vice-Coordenador do CEP/CCS/UFPE

Prof. José Ângelo Rizzo
Vice-Coordenador do CEP/CCS / UFPE

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)