



MIRELLA MAGALHÃES ELIAS ALVARENGA

**FATORES ASSOCIADOS À INDICAÇÃO DE
OXIGENOTERAPIA DE LONGA DURAÇÃO (OLD) EM
RECÉM-NASCIDOS COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR:
ESTUDO DE COORTE RESTROSPECTIVA**

LAVRAS – MG

2020

MIRELLA MAGALHÃES ELIAS ALVARENGA

**FATORES ASSOCIADOS À INDICAÇÃO DE OXIGENOTERAPIA DE LONGA
DURAÇÃO (OLD) EM RECÉM-NASCIDOS COM DISPLASIA
BRONCOPULMONAR: ESTUDO DE COORTE RESTROSPECTIVA**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Lavras,
como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, para a obtenção
do título de Mestre.

Orientadora

Profa. Dra. Camila Souza de Oliveira Guimarães

Coorientadora

Profa. Dra. Miriam Monteiro de Castro Graciano

LAVRAS - MG

2020

Alvarenga, Mirella Magalhães Elias.

Fatores associados à indicação de oxigenoterapia de longa duração (OLD) em recém-nascidos com displasia broncopulmonar: estudo de coorte retrospectiva / Mirella Magalhães Elias
Alvarenga. - 2020.

65 p.

Orientador(a): Camila de Souza Oliveira Guimarães.

Coorientador(a): Miriam Monteiro de Castro Graciano.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2020.

Bibliografia.

1. Prematuridade. 2. Doença pulmonar crônica. 3. CPAP em sala de parto. I. Guimarães, Camila de Souza Oliveira. II. Graciano, Miriam Monteiro de Castro. III. Título.

MIRELLA MAGALHÃES ELIAS ALVARENGA

**FATORES ASSOCIADOS À INDICAÇÃO DE OXIGENOTERAPIA DE LONGA
DURAÇÃO (OLD) EM RECÉM-NASCIDOS COM DISPLASIA
BRONCOPULMONAR: ESTUDO DE COORTE RESTROSPECTIVA
RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE INDICATION OF LONG TERM
OXYGENOTHERAPY (LTO) IN NEWBORNS WITH BRONCHOPULMONARY
DYSPLASIA: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Lavras,
como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, para a obtenção
do título de Mestre.

APROVADA em 09 de março de 2020.

Dr Vítor Luis Tenório Mati UFLA

Dra Grazielle Caroline da Silva UNILAVRAS

Dra Camila Souza de Oliveira Guimarães UFLA

Profa. Dra. Camila Souza de Oliveira Guimarães
Orientadora

Profa. Dra. Miriam Monteiro de Castro Graciano
Co-orientadora

**LAVRAS – MG
2020**

RESUMO

A displasia broncopulmonar (DBP) é a complicação mais frequente do nascimento prematuro e pode resultar em alta hospitalar com necessidade de oxigenoterapia de longa duração (OLD). Ainda que a OLD seja uma opção terapêutica interessante em alguns casos, a alta hospitalar em ar ambiente é mais vantajosa do ponto de vista clínico, orçamentário e de manejo para a família. Objetivo(s): Identificar, dentre as condições de saúde materna, peri e pós natais de recém-nascidos displásicos, os fatores de risco para alta hospitalar com necessidade de OLD. Métodos: Em uma coorte retrospectiva, bebês displásicos internados na maior maternidade de Minas Gerais entre Janeiro/2014 e Julho/2019, tiveram seu histórico de gestação, nascimento e internação coletados a partir do banco de dados Vermont Oxford Network (VON). Os riscos relativos para cada variável foram calculados a partir de um modelo de regressão logística multivariada. Resultados: Dos 665 bebês que preencheram os critérios de inclusão, 6,51% receberam alta em OLD. Os fatores de risco encontrados para OLD foram: corioamnionite RR 5.24 (IC 95% 1.42, 19.34), má formação fetal RR 3.49 (IC 95% 1.30, 9.37), sepse tardia RR 3.31 (IC 95% 1.57, 6.98) e hipertensão materna RR 2.26 (IC 95% 1.06, 4.84). A instituição do protocolo de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) em sala de parto foi ação protetora para OLD RR 0.23 (IC 95% 0.00, 0.39). Conclusão: Das condições de saúde identificadas como fatores de risco para OLD, destacam-se os componentes passíveis de intervenção, encorajando ações de promoção e proteção à saúde durante a gestação e após o nascimento. O uso de CPAP em sala de parto, identificado como ação protetora para OLD, deve ser incentivado em todas as instituições que prestam serviço à população neonatal.

Palavras-chave: Prematuridade. Doença pulmonar crônica da prematuridade. Unidade de terapia intensiva neonatal. Ventilação por CPAP

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common of premature birth and can result in hospital discharge requiring long-term oxygen therapy (LTOT). Although LTOT is an interesting therapeutic option in some cases, the hospital discharge in room air is more advantageous from a clinical, budget and family management point of view. Objective (s): Identify, among the maternal, peri and postnatal health conditions of newborns, the risk factors for hospital discharge requiring LTOT. Methods: In a retrospective cohort, displaced babies admitted to the largest maternity hospital in Minas Gerais between January / 2014 and July / 2019, had their gestation, birth and hospitalization history collected from the Vermont Oxford Network (VON). The relative risk to each variable were calculated using a multivariate logistic regression model. Results: Of the 665 babies who met the inclusion requirements, 6.51% were discharged from LTOT. The risk factors found for LTOT were: chorioamnionite RR 5.24 (95% CI 1.42, 19.34), fetal malformation RR 3.49 (95% CI 1.30, 9.37), late onset sepsis RR 3.31 (95% CI 1.57, 6.98) and maternal hypertension RR 2.26 (95% CI 1.06, 4.84). The institution of the Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) protocol in the delivery room was protected for LTOT RR 0.23 (95% CI 0.00, 0.39). Conclusion: The health conditions identified as risk factors for LTOT are intervention possible, encouraging actions to promote and protect health during pregnancy and birth. The use of CPAP in the delivery room, identified as a protective action for OLD, should be encouraged in all institutions that provide care services to the neonatal population.

Keywords: Prematurity. Chronic lung disease. Neonatal intensive care unit. CPAP ventilation

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|--------------------|---|
| BR | Brasil |
| CEP/UFLA | Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Lavras |
| cmH ₂ O | Centímetros de água |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| CPAP | Pressão positiva contínua em vias aéreas |
| CPT | Capacidade pulmonar total |
| CRF | Capacidade residual funcional |
| CVF | Capacidade vital forçada |
| DBP | Displasia broncopulmonar |
| DPC | Doença pulmonar crônica |
| EROs | Espécies reativas de oxigênio |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FEF | Fluxo expiratório forçado |
| FEV1 | Volume expiratório forçado no primeiro segundo |
| FiO ₂ | Fração inspirada de oxigênio |
| g | gramas |
| AAA | Alta hospitalar em ar ambiente |
| AOLD | Alta hospitalar em OLD |
| HAP | Hipertensão pulmonar |
| HPIV | Hemorragia peri-intraventricular |
| IG | Idade gestacional |
| IGC | Idade gestacional corrigida |
| IMC | Índice de massa corporal |
| INSURE | Intubação, Surfactante, Extubação |
| IOT | Intubação orotraqueal |
| LISA | <i>Less invasive surfactante administration</i> |
| MG | Minas Gerais |
| mmHg | Milímetros de mercúrio |
| NEC | Enterocolite necrosante |
| NO | Óxido nítrico |
| O ₂ | Oxigênio |
| OLD | Oxigenoterapia de longa duração |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PaO ₂ | Pressão arterial de oxigênio |
| PAS | Pressão arterial sistêmica |
| PC | Paralisia cerebral |
| PCA | Persistência do canal arterial |
| PEEP | Pressão positiva ao final da expiração |
| PFE | Pico de fluxo expiratório |
| PMN | Polimorfonucleares |
| PNTX | Pneumotórax |
| RGE | Refluxo Gastroesofágico |
| RN | Recém-nascido |
| RNPT | Recém-nascido pré-termo |
| RPM | Rotura prematura de membrana |
| RX | Radiografia de tórax |
| SAM | Síndrome de aspiração de mecônio |

| | |
|------------------|--|
| SDR | Síndrome do Desconforto Respiratório |
| SpO ₂ | Satuação arterial periférica de oxigênio |
| TMI | Taxa de Mortalidade Infantil |
| TMN | Taxa de Mortalidade Neonatal |
| TPP | Trabalho de parto prematuro |
| UTIN | Unidade de Terapia Intensiva Neonatal |
| VPM | Ventilação pulmonar mecânica |
| VR | Volume residual |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| PRIMEIRA PARTE..... | 10 |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO..... | 13 |
| 2.1 Prematuridade..... | 13 |
| 2.1.1 Epidemiologia..... | 13 |
| 2.1.2 Causas..... | 13 |
| 2.1.3 Consequências..... | 14 |
| 2.2 Displasia broncopulmonar..... | 15 |
| 2.2.1 Epidemiologia..... | 16 |
| 2.2.2 Causas..... | 16 |
| 2.2.3 Consequências..... | 17 |
| 2.2.4 Tratamento..... | 17 |
| 2.3 CPAP precoce..... | 18 |
| 2.4 Oxigenoterapia de longa duração..... | 20 |
| 3 OBJETIVOS..... | 23 |
| 3.1 Objetivo geral..... | 23 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 23 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS..... | 24 |
| 4.1 Aspectos éticos..... | 24 |
| 4.2 Local do estudo..... | 24 |
| 4.3 População em estudo..... | 24 |
| 4.4 Critérios de inclusão..... | 24 |
| 4.5 Critérios de exclusão..... | 24 |
| 4.6 Coleta de dados..... | 24 |
| 4.7 Variáveis coletadas..... | 24 |
| 4.8 Análise dos dados..... | 25 |
| 5 CONSIDERAÇÕES GERAIS..... | 27 |
| REFERÊNCIAS..... | 29 |
| SEGUNDA PARTE – ARTIGO: Corioamnionite, má formação fetal, hipertensão materna e sepse tardia como fatores de risco para oxigenoterapia de longa duração (OLD) em recém-nascidos com displasia broncopulmonar: estudo de coorte retrospectiva..... | 34 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| | RESUMO..... | 35 |
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 36 |
| 2 | MÉTODOS..... | 38 |
| 2.1 | Fonte de dados e população em estudo..... | 38 |
| 2.2 | Exposições..... | 39 |
| 2.3 | Desfechos..... | 39 |
| 2.4 | Análise estatística..... | 39 |
| 3 | RESULTADOS..... | 40 |
| 4 | COMENTÁRIOS..... | 46 |
| 4.1 | Principais achados..... | 46 |
| 4.2 | Pontos fortes do estudo..... | 46 |
| 5 | LIMITAÇÕES DO ESTUDO..... | 48 |
| 6 | INTERPRETAÇÃO..... | 49 |
| 7 | CONCLUSÕES..... | 55 |
| | REFERÊNCIAS..... | 56 |
| | ANEXO 1..... | 59 |
| | ANEXO 2..... | 60 |
| | ANEXO 3..... | 62 |

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o aumento das pesquisas abrangendo a população neonatal possibilitou avanços na tecnologia e melhorias na assistência aos recém-nascidos (RN), viabilizando a vida de prematuros de mais baixo peso e menor idade gestacional (IG). A sobrevivência destes RN, entretanto, está associada a comorbidades em curto e longo prazo, tornando a prematuridade um problema de saúde mundial.

A Displasia Broncopulmonar (DBP) é uma grave e comum complicação da prematuridade (JENSEN; SCHIMIDT, 2014), com incidência inversamente proporcional à IG e peso ao nascimento (MONTE et al., 2005). De acordo com o critério clínico mais amplamente utilizado, a DBP é definida pela necessidade de oxigênio suplementar acima de 21% por período igual ou maior a 28 dias de vida ou além da 36ª semana de idade gestacional corrigida (IGC)(PAREDES et al., 2009).

Considerada uma doença multifatorial, a DBP tem sido associada a diferentes condições predisponentes. A imaturidade pulmonar consequente ao nascimento pré-termo, suscetibilidade genética, infecções e efeitos nocivos da ventilação pulmonar mecânica (VPM) prolongada, assim como a toxicidade do oxigênio têm sido relacionados à ocorrência de DBP, sendo a inflamação um elemento-chave em sua patogênese (NIEDERMAIER; HILGENDORFF, 2015).

Além do risco de óbito, os RN displásicos apresentam maior risco de infecções respiratórias, sintomas e sinais como os presentes na asma (sibilos, intolerância ao exercício, broncoespasmo) (DAVIDSON; BERKELHAMER, 2017), hipertensão pulmonar (HAP), além de maior predisposição a reinternações e atraso do neurodesenvolvimento (JENSEN; SCHIMIDT, 2014) reforçando o impacto desta condição sobre a saúde destes indivíduos.

O tratamento de bebês displásicos visa evitar a instalação do processo inflamatório, assim como amenizá-lo quando já instaurado, além de prevenir as consequências a ele associadas (JENSEN, 2019). Dentre os principais objetivos do tratamento da DBP Monte et al. (2005) destacaram o controle da sintomatologia, a manutenção dos níveis de atividade normais, a garantia do crescimento somático, desenvolvimento neuropsicomotor adequado, manutenção da função pulmonar tão normal quanto possível, minimização as exacerbações da doença, prevenção e

intervenção precoce nas infecções respiratórias, redução dos efeitos colaterais das medicações e manutenção do paciente em casa.

Entre os recursos terapêuticos utilizados, a oxigenoterapia é essencial para manter os níveis de oxigênio arterial adequados, evitando a hipoxemia e suas consequências, como risco de morte súbita, alterações cardiovasculares, comprometimento do ganho ponderal e desenvolvimento cerebral (NIEVAS; CHERNICK, 2002; MONTE et al.; 2005). A suplementação de oxigênio aos bebês displásicos deve ser mantida até que o paciente apresente-se clinicamente estável e com saturação de oxigênio maior ou igual a 93% durante todo o dia (BALFOUR-LYNN et al.; 2009a). Se a dependência de oxigênio persistir, há situações em que é mais interessante a saída do hospital, a fim de prevenir infecções nosocomiais e minimizar os gastos com a hospitalização, mesmo que o paciente necessite de oxigenoterapia no ambiente domiciliar, caracterizando a oxigenoterapia de longa duração (OLD).

Apesar de a OLD ser indicada em algumas situações, a alta hospitalar sem a necessidade de oxigênio suplementar é mais vantajosa do ponto de vista clínico, orçamentário e de melhor manejo para família. A OLD está associada a maior número de consultas clínicas pediátricas e atendimentos de emergência relacionados a problemas respiratórios, além de maior taxa de readmissão hospitalar e risco de óbito até dois anos após alta (KIM et al.; 2017), reforçando a vantagem da alta hospitalar em ar ambiente. Com relação aos custos, os valores variam de acordo com o tipo de sistema provedor de oxigênio utilizado e impactam no orçamento familiar ou governamental. Outro ponto a se considerar para viabilização da OLD é que os pais e/ou cuidadores devem desejar, estar seguros e treinados em relação à sua utilização, sendo capazes de identificar problemas em relação à administração do oxigênio e fornecer condições satisfatórias do domicílio, o que, muitas vezes, são fatores complicadores para determinadas famílias.

Nesse contexto, conhecer os fatores de risco para OLD é de suma importância, para que a identificação daqueles que são modificáveis e passíveis de intervenção guie condutas para alcançar o objetivo de alta com respiração em ar ambiente. O reconhecimento precoce dos fatores de risco para OLD também possibilitaria uma atuação antecipada junto aos familiares para receber esse RN no ambiente domiciliar, seja com abordagens psicossociais, educacionais, adaptações do espaço físico, organização financeira e operacional, assim como organizar o acompanhamento do seguimento dessas crianças em domicílio.

No presente estudo, a partir da análise de dados do Banco de Dados Vermont Oxford Network (VON), objetivou-se identificar, quais fatores maternos, peri e pós natais e de evolução clínica do RN determinam a necessidade da OLD em bebês diagnosticados com DBP internados em uma das maiores maternidades do Brasil no período entre janeiro 2014 e julho 2019.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Prematuridade

Define-se como prematuro todo nascimento que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação, a contar da data de início da última menstruação. De acordo com a IG ao nascimento, o recém-nascido pré-termo (RNPT) pode ser classificado em: RNPT tardio, quando nascido entre 34 e 37 semanas completas de IG; RN muito prematuro, aquele cujo nascimento ocorre entre 28 e 32 semanas de IG e RNPT extremo, aquele que nasce antes de 28 semanas de IG (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1950; RAJU, 2006).

2.1.1 Epidemiologia

A taxa mundial de nascimentos prematuros varia entre 5 e 18%, com mais de 60% dos nascimentos prematuros ocorrendo na África subsaariana e sudeste-sul da Ásia. Nos países de baixa renda, em média, 12% dos bebês são prematuros, em comparação com 9% nos países de alta renda. Dentro dos países, as famílias mais pobres estão mais susceptíveis (HARRISON; GOLDENBERG, 2015).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 15 milhões de bebês nascem prematuros anualmente. Aproximadamente 1 (um) milhão destes RN morre antes dos 5 (cinco) anos devido a complicações associadas, sendo que 75% destas mortes são por causas evitáveis (LIU et al., 2016). Dos sobreviventes, muitos apresentam sequelas em longo prazo, como dificuldades de aprendizagem, déficits de comportamento ou cognição, além de problemas respiratórios, visuais e auditivos, tornando a prematuridade um dos maiores desafios da medicina moderna (DOYLE; ANDERSON, 2009).

No Estado de Minas Gerais, onde se localiza a maternidade em estudo, os dados mais recentes apontam que no ano de 2017 aproximadamente 11% dos nascimentos informados foram de RNPT, podendo este número ser maior já que 1,5% do total de nascimentos não tiveram a IG informada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

2.1.2 Causas

A etiologia do parto prematuro é multifatorial, envolvendo numerosos mecanismos biológicos. Além da influência genética (TRELOAR et al., 2000), são

descritos como fatores de risco para o trabalho de parto prematuro (TPP): história materna prévia de TPP, baixa condição socioeconômica, baixa escolaridade, extremos de idade materna, raça afro-americana, baixo índice de massa corporal (IMC) materno, infecções, doença periodontal, malformações uterinas congênitas, aborto induzido, sangramento vaginal, uso de tecnologias de reprodução assistida, gestação múltipla, polidrâmnio, comprimento cervical curto, exposição à poluição por partículas finas, estresse, depressão, tabagismo (GOLDENBERG et al., 2008; TORCHIN; ANCEL, 2016).

2.1.3 Consequências

A prematuridade está associada à alta taxa de mortalidade neonatal (MATHEWS; MACDORMAN; THOMA, 2013), a qual representa um componente importante da taxa de mortalidade infantil (TMI) no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Em Minas Gerais, no ano de 2017, os óbitos no período neonatal corresponderam a 71,5% de todos os óbitos infantis (menores de 1 ano), sendo que 53,7% deles ocorreram no período neonatal precoce (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Tal indicador reflete os níveis de acesso e qualidade dos serviços de saúde, referindo a qualidade do pré-natal, parto e assistência ao RN e depende de uma complexa interação de variáveis sociodemográficas, de saúde e biológicas (DE CARVALHO; GOMES, 2005).

Além de estar associado ao risco de óbito, o nascimento prematuro descontinua o desenvolvimento intrauterino normal do RN e acaba comprometendo a formação dos mais diversos sistemas corporais. Quanto mais cedo acontece essa interrupção, mais imaturo está o RN, tornando-o mais susceptível a comorbidades a curto e longo prazo (LEE; YOUN; CHANG, 2020). Devido ao processo de adaptação à respiração extrauterina, o sistema respiratório é o mais drasticamente afetado, predispondo à Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), com necessidade de terapia de reposição de surfactante exógeno e VPM, fatores, que por sua vez predis põem à DBP. Além do prejuízo da função pulmonar, pode haver comprometimento do sistema cardiovascular, com Persistência do Canal Arterial (PCA) e apneia da prematuridade; do sistema gastrointestinal, aumentando o risco de desenvolvimento de Enterocolite Necrosante (NEC) ou Refluxo Gastroesofágico (RGE) e do sistema nervoso central, com vulnerabilidade à ocorrência de Hemorragia peri-intraventricular (HPIV), dentre outros (PLATT, 2014; LEE; YOUN; CHANG, 2020).

A longo prazo, são relatadas dificuldades na aprendizagem, cognição e atraso no desenvolvimento, paralisia cerebral, deficiências auditiva e visual, além de alterações de comportamento (MWANIKI et al., 2012). Existem ainda associações do nascimento prematuro com aumento na ansiedade, depressão, dos níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e do colesterol de baixa densidade (LDL), baixa escolaridade, menor envolvimento em esportes e lazer em adolescentes e adultos nascidos prematuros (KELLY; GRIFFITH, 2019), reforçando o impacto negativo do nascimento prematuro.

2.2 Displasia broncopulmonar

A displasia broncopulmonar, também conhecida como Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade, é frequentemente observada em RN prematuros (STOLL et al., 2010). Clinicamente, a doença é definida pela necessidade de oxigênio e/ou suporte ventilatório por mais de 28 dias ou além de 36 semanas de IGC (PAREDES et al., 2009), e pode ser classificada em DBP leve, moderada ou grave de acordo com Jobe e Bancalari (2001). Em consequência da interrupção no desenvolvimento pulmonar fisiológico, há simplificação da estrutura alveolar e comprometimento do desenvolvimento vascular, culminando em função pulmonar anormal (SHAHZAD et al. 2016; MICHAEL et al. 2018).

A DBP foi primeiramente descrita por Northway et al. em 1967. Conhecida como “DBP Clássica”, era definida pela presença de alterações clínicas e radiológicas presentes em um grupo de lactentes com SDR grave resultante dos efeitos tóxicos do oxigênio sobre o pulmão. O edema intersticial e alveolar era característico da fase inicial da doença, evoluindo para um processo inflamatório com fibrose significativa e zonas de cicatrização (NORTHWAY et al., 1967).

O conceito de “Nova DBP” surgiu a partir da década de 90, deixando de ser a hiperóxia o único fator causador da DBP. A etiologia passou a ser multifatorial, levando em consideração a imaturidade pulmonar e a ineficiência da musculatura e da caixa torácica dos RNPT, os fatores genéticos e ambientais como a sepse neonatal que predispõem o RN a um tempo prolongado em VPM, aumentando a possibilidade de colonização das vias aéreas por bactérias, iniciando assim uma reação inflamatória. De acordo com a nova definição, essa inflamação seria de intensidade mais leve do que a descrita inicialmente, com alveolização anormal e fibrose intersticial menos significativa (NIEDERMAIER; HILGENDORFF, 2015).

2.2.1 Epidemiologia

A DBP é a mais frequente sequela encontrada em prematuros (STOLL et al., 2010). Sua incidência é inversamente proporcional ao peso de nascimento e a IG (MONTE et al., 2005) e sua prevalência varia de acordo com a população estudada, os cuidados neonatais e os critérios diagnósticos utilizados (FREITAS et al., 2012). Atualmente, mesmo com os progressos na assistência a RN prematuros, relacionados à VPM, suporte não invasivo, terapia de surfactante e corticoide antenatal, a incidência de DBP ainda é alta (SMITH et al., 2005; JAVAID; MORRIS, 2018). Nos Estados Unidos da América (EUA), a DBP atinge cerca de 25% dos RN com menos de 1500g e 68% dos nascidos entre 22 e 26 semanas de IG (STOLL et al., 2010; STOCKS et al., 2013). No Brasil, um estudo realizado no Hospital Universitário de Campinas com RN menores de 1500g apontou incidência da DBP em 26,6% da população estudada (CUNHA; FILHO; RIBEIRO, 2003), não sendo a IG um critério de exclusão.

2.2.2 Causas

A DBP é considerada uma doença multifatorial. Além da susceptibilidade genética, (HADCHOUEL et al., 2011) a imaturidade pulmonar, vulnerabilidade à infecções e aos efeitos nocivos da VPM e da hiepróxia têm sido relacionados à ocorrência de DBP, sendo a inflamação fundamental em sua patogênese (JOBE, 2016).

A lesão pulmonar é caracterizada por inflamação, alveolização anormal e fibrose intersticial a partir de uma combinação de injúrias. O nascimento prematuro interrompe o desenvolvimento alvéolo-capilar, resultando em menor número de alvéolos, sendo estes maiores e mais simplificados. Há também comprometimento da angiogênese pulmonar, com redução do número de vasos sanguíneos e anormalidades na sua distribuição (NIEDERMAIER; HILGENDORFF, 2015). Nos RNPT, a imaturidade pulmonar, desvatagem mecânica da caixa torácica e ineficiência da musculatura respiratória, predisõem à permanência por maior tempo em VPM, o que aumenta a possibilidade de colonização das vias aéreas por patógenos. Nessas condições, acaba sendo desencadeado um processo inflamatório de caráter

persistente, marcado pela infiltração de macrófagos e células polimorfonucleares (PMN), principalmente neutrófilos, ocasionando edema intersticial e lesões nas células epiteliais e endoteliais (BHANDARI, 2009). As vias apoptóticas, por sua vez, são ativadas a partir do aumento do estresse mitocondrial ocasionado pelas espécies reativas de oxigênio (EROs) produzidas pelos neutrófilos, culminando em fibrose intersticial (BHANDARI, 2008).

2.2.3 Consequências

Os portadores de DBP apresentam sintomas respiratórios, que são muito frequentes nos primeiros anos de vida e, apesar de se tornarem menos graves à medida que as crianças crescem, podem permanecer até a idade adulta (DOYLE et al., 2006; WONG et al., 2008). Do ponto de vista funcional, estes indivíduos apresentam limitação significativa do fluxo aéreo, com menor volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), menor capacidade vital forçada (CVF), menor fluxo expiratório forçado máximo entre 25% e 75% da capacidade vital (FEF25-75%), menor pico de fluxo expiratório (PFE), aumento do aprisionamento de ar e maior relação volume residual (VR) / capacidade pulmonar total (CPT) comparada com controles pré-termo e controles normais. Apresentam mais sibilos, episódios de pneumonia, limitação da capacidade de exercício físico e demandam uso de medicamentos a longo prazo, além de alterações crônicas na radiografia de tórax (RX) (LANDRY et al., 2011; SANCHEZ-SOLIS et al., 2016).

Além do comprometimento pulmonar, a ocorrência de DBP pode estar associada ao comprometimento neurológico. Pode haver déficit de visão ou audição e acometimento cognitivo, com prejuízos na linguagem, desempenho escolar, atenção, memória, aprendizagem, percepção espacial ou habilidades manuais e alterações de comportamento (DOYLE; ANDERSON, 2009). Apesar de a DBP ser uma doença que a princípio acomete os pulmões imaturos, associações já foram feitas sobre a DBP e desfechos desfavoráveis em adolescentes nascidos muito prematuros, apresentando, estes, um maior risco de frequentar escola para crianças com necessidades especiais e de repetir um ano escolar (DRUMMOND, 2019).

2.2.4 Tratamento

Com objetivo de reduzir a incidência da DBP e, assim como minimizar suas consequências, várias estratégias protetoras têm sido estudadas e aplicadas. As terapias farmacológicas surgem como um componente importante para redução nas

taxas de DBP. Dentre as drogas mais utilizadas tem-se a azitromicina, cafeína, vitamina A e, dentre os corticosteroides pós natais, a betametasona e hidrocortisona de ações sistêmica e budesonida inalatória (JENSEN, 2019). Os corticoesteroides antenatais, a restrição hídrica e utilização de diuréticos, tratamento com óxido nítrico, manejo medicamentoso ou cirúrgico da PCA e dieta por leite materno exclusivo são terapias descritas na literatura como potenciais atuantes na redução das taxas de DBP, porém merecem mais estudos (JENSEN, 2019).

A terapia com reposição de surfactante exógeno é uma das terapêuticas já utilizadas que, quando comparada isoladamente à ventilação mecânica invasiva, mostrou-se eficaz na redução da mortalidade e da incidência de DBP (SOLL, ÖZEK; 1997). Apesar de benéfica, a administração de surfactante exógeno tradicionalmente requer intubação orotraquel acompanhada da VPM, tendo à ela os riscos associados, como o desenvolvimento da própria DBP, barotrauma, infecções nosocomiais, além de dor e estresse, dentre outros (CHOI et al., 2018).

Visando amenizar tais potenciais riscos associados, alternativas para administração do surfactante foram desenvolvidas. A INSURE (Intubação, Surfactante e Extubação) foi primeiramente descrita por Vitorin et al. (1990) consistindo em uma técnica em que a administração do surfactante ocorre via tubo endotraqueal, imediatamente seguida de extubação e instituição do modo Pressão Positiva Contínua em vias aéreas (CPAP). LISA, ou, *Less invasive surfactante administration*, (Administração de surfactante menos invasiva), que consiste na instilação intratraqueal de surfactante por um cateter fino (por exemplo, tubo nasogástrico) (VERDER, H. et al.; 1992), mostrou-se a intervenção com menor probabilidade de morte ou DBP às 36 semanas de IGC (TOMHAS, HAHAN, LINGAPPAN; 2017). A administração do surfactante via aerossol, instilação nasofaríngea intraparto (KATTWINKEL et al., 2004) ou instilação via máscara laríngea também são alternativas que ainda merecem mais estudos.

2.3 CPAP Precoce

Em geral, além das terapias supracitadas, uma das principais estratégias para prevenção das lesões pulmonares induzidas pela VPM e, conseqüentemente a DBP, evitar completamente a ventilação de forma invasiva, tendo o CPAP precoces como uma das alternativas mais promissoras (FISHER; BUHRER; 2013).

O nascimento prematuro interrompe o desenvolvimento normal do pulmão, fator que juntamente às propriedades anatômicas e fisiológicas do RN, como baixa

complacência pulmonar, formato circular da caixa torácica, menor quantidade de fibras tipo 1 nos músculos respiratórios, menor produção de surfactante, dentre outros, promovem desvantagem à respiração do RNPT (NEUMANN; UNGERN-STERBERG, 2014) e dificultam a adaptação respiratória ao meio extra uterino, favorecendo a evolução para SDR nos RNPT. Uma das estratégias para favorecer a mecânica respiratória e a troca gasosa no RNPT é o uso da ventilação mecânica invasiva ou não invasiva. Como alternativa para manter a oxigenação e reduzir a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, a utilização da ventilação não invasiva tem agregado diversos benefícios ao desenvolvimento respiratório do RNPT (WEYDIG; AIL; KAKKILAYA, 2019). Dentre as modalidades de ventilação não invasiva tem-se o CPAP, primeiramente descrita em neonatos por Gregory et al. (1971). O CPAP consiste no fornecimento de gás aquecido e umidificado, com o objetivo de manter uma pressão positiva ao final da expiração de caráter mensurável e controlável, que varia em torno de 5 a 8 centímetros de água (cmH₂O). Tal pressão pode ser fornecida ao RN por diferentes interfaces, seja por pomba nasal ou máscara facial conectada a uma peça T com válvula PEEP (pressão positiva final ao final da expiração) acoplada a um reanimador manual ou por meio de um ressuscitador infantil. Existe também a possibilidade de realizar o CPAP através dos ventiladores mecânicos aptos para o transporte ou pelo “CPAP bolhas” ou “CPAP selo d’água”, no qual a PEEP é gerada a partir da imersão do ramo expiratório em uma coluna de água pelo princípio da pressão hidrostática (SWEET et al., 2019).

Ao gerar uma pressão transpulmonar positiva constante durante as fases de respiração espontânea, o CPAP evita o colapso dos alvéolos durante a expiração. Esta modalidade aumenta a pressão intra-alveolar, ajuda no estabelecimento da capacidade residual funcional (CRF), que é o volume de ar que permanece nos pulmões após uma expiração normal e melhora a relação ventilação-perfusão em bebês que respiram espontaneamente (ALEXIOU; PANITCH, 2016).

Em teoria, quanto mais cedo o CPAP é aplicado, menor a perda da CRF e mais fácil é a estabilização respiratória do RNPT, sendo assim recomendado como o suporte respiratório ideal para início da vida. Deve ser oferecido ao RN logo após as primeiras incursões respiratórias, ainda em sala de parto, com recomendação A1 pelo Consenso Europeu de Diretrizes para o Tratamento da SDR (SWEET et al., 2019).

Extrapolando os benefícios fisiológicos, o uso do CPAP precoce mostrou associação significativa com redução da DBP ou morte, diminuição dos dias para se

estabelecer a respiração em ar ambiente, menor risco de HPIV, redução no índice de canal arterial que necessita abordagem cirúrgica para seu fechamento, além de diminuição da indicação de OLD (FLANNERY et al., 2016).

2.4 Oxigenoterapia de longa duração

A oxigenoterapia consiste na suplementação de oxigênio através da oferta de uma fração inspirada de oxigênio (FiO_2) maior do que aquela encontrada no ar ambiente, ou seja, maior que 21%. O objetivo é manter a saturação periférica de oxigênio (SpO_2) adequada para satisfazer as necessidades metabólicas dos tecidos, sem causar efeitos tóxicos (PAREDES et al., 2009).

As afecções pulmonares consequentes da DBP como, infecções respiratórias, desenvolvimento de asma brônquica, hipertensão pulmonar (KHETAN et al., 2016) favorecem a oxigenoterapia de longa duração (OLD). Estudos tem sugerido que o uso de oxigênio suplementar em portadores de doença pulmonar crônica, sendo a DBP a principal delas, reduz a mortalidade por morte súbita infantil, reduz a frequência de dessaturações intermitentes, reduz a HAP, melhora o crescimento e é benéfico para o neurodesenvolvimento (BALFOUR-LYNN; PRIMHAK; SHAW; 2005).

A OLD é a provisão de oxigênio para uso contínuo no ambiente domiciliar para crianças com hipoxemia crônica de qualquer etiologia, a fim de manter a SpO_2 superior ou igual a 93% (BALFOUR-LYNN et al.; 2009a). Pode ser necessária a suplementação por 24 horas ou somente no período de sono (BALFOUR-LYNN, 2009b). É indicada para corrigir a hipoxemia aguda, reduzir os sintomas da hipoxemia crônica, melhorar ou prevenir a hipóxia tecidual e reduzir o trabalho respiratório e cardiovascular.

Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, o critério básico para indicação de oxigênio suplementar é a instalação de um quadro de hipóxia confirmada pelos seguintes parâmetros: $PaO_2 < 55$ milímetros de mercúrio (mmHg) ou (SpO_2) \leq que 88% em ar ambiente ou PaO_2 igual a 56-59 mmHg ou SaO_2 igual a 89% em associação a cor pulmonale, edema por insuficiência cardíaca e hematócrito maior que 56% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2000).

Já na década de 70, foram demonstrados benefícios da utilização de OLD em pacientes portadores de DBP como, por exemplo, melhora da irritabilidade, estabilidade dos níveis de SpO_2 , retorno do crescimento, alta hospitalar e retorno ao convívio familiar, além de menores gastos comparados à internação hospitalar (Pinney et.al, 1976).

A oxigenoterapia de longa duração pode ser administrada por diferentes interfaces dentre elas a cânula ou pronga nasal, máscara simples, com reservatório ou de Venturi, cateter orofaríngeo ou transtraqueal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2000), podendo ser ofertada por três possíveis fontes de oxigênio. São elas: cilindros de gás sob pressão, oxigênio líquido e concentradores. Os cilindros de gás sob pressão encontram-se disponíveis em qualquer parte do país, poder ser armazenado por longo tempo sem perdas e, quando necessário, podem ser disponibilizados em pequenos cilindros, facilitando a deambulação; entretanto tem custo elevado, necessitam de recargas frequentes, podem ser pesados e grandes e não podem sofrer quedas, sendo assim perigosos por risco de explosão. O oxigênio líquido é vantajoso por permitir a deambulação mais facilmente, porém oferece o risco de queimaduras durante as recargas. Os concentradores são de fácil uso, com volume ilimitado, não ocupam espaço e são de fácil manutenção, por outro lado, oferecem fluxo limitado a 5L/min, necessitam de energia elétrica para funcionar, não são portáteis e necessitam de um cilindro extra em caso de falta de energia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2000). Independente da forma como o oxigênio é ofertado, é importante ressaltar que ele é um gás comburente e seu uso como agente terapêutico exige orientação à pessoa que o utiliza, sua família e cuidador e demanda revisão e manutenção periódica do equipamento utilizado a oxigenoterapia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2000).

Mesmo com os benefícios relatados da OLD, a alta hospitalar sem a necessidade de oxigênio suplementar é mais vantajosa do ponto de vista clínico, orçamentário e de melhor manejo para família. A OLD está associada a maior número de consultas clínicas pediátricas e atendimentos de emergência relacionados a problemas respiratórios, além de maior taxa de readmissão hospitalar e risco de óbito até dois anos após alta, reforçando a vantagem da alta hospitalar em ar ambiente (KIM et al., 2017). Com relação aos custos, é sabido que a OLD é menos onerosa em relação à manutenção das internações, porém não a torna livre de dispêndios, com os valores variando de acordo com o tipo de sistema provedor de oxigênio utilizado. Foi demonstrado um custo médio mensal da utilização de concentradores de US\$ 7.392,93 e de cilindros de US\$ 16.630,92 em uma amostra de 165 pacientes tratados na Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Munhoz et al., 2011), valores que impactam no orçamento familiar ou

governamental. Outro ponto a se considerar para viabilização da OLD é que os pais ou cuidadores devem desejar, estar seguros e treinados em relação à sua utilização, sendo capazes de identificar problemas em relação à administração do oxigênio e fornecer condições no domicílio satisfatórias, o que, muitas vezes, são fatores complicadores para determinadas famílias.

Sendo assim, identificar os fatores de risco para OLD permite uma intervenção para que os mesmos sejam evitados e, assim, conseqüentemente a necessidade de OLD. Por outro lado, permite que intervenções possam ser tomadas junto às famílias dos RN que apresentem dificuldade no desmame do oxigênio somado a algum dos fatores de risco, capacitando-as para receber esse bebê em domicílio da melhor maneira possível.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar quais fatores maternos, peri e pós natais e de evolução clínica do RN determinam a necessidade da OLD em bebês diagnosticados com DBP.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar os dados clínicos maternos e da evolução da gestação;
- Identificar as condições de nascimento do RN;
- Identificar dados da evolução clínica do RN;
- relacionar os parâmetros supracitados à indicação ou não de OLD;
- avaliar o impacto da implementação do protocolo de CPAP em sala de parto no desfecho de alta hospitalar com indicação ou não de OLD.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Aspectos éticos

O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras estabelecidas na Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466, de 12 de dezembro de 2012, (BRASIL, 2013), atendendo aos fundamentos éticos e científicos preconizados para pesquisas em seres humanos. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Lavras (CEP/UFLA) e aprovado sob parecer 3.164.878 (ANEXO 1).

4.2 Local de estudo

A pesquisa foi realizada a partir da análise de dados de RN internados na maior maternidade do estado de Minas Gerais e terceira maior do Brasil. O hospital assiste uma população superior a 400 mil pessoas dos Distritos Sanitários Norte e Nordeste, em Belo Horizonte e de até 300 cidades do estado. Instituição filantrópica não governamental de assistência materno-infantil, referência em parto humanizado e parto de alto risco, o hospital conta com o total de 150 leitos, divididos entre obstétricos e neonatais realizando, aproximadamente, 900 partos ao mês, apresentando uma amostra diversificada e representativa para o estudo.

4.3 População em estudo

Bebês displásicos, no momento da sua alta hospitalar.

4.4 Critérios de inclusão

Bebês com diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar internados na maternidade em questão, que receberam alta entre o período de janeiro de 2014 e julho de 2019.

4.5 Critérios de exclusão

Pacientes transferidos para outra instituição ou bebês que evoluíram a óbito durante a internação.

4.6 Coleta de dados

Os dados, descritos em ficha de coleta própria (ANEXO 2), foram coletados a partir da plataforma Vermont Oxford Network (VON), o maior banco de dados de RN prematuros do mundo, da qual, a maternidade onde se desenvolveu a pesquisa é uma das colaboradoras. A rede recebe informações de mais de 1000 UTIN de todo o mundo, com o objetivo de utilizar seus dados para orientar a prática clínica e proporcionar melhor assistência aos bebês e suas famílias.

4.7 Variáveis coletadas

- Dados maternos: uso de corticóide antenatal, presença de corioamnionite, hipertensão arterial materna, realização de pré-natal, tipo de parto e número de gestações;
- Dados de nascimento do RN: IG, peso, sexo, Boletim de Ápgar de primeiro (1°) e quinto (5°) minuto, necessidade de reanimação em sala de parto e presença de má formação;
- Dados da evolução clínica do RN: suporte ventilatório à admissão em UTIN; tempo em VPM; temperatura à admissão; necessidade de terapia com surfactante exógeno; esteroides ou com óxido nítrico (NO); infecção; tratamento com antibiótico; presença de comorbidades como PCA, HPIV, síndrome de aspiração de mecônio (SAM), pneumotórax (PNTX), convulsões, necessidade de cirurgia ou protocolo de hipotermia e dias de internação;
- Situação de vigência do protocolo de CPAP em sala de parto (Anexo 3), de acordo com data de nascimento do RN. Destaca-se que esta variável se refere à instituição do protocolo de CPAP em sala de parto para todo RN de IG \leq 32 semanas ou de peso ao nascimento \leq 1500g, sendo que a IOT pode ter ocorrido nessa população se suas condições de nascimento requisitaram maior suporte ventilatório, assim como, RN maiores de 32 semanas de IG também podem ter recebido CPAP em sala de parto se suas condições de nascimento requisitaram. Por outro lado, antes da instituição do protocolo que ocorreu em 2015, já havia a boa prática e instrução de uso do CPAP em sala de parto, porém, não de forma sistematizada, o que implica que RN nascidos antes desta data também podem ter recebido tal suporte ao nascimento se lhe fosse necessário.

4.8 Análise dos dados

Os dados de caracterização da amostra foram analisados por meio do cálculo de frequência, porcentagens e medidas de tendência central pelo teste de Mann Whitney U após a verificação da distribuição não paramétrica das variáveis ordinais pelo teste de Kolmogorov Smirnov e construção do histograma de frequências.

A análise de associação entre as variáveis independentes e os desfechos foi feita pelo modelo de regressão logística bi e multivariada. As variáveis coletadas foram analisadas através do modelo de regressão logística bivariada e aquelas com significância menor que 0,20 foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada. A análise envolvida para construção do modelo logístico foi do tipo

stepwise backward, uma vez que todas as variáveis selecionadas a partir da análise bivariada foram incluídas de uma só vez na equação e depois retiradas uma a uma, de acordo com o nível de significância, até que os melhores preditores fossem identificados (TABACHNICK; FIDELL, 2013). A análise estatística foi realizada pelo software estatístico IBM SPSS[®], versão 20, considerando um nível de significância de 5% (p-valor). Todos os dados foram tabulados no Excel.

5 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Apesar de consideráveis avanços na assistência aos RNPT, a DBP continua sendo uma importante complicação da prematuridade. Além do risco elevado de óbito, a alta morbidade a curto e longo prazo despertam constante interesse em seu tratamento e prevenção. Na evolução dos pacientes displásicos há casos em que a OLD é indicada, porém ainda não foram elucidados os fatores que diferem estes RN dos que recebem alta em ar ambiente.

No presente estudo, após regressão logística multivariada, a corioamnionite, a má formação fetal, a sepse tardia e a hipertensão materna foram identificadas como fatores de risco para uso de OLD.

Corioamnionite e sepse tardia podem estar relacionadas à maior incidência de OLD pela característica inflamatória dessas patologias, uma vez que já foi demonstrado que a presença de citocinas inflamatórias na corrente sanguínea causa danos ao tecido pulmonar, além de reduzir a resposta ao surfactante exógeno, condicionando o RN à maior necessidade de suporte ventilatório.

A identificação de má formação fetal como fator de risco para OLD, sendo as anomalias do trato gastrointestinal as mais presentes em nossa amostra, pode ser justificada por associação destes tipos de má formações com maior tempo em VPM, interrupção da alimentação enteral e déficit nutricional a longo prazo dessa população.

A hipertensão materna tem sua resolução completa, muitas vezes, pela interrupção da gestação, podendo esta ser de forma precoce. Tal intervenção pode acarretar em complicações associadas ao nascimento prematuro como SDR, VPM prolongada, instalação da DBP e eventual necessidade de OLD. Além disso, há associação do Receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular solúvel (sFLT-1) presente em gestantes portadoras de pré-eclâmpsia ao comprometimento do desenvolvimento normal do pulmão ao longo da infância, justificando a hipertensão materna como fator de risco para OLD.

Além de contribuir para o entendimento das condições associadas à indicação de OLD em casos de DBP, os resultados obtidos permitem que intervenções precoces sejam propostas junto às equipes de saúde envolvidas, a fim de evitar o aparecimento de alguma desses fatores de risco. Dentre as medidas preventivas, devem ser incentivados programas e políticas de controle de infecção durante a gestação ou pós nascimento, como por exemplo: educação em saúde, campanhas de imunização, controle de vetores de doenças infecto-parasitárias, saneamento,

rastreamento de infecções sexualmente transmitidas, orientações a fim de evitar complicações advindas do uso de substâncias teratogênicas e drogas lícitas ou ilícitas. Somam-se orientações e incentivos à realização de uma dieta alimentar balanceada, com atenção ao consumo de sal e bebida alcoólica e a prática de exercícios físicos para evitar os distúrbios hipertensivos da gravidez.

Além de atuar na prevenção dos fatores de risco, os resultados obtidos permitem intervenção antecipada junto aos familiares, para que se preparem de forma psicológica e educacional e promovam adaptações na estrutura de suas residências a fim de receber os bebês com necessidade de OLD.

A instituição do protocolo de CPAP em sala de parto foi identificada como ação protetora contra OLD, encorajando essa ação e reforçando mais um benefício dessa intervenção. Vale ressaltar que o resultado obtido reflete a vigência ou não do protocolo de assistência precoce em sala de parto com a instituição de CPAP em RN < 32 semanas IG ou de peso menor que 1500g, sendo que crianças nascidas antes da adoção do protocolo podem eventualmente ter recebido CPAP em sala de parto se sua condição de nascimento solicitasse, assim como, RN nascidos após a instalação do protocolo podem ter recebido outro suporte ventilatório em sala de parto, por exemplo, intubação orotraqueal, se sua condição de nascimento demandasse maior suporte. Dessa forma, tal resultado deve ser interpretado com cuidado, uma vez que não indica a real utilização do CPAP precoce, mas sim uma tendência geral de que após a instalação do protocolo essa terapia foi mais utilizada.

REFERÊNCIAS

- ALEXIOU, S.; PANITCH, H. Physiology of non-invasive respiratory support. **Semin Fetal Neonatal Med.** V. 21, n. 3, p. 174-80, 2016.
- BALFOUR-LYNN, I. Domiciliary Oxygen for Children. **Pediatr. Clinic.** V. 56, n. 1, p. 275–296, 2009b.
- BALFOUR-LYNN, I. et al. BTS Guidelines for home oxygen in children. **Thorax.** V. 64, p. ii2-ii26, 2009a.
- BALFOUR-LYNN, I.; PRIMHAK, R.; SHAW, B. Home oxygen for children: Who, how and when? **Thorax.** V. 60, n. 1, p. 76–81, 2005.
- BHANDARI, A.; BHANDARI, V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics.** V. 123, n.6, p. 1562-73, 2009.
- BHANDARI, V. Molecular mechanisms of hyperoxia-induced acute lung injury. **Front Biosci.** V. 13, p. 6653-6661, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 26 Nov 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>> Acesso em: 14 Jan 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvMG.def>>. Acesso em: 15 Nov 2019.
- CHOI, Y., *et al.* Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study. **J Pediatr.** V. 194, p. 34-39, 2018.
- CUNHA, G.; FILHO, F.; RIBEIRO, J. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. **J Pediatr.** V. 79, n.6, p. 550-556, 2003.
- DAVIDSON, L.; BERKELHAMER, S. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. **J Clin Med.** V. 6, n. 1, p. 2-20, 2017.
- DE CARVALHO, M.; GOMES, M. Mortality of very low birth weight preterm infants in Brazil: reality and challenges. **J Pediatr (Rio J).** V. 81, n. 1, p. 111-8, 2005.
- DOYLE, L.; ANDERSON, P. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.** V. 14, n. 6, p. 391–395, 2009.

DRUMMOND, D.; *et al.* Educational and health outcomes associated with bronchopulmonary dysplasia in 15-year-olds born preterm. **Journal ListPLOS One**. V.14, n. 9, p. 1-11, 2019.

FISCHER, H.; BÜHRER, C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. **Pediatrics**. V. 132, n. 5, p. e1351-60, 2013.

FLANNERY, D. *et al.* Continuous Positive Airway Pressure versus Mechanical Ventilation on the First Day of Life in Very Low-Birth-Weight Infants. **Am J Perinatol**. V. 33, n. 10, p. 939–944, 2016.

FREITAS, B.; *et al.* Prevalência e fatores associados à displasia broncopulmonar em hospital de referência para microrregião de Minas Gerais. **Rev Bras Ter Intensiva**, V.24, n.2, p. 179-183, 2012.

GOLDENBERG, R.L.; *et al.* Epidemiology and causes of preterm birth. **Lancet**. V. 371, n. 9606, p. 75-84, 2008.

GREGORY, G. *et al.* Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. **N Engl J Med**. V. 284, n. 24, p. 1333-40, 1971.

HADCHOUEL, A.; *et al.* Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia. **Am J Respir Crit Care Med**. V. 184, n. 10, p. 1164-70, 2011.

HARRISON, M.S.; GOLDENBERG, R.L. Global burden of prematurity. **Semin Fetal Neonatal Med**. V. 21, n. 2, p. 74-79, 2015.

JAVAID, A.; MORRIS, I. Bronchopulmonary dysplasia. **Paed Child Health**. V. 28, n. 1, p. 1-6, 2017.

JAVAID, A.; MORRIS, I. Bronchopulmonary dysplasia. **Paed Child Health**. V. 28, n. 1, p. 22–27, 2018.

JENSEN, E. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Summary of Evidence-Based Strategies. **NeoReviews**. V. 20, n. 4, p. 189 -201, 2019.

JENSEN, E.A.; SCHMIDT, B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**. V. 100, n.3, p. 145-57, 2014.

JOBE A. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. **Am J Perinatol**. V. 33, n. 11, p.1076-8, 2016.

JOBE, A.; BANCALARI, E. NICHD / NHLBI / ORD Workshop Summary. **Am. J. Respir. Crit. Care Med**. V. 163, p. 1723 – 1729, 2001.

KATTWINKEL, J. et al. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. **J Perinatol**. V. 24, n. 6, p. 360-2004.

KELLY, M.; GRIFFITH, P. The Influence of preterm birth beyond infancy: Umbrella review of outcomes of adolescents and adults born preterm. **J Am Assoc Nurse Pract**. Ahead of Print 2019.

KHETAN, R.; *et al.* Bronchopulmonary dysplasia within and beyond the neonatal unit. **Adv Neonat Care**, V. 16, n. 1, p. 17–25, 2016.

KIM, J.S., *et al.* Comparison of Follow-up Courses after Discharge from Neonatal Intensive Care Unit between Very Low Birth Weight Infants with and without Home Oxygen. **J Korean Med Sci**. V. 31, n.8, p.1295-1303, 2017.

LANDRY, J.; *et al.* Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. **Can. Resp. J**. V. 18, n. 5, p. 265–70, 2011.

LANSKY, S.; *et al.* Birth in Brazil survey: neonatal mortality profile, and maternal and child care. **Cad. de Saúde Pública**. V. 30, p. S1–S2, 2014.

LEE J, YOUN Y, CHANG Y. Short-term and long-term outcomes of very-low-birth-weight infants in Korea: Korean Neonatal Network update in 2019. **Clin Exp Pediatr**. Published online February 5, 2020.

LIU, L.; *et al.* Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. **Lancet**. V. 388, p. 3027-37, 2016.

MATTHEWS T, MACDORMAN M, THOMA M. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. **Natl Vital Stat Rep**. V. 64, n. 9, p.1-30, 2013.

MICHAEL Z, *et al.* Bronchopulmonary Dysplasia: An Update of Current Pharmacologic Therapies and New Approaches. **Clin Med Insights Pediatr**. V. 12, p. 1-12, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Síntese de Evidências para Políticas de Saúde : mortalidade perinatal. Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

MONTE, L.; *et al.* Displasia broncopulmonar. **J. Pediatr**. V.81, n.2, p.99-110, 2005.

MUNHOZ, A.S.; *et al.* Long-term home oxygen therapy in children and adolescents: analysis of clinical use and costs of a home care program. **J Pediatr (Rio J)**. V. 87, n.1, p.13-18, 2011.

MWANIKI, M.K; *et al.* Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. **Lancet**. V. 379, n. 9814, p. 445-52, 2012.

NEUMANN, R.; UNGERN-STERNBERG, B. The neonatal lung – physiology and ventilation. **Paediatr Anaesth**. V. 24, n. 1, p. 10-21, 2014.

NIEDERMAIER, S.; HILGENDORFF, A. Bronchopulmonary dysplasia - an overview about pathophysiologic concepts. **Mol. Cell. Pediatr**. V. 2, n. 1, p. 1-7, 2015.

NIEVAS, F.; CHERNICK, V. Bronchopulmonary Dysplasia.(Chronic Lung Disease of Infancy). **Clin. Pediatr**. V. 41, p. 77-85, 2002.

NORTHWAY, W. *et al.* Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. **New Engl J Med**. V. 276, n.7. p. 359-368, 1967.

PAREDES, M.; *et al.* Fundamentos de la oxigenoterapia en situaciones agudas y crónicas: indicaciones, métodos, controles y seguimiento. **An Pediatr**. V. 71, n. 2, p. 161–174, 2009.

PLATT, M.J. Outcomes in preterm infants. **Public Health**. V. 128, n. 5, p.399-403, 2014.

RAJU, T.N. Epidemiology of late preterm (near-term) births. **Clin Perinatol**. V. 33, n.4, p. 751-63, 2006.

SANCHEZ-SOLIS, M.; *et al.* Lung function gain in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Pulm**, V. 51, n. 9, p. 936–942, 2016.

SHAHZAD T, RADAJEWSKI S, CHAO C, *et al.* Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. **Mol Cell Pediatr**. V. 3, n. 1, p. 1-8, 2016.

Sociedade Brasileira de Tisiologia. Oxigenoterapia domiciliar prolongada. **J Pneumol**. V. 26, n. 6, p. 341-350, 2000.

SOLL R, ÖZEK E. Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 1997, Issue 4. Art. n. CD000511.

STOCKS, J.; *et al.* Early lung development: Lifelong effect on respiratory health and disease. **Lancet Respir Med**. V. 1, n. 9, p. 728–742, 2013.

STOLL, B.; *et al.* Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, V. 126, n. 3, p. 443–456, 2010.

SWEET, D. *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. **Neonatology**. V. 115, n. 4, p. 432-450, 2019.

TABACHNICK, B.; FIDELL, L. Using Multivariate Statistics.6.ed. New Jersey: Pearson Education, Inc. 2013.

TOMHAS, A.; HAHAN, J.; LINGAPPAN, K. Noninvasive ventilation strategies: which to choose? **J Perinatol**. V. 38, n. 5, p. 447-450, 2017.

TORCHIN, H.; ANCEL, P.Y.; Epidemiology and risk factors of preterm birth.**J Gynecol Obstet Biol Reprod**. V. 45, n. 10, p.1213-1230, 2016.

TRELOAR, S. *et al.* Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. **Twin Res**. V. 3, n.2, p. 80-2, 2000.

VERDER, H.; *et al.* Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. **Ugeskr Laeger**. V. 154, n.31, p. 2136-9, 1992.

VICTORIN, L. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease--a pilot study. **Biol Neonate**. V. 58, n.3, p. 121-6, 1990.

WEYDIG, H.; AIL, N.; KAKKILAYA, V. Noninvasive Ventilation in the Delivery Room for the Preterm Infant. **Neoreviews**. V. 20, n. 9, p. e489-e499, 2019.

WHO - World Health Organization.Expert Group on prematurity.Technical Report Series, n. 27, 1950.

WHO - World Health Organization.Levels and trends in child mortality.Report 2015.

WONG, P. *et al.* Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. **European Respiratory Journal**. V. 32, n. 2, p. 321-328, 2008.

SEGUNDA PARTE - ARTIGO**CORIOAMNIONITE, MÁ FORMAÇÃO FETAL, HIPERTENSÃO MATERNA E SEPSE TARDIA COMO FATORES DE RISCO PARA OXIGENOTERAPIA DE LONGA DURAÇÃO (OLD) EM RECÉM-NASCIDOS COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR****Running title: Oxigenoterapia domiciliar em displásicos**

Mirella Magalhães Elias Alvarenga¹; Júlio Silvio de Sousa Bueno²; Miriam Monteiro de Castro Graciano³; Camila Souza de Oliveira Guimarães³

¹Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil

²Departamento de Estatística, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil

³Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil

*Versão preliminar a ser submetida ao periódico *Paediatric and Perinatal Epidemiology*

RESUMO

Introdução: A displasia broncopulmonar (DBP) é a complicação encontrada mais frequentemente em prematuros e pode resultar em alta hospitalar com necessidade de oxigenoterapia de longa duração (OLD). Ainda que a OLD seja uma opção terapêutica interessante em alguns casos, a alta hospitalar em ar ambiente é mais vantajosa do ponto de vista clínico, orçamentário e de manejo para a família.

Objetivos: Identificar, dentre as condições de saúde materna, peri e pós natais de recém-nascidos displásicos, os fatores de risco para alta hospitalar com necessidade de OLD.

Métodos: Em uma coorte retrospectiva, bebês displásicos internados em uma maternidade referência do estado de Minas Gerais entre Janeiro/2014 e Julho/2019, tiveram seu histórico de gestação, nascimento e internação coletados a partir do banco de dados Vermont Oxford Network (VON). Os riscos relativos para cada variável foram calculados a partir de um modelo de regressão logística multivariada.

Resultados: Dos 665 bebês que preencheram os critérios de inclusão, 6,51% receberam alta em OLD. Os fatores de risco encontrados para OLD foram: corioamnionite RR 5.24 (IC 95% 1.42, 19.34), má formação fetal RR 3.49 (IC 95% 1.30, 9.37), sepse tardia RR 3.31 (IC 95% 1.57, 6.98) e hipertensão materna RR 2.26 (IC 95% 1.06, 4.84). A instituição do protocolo de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) em sala de parto foi ação protetora para OLD RR 0.23 (IC 95% 0.00, 0.39).

Conclusão: Das condições de saúde identificadas como fatores de risco para OLD, destacam-se os componentes passíveis de intervenção, encorajando ações de promoção e proteção à saúde durante a gestação e após o nascimento. A introdução de um protocolo para utilização do CPAP em sala de parto foi identificado como ação protetora para OLD, devendo ser incentivado em todas as instituições que prestam serviço à população neonatal.

PALAVRAS-CHAVE: prematuridade, doença pulmonar crônica da prematuridade, oxigenoterapia domiciliar, CPAP em sala de parto

1 INTRODUÇÃO

O avanço na assistência e no cuidado aos recém-nascidos (RN) tem aumentado a sobrevivência dessa população, incluindo os prematuros de menor peso e idade gestacional (IG).¹ A sobrevivência destes RN, entretanto, está associada a comorbidades em curto e longo prazo, tornando a prematuridade um problema de saúde mundial.

A Displasia Broncopulmonar (DBP) é uma grave e comum complicação da prematuridade,² sendo definida, pelo critério clínico, como a necessidade de oxigênio acima de 21% por período igual ou superior a 28 dias de vida ou além da 36ª semana de idade gestacional corrigida (IGC).³ Ela é o principal fator para indicação de oxigenoterapia de longa duração (OLD) em crianças,⁴ representando a causa de um terço das prescrições de OLD à alta.⁵

A OLD consiste na suplementação de oxigênio em concentração maior do que a encontrada em ar ambiente (21%) e é indicada aos bebês displásicos que preenchem todos os critérios para alta hospitalar, mas que não são capazes de manter a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) maior que 93% em respiração em ar ambiente.^{4,6} Trata-se de uma alternativa terapêutica a fim de evitar complicações advindas da internação prolongada como as infecções nosocomiais e comprometimento de desenvolvimento neuropsicosocial, além de minimizar os gastos com a hospitalização.⁷

Mesmo com os benefícios da OLD, a alta hospitalar em ar ambiente é mais vantajosa do ponto de vista clínico, orçamentário e de melhor manejo para família. A OLD está relacionada com maior número consultas clínicas pediátricas e atendimentos de emergência relacionados a problemas respiratórios, além de maior taxa de readmissão hospitalar e risco de óbito até dois (2) anos após alta.⁸ Com relação aos custos, os valores variam de acordo com o tipo de sistema provedor de O₂ utilizado e impactam no orçamento familiar ou governamental. Outro ponto a se considerar para viabilização da OLD é que os pais/cuidadores devem estar seguros e treinados em relação à OLD, sendo capazes de identificar problemas em relação à administração do O₂ e fornecer condições satisfatórias do domicílio, o que, muitas vezes, são fatores complicadores. Além disso, deve-se estruturar uma equipe de acompanhamento e seguimento na atenção desta criança em domicílio.⁹

Sendo assim, conhecer os fatores de risco para OLD é de suma importância para que a identificação precoce guie condutas assistenciais que permitam alcançar o objetivo de alta em respiração em ar ambiente. A identificação dos fatores de risco para OLD precocemente também possibilitaria uma atuação antecipada junto aos familiares para receber esse RN, seja com abordagens psicossociais, educacionais, adaptações domiciliares, organização financeira, operacional, assim como organizar o acompanhamento destas crianças em domicílio, dentre outras ações. Por conseguinte, o objetivo deste estudo foi identificar entre a população displásica quais fatores maternos, peri e pós natais e de evolução clínica do RN se associam a necessidade da OLD.

2 MÉTODOS

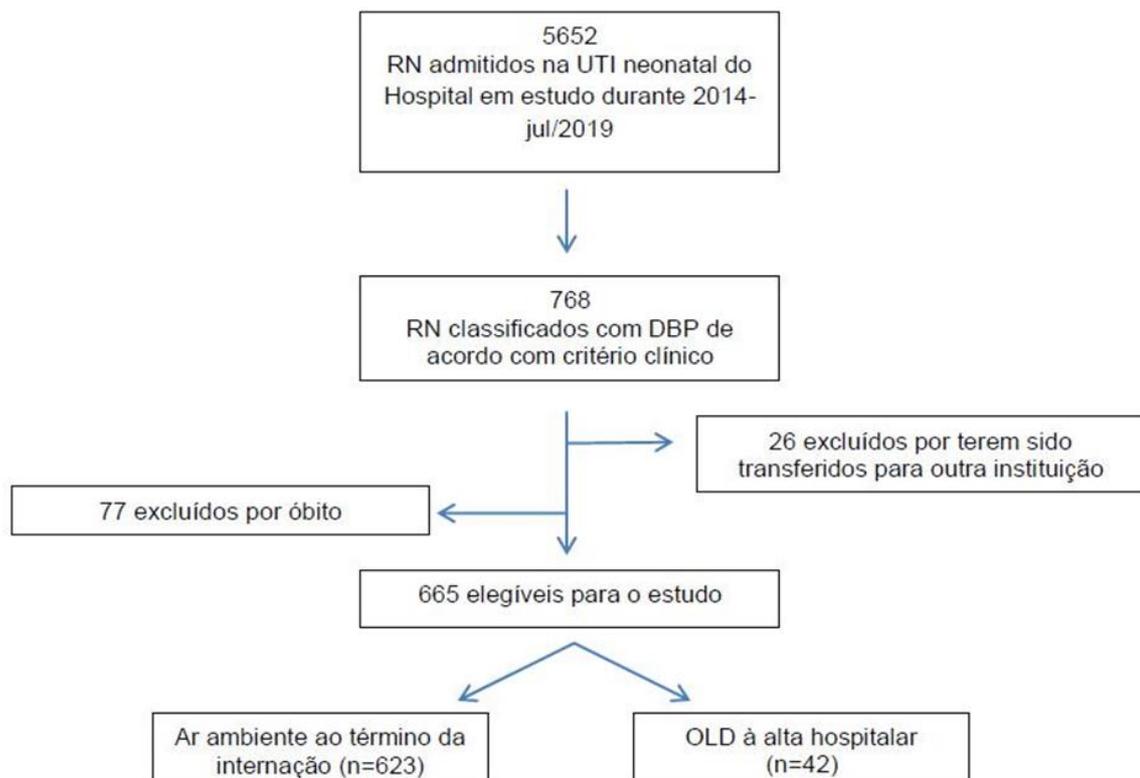
2.1 Fonte de dados e população em estudo

Coorte retrospectiva, realizada a partir da análise de dados de RN internados em uma das três maiores maternidades do Brasil, referência em parto humanizado e parto de alto risco, e que realiza aproximadamente 900 partos ao mês. Os dados foram acessados pela plataforma *Nightingale*, do banco de dados da Vermont Oxford Network (VON). Esta rede de banco de dados recebe informações de mais de 1000 Unidades de Terapia Intensiva (UTIN) de todo o mundo.

A aprovação ética foi obtida pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Lavras (CEP/UFLA) sob o parecer 3.164.878.

Dos 5652 RN admitidos na UTIN do hospital no período entre janeiro de 2014 e julho de 2019, 768 foram clinicamente diagnosticados com DBP. Foram excluídos os pacientes transferidos para outra instituição (n=26) ou que evoluíram a óbito (n=77), chegando a um total de 665 RN elegíveis para o estudo (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma representativo da amostra.



Fonte: Do Autor

2.2 Exposições

As variáveis analisadas foram: uso de corticóide antenatal, presença de corioamnionite, hipertensão arterial materna, realização de pré-natal, número de gestações, tipo de parto, IG e peso ao nascimento, sexo, Boletim de Ápgar de primeiro (1°) e quinto (5°) minuto, necessidade de reanimação em sala de parto, presença de malformação, suporte ventilatório à admissão em UTIN; tempo em ventilação pulmonar mecânica (VPM); temperatura à admissão; necessidade de terapia com surfactante exógeno; esteróides ou com óxido nítrico (NO); infecção; tratamento com antibiótico; presença de comorbidades como persistência do canal arterial (PCA), hemorragia peri-intra ventricular (HPIV), síndrome de aspiração de mecônio (SAM), pneumotórax (PNTX), convulsões, necessidade de cirurgia ou protocolo de hipotermia, dias de internação e vigência do protocolo de Pressão Positiva Contínua em Vias Aéreas (CPAP) em sala de parto de acordo com data de nascimento do RN.

2.3 Desfechos

O desfecho analisado foi a necessidade de uso de OLD no momento da alta hospitalar em bebês portadores de DBP de acordo com o critério clínico. Dos 665 bebês displásicos elegíveis, 623 receberam alta em ar ambiente e 42 com OLD.

2.4 Análise estatística

Os dados de caracterização da amostra foram analisados por meio do cálculo de frequência, porcentagens e medidas de tendência central pelo teste de Mann Whitney U após a verificação da distribuição não paramétrica das variáveis ordinais pelo teste de Kolmogorov Smirnov e construção do histograma de frequências.

Análise de associação entre as variáveis independentes e os desfechos foi feita pelo modelo de regressão logística bi e multivariada. As variáveis coletadas foram analisadas por meio do modelo de regressão logística bivariada e aquelas com significância menor que 0,20 foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada do tipo *stepwise backward*. A análise estatística foi realizada pelo software estatístico IBM SPSS[®], versão 20, considerando um nível de significância de 5% (p-valor).

3 RESULTADOS

Dos 665 RN incluídos no estudo, 42 (6,31%) receberam alta hospitalar com necessidade de OLD e 623 (93,69%) em ar ambiente. Dentre aqueles que receberam alta hospitalar em ar ambiente, 145 (21,80%) bebês nasceram antes da instituição do protocolo de CPAP precoce e 478 (78,20%) após a sua implantação. Dos que necessitaram de OLD no momento da alta, 1 (0,15%) dos bebês nasceu antes da instituição do protocolo de CPAP precoce e 41 (6,16%) após a sua implementação (Figura 1).

A tabela 1 apresenta as frequências de distribuição das variáveis categóricas e escalares de acordo com as condições maternas, de nascimento e de evolução do RN durante a internação.

Os dados de categorização e distribuição da amostra quanto as variáveis contínuas de acordo com o a necessidade de oxigênio no momento da alta hospitalar estão representados na tabela 2.

Tabela 1. Frequência de distribuição das variáveis categóricas e escalares de acordo com as condições maternas, de nascimento e de evolução do RN durante a internação.

| Condições maternas | | Condições de nascimento | | Condições de evolução do RN na internação | |
|-----------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|---|-----------------|
| Variável | n (%) | Variável | n(%) | Variável | n(%) |
| Pré natal | | Parto prematuro | | Surfactante | |
| SIM | 634 (95,19%) | SIM | 651 (97,89%) | SIM | 343 (51,57%) |
| Corticóide antenatal | | Tipo de parto | | Tratamento com esteroides | |
| SIM | 415 (62,40%) | NORMAL | 322 (48,42%) | SIM | 144 (21,65%) |
| Hipertensão materna | | Múltiplos | | Tratamento com NO | |
| SIM | 155 (23,30%) | SIM | 96 (14,43%) | SIM | 27 (4,00%) |
| Corioaminionite | | Sexo | | Sepse precoce | |
| SIM | 24 (3,60%) | FEMININO | 274 (41,20%) | SIM | 35 (5,26%) |
| | | Má formação | | Sepse Tardia | |
| | | SIM | 50 (7,51%) | SIM | 170 (25,56%) |
| | | Ápgar 1° minuto | | Sepse fúngica | |
| | | ≤ 3 | 102 (15,33%) | SIM | 41 (6,16%) |
| | | > 4 | 563 (84,66%) | Antibioticoterapia | |
| | | Ápgar 5° minuto | | SIM | 233 (35,03%) |
| | | ≤ 3 | 14 (2,10%) | Pneumotórax | |
| | | >4 | 646 (91,14%) | SIM | 18 (2,70%) |
| | | Reanimação em sala de parto | | PCA | |
| | | | | SIM | 299 (44,96%) |
| | | Nenhuma | 136 (20,45%) | HPIV | |
| | | | | 0 | 410 (40,38%) |
| | | | | 1 | 35 (5,26%) |

| | | | |
|---|-----------------|---------------------------------------|-----------------|
| O ₂ | 28 (4,21%) | 2 | 24 (3,60%) |
| VPP | 64 (9,62%) | 3 | 20 (3,00%) |
| CPAP | 144 (21,65%) | 4 | 7 (1,05%) |
| IOT | 271 (40,75%) | Não realizou USTF | 169 (25,41%) |
| + massagem cardíaca | 16 (2,40%) | NEC SIM | 47 (7,06%) |
| + droga vasoativa | 8 (1,20%) | SAM SIM | 2 (0,30%) |
| Nascimento na vigência do protocolo de CPAP em sala de parto | | Protocolo de hipotermia SIM | 9 (1,35%) |
| SIM | 519 (78,04%) | | 29 (4,36%) |
| | | Convulsões SIM | |
| | | Cirurgias SIM | 95 (14,28%) |
| | | Protocolo de hipotermia SIM | 9 (1,35%) |

Fonte: Do Autor.

RN: recém-nascido; AA: ar ambiente; OLD: Oxigenoterapia de longa duração; O₂: oxigênio ; VPP: ventilação com pressão positiva; CPAP: pressão positiva contínua das vias aéreas, IOT: intubação orotraqueal; NO: óxido nítrico; PCA: persistência do canal arterial; HPIV: hemorragia peri intraventricular; USTF: ultrassom transfontanelar; NEC: enterocolite necrosante; SAM: síndrome de aspiração de mecônio

A IG (AAA: 31,21±4,01 x AOLD: 29,98 ± 3,97) e o peso ao nascimento (AAA: 1547,82 ± 784,16 x AOLD: 1154,19 ± 753,65) foram significativamente maiores no AAA, enquanto o AOLD foi submetido a mais tempo em VPM (AAA: 13,90 ± 19,79 x AOLD: 43,74 ± 57,59) e maior período de internação (AAA: 60,22 ± 45,88 x AOLD: 118,61 ± 71,28). A temperatura de admissão não apresentou diferença entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Categorização da amostra e comparação entre grupos quanto as variáveis contínuas

| Variável | AAA Média ± DP mediana [IIQ] | AOLD Média ± DP mediana [IIQ] | Valor de p * |
|------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Idade gestacional (semanas) | 31,21 ± 4,01 30 [28-36] | 29,98 ± 3,97 27,85 [26,21-30,25] | 0,008 |
| Peso ao nascimento (gramas) | 1547,82 ± 784,16 1235 [940-2200] | 1154,19 ± 753,65 905 [740-1139,25] | < 0,000 |
| Temperatura da admissão (°C) | 36,13 ± 1,60 36,05 [36-37] | 36,03 ± 0,97 36,05 [35-36,9] | 0,251 |
| Período em VPM (dias) | 13,90 ± 19,79 6 [0,0-20] | 43,74 ± 57,69 27 [1,075-53-25] | 0,001 |
| Período de internação (dias) | 60,22 ± 45,88 58[22-78] | 118,61 ± 71,28 92,5 [77-135,75] | < 0,000 |

Fonte: Do Autor.

AAA: Alta em ar ambiente; AOLD: alta em oxigênio domiciliar; VPM: ventilação pulmonar mecânica. Dp: Desvio padrão. IQQ: Intervalo inter-quartil. *Teste de Mann Whitney U

A partir da análise bivariada, os fatores de risco encontrados para OLD foram corioamnionite (RR 2.81, 95% IC 1.09, 7.24), hipertensão materna (RR 1.58, 95% IC 0.85, 2.94), má formação fetal (RR 2.46, 95% IC 1.15, 5.25), sepse tardia (RR 4.73, 95% IC 2.60, 8.60), utilização de corticoide antenatal (RR 1.69, 95% IC 0.86, 3.31) e surfactante exógeno (RR 1.37, 95% IC 0.75, 2.50), tratamento com esteroides (RR 2.72, 95% IC 1.51, 4.85), óxido nítrico (RR 2.48, 95% IC 0.95, 6.46) ou antibiótico (RR 3.70, 95% IC 1.99, 6.90), PCA (RR 3.06, 95% IC 1.59, 5.87) e cirurgias (RR 2.40, 95% IC 1.27, 4.52). Como ação protetora para OLD foram identificados o nascimento após instituição do protocolo de CPAP em sala de parto (RR 0.87, 95% IC 0.12, 0.62), ser do sexo feminino (RR 0.71, 95% IC 0.38, 1.33), gestação múltipla (RR 0.63, 95% IC 0.23, 1.72), realização de pré-natal (RR 0.92, 95% IC 0.80, 1.06), nascimento por parto normal (RR 0.97, 95% IC 0.94, 1.01), mais dias em VPM (RR

0.99, 95% IC 0.12, 0.62) e maior duração da internação (RR 0.99, 95% IC 0.97, 1.00) (Tabela 3).

Após ajuste por meio da regressão logística multivariada, os fatores de risco para OLD foram corioamnionite (RR 5.24, IC 95% 1.42, 19.34), má formação fetal (RR 3.49, IC 95% 1.30, 9.37), sepse tardia (RR 3.31, IC 95% 1.57, 6.98) e hipertensão materna (RR 2.26, IC 95% 1.06, 4.84). O nascimento após início da vigência do protocolo de CPAP em sala de parto (RR 0.23, IC 95% 0.00, 0.39), maior tempo de permanência em VPM (RR 0.98, 95% IC 0.00, 0.39) e maior duração da internação (RR 0.99, 95% IC 0.98, 1.00) atuaram como fatores protetores à OLD (Tabela 3).

Tabela 3. Análise Bi e Multivariada para risco de alta em oxigenoterapia de longa duração

| Variável | Análise Bivariada | | | Análise Multivariada | | |
|--|-------------------|-------------|---------|----------------------|--------------|---------|
| | RR | IC | P-valor | RRad | IC | P-valor |
| Nascimento após vigência do protocolo de CPAP em sala de parto | 0,08 | 0,01 - 0,62 | < 0,000 | 0,23 | 0,00 - 0,39 | 0,009 |
| Dias em ventilação mecânica | 0,99 | 0,97 - 1,00 | 0,174 | 0,98 | 0,97 - 0,99 | 0,041 |
| Dias de internação | 0,99 | 0,98 - 0,99 | 0,004 | 0,99 | 0,98 - 1,00 | 0,048 |
| Hipertensão materna | 1,58 | 0,85 - 2,94 | 0,049 | 2,26 | 1,06 - 4,84 | 0,034 |
| Sepse tardia | 4,73 | 2,60 - 8,60 | < 0,000 | 3,31 | 1,57 - 6,98 | 0,002 |
| Má formação | 2,46 | 1,15 - 5,25 | 0,021 | 3,49 | 1,30 - 9,37 | 0,013 |
| Corioamnionite | 2,81 | 1,09 - 7,24 | 0,044 | 5,24 | 1,42 - 19,34 | 0,013 |
| Pré natal | 0,92 | 0,80 - 1,06 | 0,079 | | | |
| Corticóide antenatal | 1,69 | 0,86 - 3,31 | 0,039 | | | |
| Via de parto | | | | | | |
| NORMAL | 0,97 | 0,94 - 1,01 | 0,073 | | | |
| Sexo | | | | | | |
| FEMININO | 0,71 | 0,38 - 1,33 | 0,074 | | | |
| Múltiplos | 0,63 | 0,23 - 1,72 | 0,132 | | | |
| Surfactante | 1,37 | 0,75 - 2,50 | 0,074 | | | |
| Tratamento com esteroides | 2,71 | 1,51 - 4,85 | 0,001 | | | |
| Tratamento com óxido nítrico | 2,48 | 0,95 - 6,46 | 0,061 | | | |
| Antibioticoterapia | 3,70 | 1,99 - 6,90 | < 0,000 | | | |
| Persistência do canal arterial | 3,06 | 1,59 - 5,87 | < 0,000 | | | |
| Cirurgias | 2,40 | 1,27 - 4,52 | 0,007 | | | |

Fonte: Do Autor.

RR: Risco relativo; IC: intervalo de confiança de 95%; P – valor; RRad: risco relativo ajustado. Para as variáveis dicotomizadas em “Sim e Não”, assume-se a presença da condição. Para as variáveis ordinais assume-se ordem crescente.

4 COMENTÁRIOS

4.1 Principais achados

Nesta coorte retrospectiva, RN displásicos com histórico de corioamnionite, má formação fetal, sepse tardia e hipertensão materna apresentaram maior risco de alta hospitalar com necessidade de OLD. A instituição do protocolo de CPAP em sala de parto apresentou-se como forte fator de proteção para OLD, assim como a permanência por mais dias em VPM e maior duração da internação, sendo essas duas últimas identificadas com uma associação fraca ao desfecho.

4.2 Pontos fortes do estudo

O presente estudo foi o primeiro a avaliar os fatores de risco para OLD na realidade Brasileira. Ainda que a análise não tenha se estendido para as demais áreas geográficas do país, a amostra foi representativa, uma vez que a coleta de dados foi realizada em uma maternidade referência para parto de alto risco em âmbito nacional.

Nosso estudo foi o primeiro a abordar RN de todas as IG e a explorar determinadas variáveis, dentre elas a presença de corioamnionite, hipertensão arterial materna, realização de pré natal, número de gestações, sexo, Boletim de ápgar no 1° e 5° minuto, temperatura à admissão, ocorrência de sepse e seu tratamento com antibióticos, presença de comorbidades como PCA, HPIV, SAM, PNTX, ocorrência de convulsões ou necessidade de cirurgia ou protocolo de hipotermia. Nosso estudo avaliou, também, o impacto de uma prática institucional com a implementação do protocolo de CPAP sem sala de parto no desfecho da alta hospitalar.

Dentre os resultados originais encontramos associação da OLD com a ocorrência de corioamnionite, hipertensão materna e sepse tardia e a instituição do protocolo de CPAP sem ala de parto como ação protetora para OLD. Além desses resultados, a presença de má formação fetal também se apresentou como fator de risco para OLD, o que já havia sido apontado na literatura. Tais resultados permitem que intervenções precoces possam ser propostas a fim de evitar o aparecimento das condições de saúde associadas à OLD.

Além de atuar na prevenção dos fatores de risco, os resultados obtidos permitem intervenção antecipada junto aos familiares a fim de que se preparem de forma psicológica, educacional e estrutural de suas residências para receber os bebês com necessidade de OLD, a partir da dificuldade de retirada do oxigênio suplementar ainda na internação quando associada a um dos fatores de risco identificados.

5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como a coleta de dados foi realizada a partir de dados secundários as variáveis analisadas ficaram restritas àquelas contidas na plataforma *Nigthingale* do banco de dados Vermont Orford Network (VON), excluindo, por exemplo, as variáveis sócio-econômicas da análise, que nos trariam importantes reflexões sobre o desfecho da OLD na população brasileira.

A análise da implantação do protocolo de CPAP em sala de parto não reflete diretamente a real utilização de tal suporte ventilatório já que foi baseada a partir da situação de vigência do protocolo de acordo com a data de sua instalação. Bebês nascidos antes da instituição do protocolo podem, eventualmente ter recebido CPAP em sala de parto, da mesma forma que nascidos após a implantação do protocolo podem ter recebido outro suporte ventilatório, por exemplo, ventilação mecânica invasiva de acordo com avaliação médica do estado de nascimento do bebê, podendo representar um viés na interpretação do resultado.

6 INTERPRETAÇÃO

A presença de corioamnionite, sepse tardia, má formação fetal e hipertensão materna foram as variáveis identificadas como fatores de risco para OLD em nossa amostra.

Visto que a DBP é o principal fator para indicação de OLD em crianças,⁴ com aproximadamente um terço dos displásicos necessitando de OLD à alta,⁵ fatores que predisponham à lesão pulmonar acentuada, associada à DBP, conseqüentemente aumentam as chances de OLD.

A corioamnionite é uma importante causa de parto prematuro e tem sido associada à ocorrência de DBP.^{10,11} Caracterizada por infecção ou inflamação das membranas fetais, líquido amniótico e placenta pode ser diagnosticada clinicamente por sintomas muitas vezes inespecíficos como febre, sudorese, sensibilidade uterina, taquicardia materna ou fetal, leucocitose materna e secreção vaginal com odor fétido.¹² A origem de tal inflamação ocorre pela entrada de microrganismos patogênicos nas membranas fetais e placenta, que se dá por diferentes formas, podendo ocorrer pelo trato genitourinário, de forma iatrogênica, por migração de micro-organismos da corrente sanguínea materna que atravessam a placenta e, por último, pelos tubos de falópio,¹⁰ com seu diagnóstico sendo confirmado pela análise histopatológica da placenta, por meio da infiltração de neutrófilos no tecido.¹³

Frente a esse processo, relata-se ativação do sistema imune fetal e aumento das concentrações sanguíneas de citocinas pró-inflamatórias, dentre elas a interleucina 6 (IL-6). Alterações nas vias de sinalização celular, como a dos receptores *toll-like2* e 4 (TLR2 eTLR4), dos fatores de crescimento como TGF- β (Fator de crescimento transformante β) e CTGF (Fator de crescimento do tecido conjuntivo) e das proteínas estruturais e mesenquimais como a proteína morfogenética óssea-4, culminam em remodelamento vascular e simplificação alveolar, resultando em um fenótipo histológico pulmonar semelhante ao que ocorre na DBP.¹⁴

Além do aumento da expressão pulmonar de citocinas pró-inflamatórias e influxo de neutrófilos, a corioamnionite histológica tem sido associada à maior taxa de apoptose das células epiteliais nas vias aéreas¹⁵ promovendo lesões pulmonares em longo prazo. Este perfil inflamatório pré-natal associado a uma resposta inflamatória fetal sistêmica reduz a resposta ao surfactante exógeno em lactentes com Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR),¹⁶ levando à necessidade de VPM mais agressiva e duradora,¹⁷ assim como suplementação de oxigênio por mais tempo,¹⁷ o que pode explicar a associação de risco para OLD.

A diminuição da resposta a surfactantes é também relatada em outras situações em que há um estado pró-inflamatório, como em casos de sepse,^{18,19} Em nossa amostra, assim como a corioamnionite, sepse tardia foi encontrada como fator de risco para OLD. Os mecanismos pelos quais esta associação se estabelece podem envolver a instalação do processo inflamatório generalizado,²⁰ com circulação sanguínea de citocinas pró-inflamatórias, resultando em danos ao tecido pulmonar. Jung e Lee encontraram relação entre a ocorrência de mais de um episódio de sepse tardia com a severidade da DBP,²¹ o que poderia ser um fator agravante para necessidade de OLD. Infelizmente, nossa pesquisa não obteve o dado da frequência da ocorrência da sepse, porém concluiu-se que a ocorrência de pelo menos um episódio de sepse tardia aumentou o risco de OLD em 3,31 nos indivíduos que apresentaram essa condição.

Outro fator de risco encontrado para a OLD foi a má formação fetal. Em nossa amostra, 7,51% dos RN apresentavam algum tipo de má formação congênita, dentre elas: trissomias (21 e 18), hidrocefalia congênita, holoprosencefalia, comunicação átrio-ventricular, Tetralogia de Fallot, hérnia diafragmática, fibrose cística, hidronefrose/ obstrução da uretra, agenesia renal bilateral, gastrosquise, atresia de esôfago, atresia jejunal, atresia do intestino grosso ou reto, sendo as relacionadas ao aparelho gastrointestinal de maior ocorrência. A incidência encontrada foi maior que a nacional (0,86% dos nascidos vivos em 2017)²², o que pode ser atribuído ao fato da instituição em pesquisa ser referência nacional para gestações de alto risco e receber mães portadoras de algum fator de risco já identificado para as malformações como gestação

múltipla e idade avançada, o que aumenta as chances de um parto prematuro e as complicações associadas a essa condição,²³ como a DBP.

Apesar de não ter sido encontrada associação entre a realização de cirurgia e a indicação de OLD, sabe-se que as malformações do trato gastrointestinal (que foram as mais frequentes em nossa amostra) muitas vezes requerem intervenções cirúrgicas corretivas o que implica em mais dias em VPM e maior susceptibilidade aos efeitos deletérios da VPM prolongada.²⁴ Além disso, soma-se ao fato de que nessas condições muitas vezes é recomendada a interrupção da alimentação enteral, o que compromete o ganho nutricional desses RN, condição já associada ao desenvolvimento da DBP.^{25,26} A má absorção dos nutrientes pode se estender justificando a indicação de OLD nesses casos.

Em nossa amostra, a hipertensão materna aumentou as chances de OLD em 2,26 vezes. Comumente os distúrbios hipertensivos da gestação, principalmente a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia, têm complicações maternas e neonatais decorrentes da alteração no fluxo sanguíneo da placenta, dentre elas o descolamento prematuro de placenta (DPP), acidente vascular cerebral (AVC), crescimento intrauterino restrito (CIUR), hipóxia, entre outros²⁷ fatores que tem a interrupção da gestação como resolução definitiva da doença de base. Tal interrupção ocorre, muitas vezes, de forma prematura, seguida de todas as complicações associadas ao nascimento prematuro como SDR, VPM prolongada, instalação da DBP e eventual necessidade de OLD.

O mecanismo pelo qual a PE aumenta o risco da DBP pode envolver o Receptor 1 do Fator de crescimento endotelial vascular solúvel (sFlt-1) que se encontra aumentado no líquido amniótico e sangue da mãe portadora da PE. O sFlt-1 age como antagonista do VEGF, afetando o desenvolvimento normal do pulmão, com redução da angiogênese e número de alvéolos, o que caracteriza a DBP.²⁸ Essas alterações pulmonares tendem a perdurar ao longo da infância, o que poderia justificar a utilização de oxigênio a longo prazo, ou OLD.

Entre os fatores protetores, a instituição do protocolo de CPAP em sala de parto diminuiu o risco de alta hospitalar com necessidade de oxigênio em 4,34 vezes, devendo, portanto, ser encorajado.

Já foi demonstrado que a ventilação manual, mesmo com insuflações com pressões consideradas cuidadosas, influenciam na absorção do surfactante em RN com SDR,²⁹ perpetuando ou amplificando a resposta inflamatória de origem multifatorial à qual os RNPT são susceptíveis.¹⁷ A permanência da resposta inflamatória a longo prazo seria umas das possíveis razões para ação protetora do CPAP em relação à OLD.

A literatura já assegura a utilização de CPAP em sala de parto como ação protetora para o desenvolvimento da DBP.³⁰ Tal associação era de se esperar uma vez que, a partir do fornecimento precoce de uma pressão transpulmonar positiva constante durante as fases de respiração espontânea, o colapso dos alvéolos durante a expiração é evitado, há o estabelecimento da capacidade residual funcional (CRF) e melhora a relação ventilação-perfusão,³¹ evitando a intubação orotraqueal (IOT) e os efeitos adversos à ela atribuídos como a aspiração endotraqueal, infecções associadas à VPM, aumento do risco do desenvolvimento da DBP e circunstancial necessidade de OLD.

Com menor força de associação, a permanência por mais tempo em VPM e mais dias de internação foram identificados como fatores protetores contra a OLD. Este resultado parece contraditório, uma vez que mais dias em VPM favorece o desenvolvimento da DBP.³² Por outro lado, o maior período em VPM associado a mais dias de internação indica que, em nossa amostra, o RN recebia a indicação de OLD somente após inúmeras tentativas falhas da respiração em ar ambiente. Estudo que identificou a relação de mais dias de VPM com a OLD diferiu do nosso na média de dias de internação, com média de 97 dias³³ *versus* média de 118 dias em nossa amostra, o que reforça a hipótese de que mais dias de internação favoreça a alta hospitalar em ar ambiente. Tal resultado também pode justificar termos encontrado uma menor incidência de OLD comparado ao identificado por Ejiawoko et al. (6,71% *versus* 47%),³⁴ uma vez que por permanecerem mais dias internados, estes RN tem

maiores chances de alta em ar ambiente. Apesar de tal associação a força de proteção dessas variáveis para OLD é pequena já que o risco relativo ajustado encontrado para mais dias em VPM e mais dias de internação é de 0,98 e 0,99 respectivamente, o representa uma chance de 1,02 vezes maior de sair em ar ambiente para quem ficou mais dias em VPM e de 1,01 maior para quem permaneceu mais dias em VPM.

A taxa de OLD (6,71%) pode estar associada à falta de políticas públicas que facilitem e viabilizem tal suporte para nossa população, além da ausência de um acompanhamento/ seguimento proporcionado pela própria instituição que recebia esse RN. Outro fator que pode explicar essa disparidade na prevalência da OLD está relacionado à indicação da mesma que, dentro da instituição do estudo em questão, não estava vinculada a um protocolo devidamente estabelecido e sim ocorria de acordo com critério médico após inúmeras tentativas falhas da retirada do O₂, não havendo um consenso quanto ao número de tentativas ou intervalo a ser seguido entre elas e/ou período de internação. O fato do Hospital onde se realizou a coleta de dados ser referência na assistência materno-infantil e receber a população de todo o estado de Minas Gerais também dificultava a alta hospitalar com necessidade de O₂ uma vez que era preciso a viabilização desta junto às prefeituras das cidades de origem do RN, muitas vezes acarretando em mais dias de internação.

A partir dos resultados obtidos intervenções precoces devem ser propostas junto às equipes de saúde, a fim de evitar o aparecimento das condições de saúde associadas à OLD. Dentre as medidas preventivas, devem ser incentivados programas e políticas de controle de infecção durante a gestação ou pós nascimento, como por exemplo: educação em saúde, campanhas de imunização, controle de vetores de doenças infecto-parasitárias, saneamento, rastreamento de infecções sexualmente transmitidas, orientações a fim de evitar complicações advindas do uso de substâncias teratogênicas e drogas lícitas ou ilícitas. Somam-se orientações e incentivos à realização de uma dieta alimentar balanceada, com atenção ao consumo de sal e bebida alcoólica e a prática de exercícios físicos para evitar os distúrbios hipertensivos da gravidez.

Além de atuar na prevenção dos fatores de risco, os resultados obtidos permitem intervenção antecipada junto aos familiares, para que se preparem de forma psicológica e educacional e promovam adaptações na estrutura de suas residências a fim de receber os bebês com necessidade de OLD.

CONCLUSÕES

Nossos achados apontam corioamnionite, sepse tardia, má formação fetal e hipertensão materna como fatores de risco para OLD. Tais fatores são modificáveis e passíveis de intervenção, dessa forma políticas de prevenção e promoção de saúde devem ser encorajadas a fim de evitar a OLD associada a essas condições de saúde.

A instituição do protocolo de CPAP em sala de parto como fator de proteção contra OLD encoraja essa ação e reforça mais um benefício dessa intervenção.

REFERÊNCIAS

1. Dimitriou G, Fouzas S, Vervenioti A, Tzifas S, Mantagos S. Prediction of extubation outcome in preterm infants by composite extubation indices. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011; 12:e242-9.
2. Jensen E, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. 2014; 100:145-57.
3. Paredes L, Cruz A, Aznar I, Carrasco M, Agüero B, Ruiz E, et al. Fundamentos de la oxigenoterapia en situaciones agudas y crónicas: indicaciones, métodos, controles y seguimiento. *Anales de Pediatría*. 2009;71:161-174
4. Balfour-Lynn I. Domiciliary Oxygen for Children. *Pediatric Clinics of North America*. 2009; 56:275–296.
5. MacLean J, Fitzgerald D. A rational approach to home oxygen use in infants and children. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2006; 7:215-22.
6. Balfour-Lynn I, Field D, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones R, et al. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax*. 2009;64:ii1-26.
7. Hayes D, Wilson K, Krivchenia K, Hawkins S, Balfour-Lynn I, Gozal D, et al. Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019 199:e5-e23.
8. Kim J, Shim J, Lee J, Chang Y. Comparison of Follow-up Courses after Discharge from Neonatal Intensive Care Unit between Very Low Birth Weight Infants with and without Home Oxygen. *Journal of Korean Medical Science*. 2017;32:1295-1303.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate – proposed guidelines. *Pediatrics*. 1998;102:411-417.
10. Hecht J, Allred E, Kliman H, Zambrano E, Doss B, Husain A, et al. Histological characteristics of singleton placentas delivered before the 28th week of gestation. *Pathology*. 2008;40:372-6.
11. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi A, Degraeuwe P, Zimmermann L, Kramer B, et al. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *JAMA Network Open*. 2019;2:1-21.
12. Greenberg M, Anderson B, Schulkin J, Norton M, Aziz N. A First Look at Chorioamnionitis Management Practice Variation among US Obstetricians. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:628362.
13. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia M, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018;129:53-58.
14. Balany J, Bhandari V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Medicine*. 2015;2:1-10
15. Schmidt B, Cao L, Mackensen-Haen S, Kendziorra H, Klingel K, Speer C. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185:173-7.
16. Been J, Rours I, Kornelisse R, Jonkers F, de Krijger R, Zimmermann L. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*. 2010;156:10-15.

17. Thomas W, Speer C. Chorioamnionitis is essential in the evolution of bronchopulmonary dysplasia--the case in favour. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2014;15:49-52.
18. Merrill J, Ballard R, Cnaan A, Hibbs A, Godinez R, Godinez M, et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatric Research*. 2004;56:918-26.
19. Meyer K, Zimmerman J. Inflammation and surfactant. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2002;3:308-14.
20. Shah J, Jefferies A, Yoon E, Lee S, Shah P; Canadian Neonatal Network. Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. *American Journal of Perinatology*. 2015;32:675-82.
21. Jung E; Lee B. Late-Onset Sepsis as a Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants: A Nationwide Cohort Study. *Nature*. 2019;9:1-7.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>> Acesso em: 14 Jan 2020.
23. Cosme H, Lima L, Barbosa L. Prevalence of congenital anomalies and their associated factors in newborns in the city of São Paulo from 2010 to 2014. *Revista Paulista de Pediatria*. 2017;35:33-38.
24. Lap C, Brizot M, Pistorius L, Kramer W, Teeuwen I, Eijkemans M, et al. Outcome of isolated gastroschisis; an international study, systematic review and meta-analysis. *Early Human Development*. 2016;103:209-218.
25. Ehrenkranz R, Dusick A, Vohr B, Wright L, Wrage L, Poole W. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:1253-61.
26. Arigliani M, Spinelli A, Liguoro I, Cogo P. Nutrition and Lung Growth. *Nutrients*. 2018;1:1-16.
27. Prousaloglou E, Mueller A, Minhas R, Rana S. Severe antepartum hypertension and associated peripartum morbidity among pregnant women in an urban tertiary care medical center. *Pregnancy Hypertension*. 2020;19:31-36.
28. Tang J, Karumanchi S, Seedorf G, Markham N, Abman S. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012;302:L36-46.
29. Bjorklund I, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual Ventilation with a Few Large Breaths at Birth Compromises the Therapeutic Effect of Subsequent Surfactant Replacement in Immature Lambs. *Pediatric Research*. 1997;42:348-355.
30. Birenbaum H, Pfoh E, Helou S, Pane M, Marinkovich G, Dentry A, et al. Chronic lung disease in very low birth weight infants: Persistence and improvement of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Journal of Neonatal Perinatal Medicine*. 2016;9:187-194.
31. Alexiou S, Panitch H. Physiology of non-invasive respiratory support. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21:174-180.

32. Brener D, Gualdrón Y, Galletti M, Crioli C, Mariani G. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Archivos Argentino de Pediatría*. 2017;115):476-482.
33. Lagatta J, Clark R, Brousseau D, Hoffmann RG Spitzer A. Varying patterns of home oxygen use in infants at 23-43 weeks' gestation discharged from United States neonatal intensive care units. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163:976-982.
34. Ejiawoko A, Lee H, Lu T, Lagatta J. Home Oxygen Use for Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia in California. *The Journal of Pediatrics*. 2019;210:55-62.

ANEXO 1: Parecer consubstanciado Comitê de Ética em PesquisaUNIVERSIDADE FEDERAL DE
LAVRAS**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** Fatores associados à indicação de oxigenoterapia domiciliar em recém-nascidos com displasia broncopulmonar**Pesquisador:** MIRELLA MAGALHAES ELIAS**Área Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 03999018.2.0000.5148**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Lavras**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 3.164.878**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que visa correlacionar a indicação de OLD em crianças displásicas aos fatores de risco peri, pós natais e de evolução durante a internação. O estudo será realizado no Hospital Sofia Feldman de Belo Horizonte (HSF/BH). Instituição filantrópica não-governamental referência na assistência materno-infantil. A coleta de dados será realizada no banco de dados institucional Vermont Oxford do HSF e consulta a prontuários através de ficha de coleta própria. A análise descritiva será por meio do cálculo de frequência, porcentagens, medidas de dispersão (média, mediana e desvio-padrão) e a análise de associação será por meio da razão de chances (Odds Ratio) para analisar a chance de um evento ocorrer em dois grupos distintos (casos e controles). A análise estatística será realizada pelo software estatístico Statistical Package for Social Science (SPSS®), Chicago-IL, USA, versão 20.0, considerando um nível de significância de 5% (p-valor) e intervalo de confiança de 95%. Todos os dados serão tabulados no Excel.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar entre a população displásica quais fatores maternos, peri e pós natais que determinam a necessidade da oxigenoterapia de longa duração

Endereço: Campus Universitário Cx Postal 3037**Bairro:** PRP/COEP**CEP:** 37.200-000**UF:** MG**Município:** LAVRAS**Telefone:** (35)3829-5182**E-mail:** coep@nintec.ufla.br

ANEXO 2: Ficha de coleta de dados

Número de identificação na rede Vermont-Oxford:

Identificação

| | |
|----------------------------|---------------------|
| 1. DBP? () | Sim () Não () |
| 2. Óbito? () | Sim () Não () |
| 3. Pré-natal () | Sim () Não () |
| 4. Idade gestacional: g | Peso ao nascimento: |
| 5. Sexo | |
| 6. Múltiplos? () | Sim () Não () |

Dados maternos

| | |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| 7. Uso de corticoide antenatal () | Sim () Não () Sem relato () |
| 8. Corioamnionite: () | Sim () Não () Sem relato () |
| 9. Hipertensão materna: () | Sim () Não () Sem relato () |
| 10. Tipo de parto: () | Vaginal () Cesárea () |

Dados do nascimento

| | |
|---|--------------------------------|
| 11. Índice de Apgar: 5' = | Nota: 1' = |
| 12. Reanimação inicial: () | Sim () Não () Sem relato () |
| Qual? Oxigênio () Bolsa-máscara () TOT () Drogas () Massagem cardíaca () CPAP em sala de parto () | |
| 13. Má formação: Não () | Sim () |
| 14. Protocolo de CPAP em sala de parto vigente? Não () | Sim () |

Dados da evolução clínica

| | |
|---|--------------------------------|
| 15. Suporte ventilatório à admissão? () | Sim () Não () Sem relato () |
| Qual? Oxigênio () VMC () VAFO () VNI () CPAP () CNE () Hood | |
| 16. Temperatura à admissão: | |
| 17. Terapia surfactante Não () | Sim () |
| 18. Dias em VM: | |
| 19. Tratamento com esteroides: Não () | Sim () |
| 20. Terapia com NO: Não () | Sim () |
| 21. Sepses fúngica: Não () | Sim () |
| 22. Sepses precoce (até 3º DV): Não () | Sim () |
| 23. Sepses tardia (após 3º DV): Não () | Sim () |
| 24. Antibioticoterapia? | Sim () |

| | |
|--|---------|
| Não () | |
| 25. Persistência do canal arterial? Não () | Sim () |
| 26. Enterocolite necrosante: Não () | Sim() |
| 27. Pneumotórax: Não () | Sim () |
| 28. Aspiração de mecônio: Não () | Sim () |
| 29. Protocolo de hipotermia: Não () | im () |
| 30. HPIV: | Grau |
| 31. Convulsões? Não () | Sim () |
| 32. Cirurgias: Não () | Sim () |
| 33. Dias de internação: | |

ANEXO 3: Protocolo institucional para CPAP em sala de parto

| | |
|---|--------------------------|
| INSTRUÇÃO DE TRABALHO TÉCNICO | Revisão: 18/02/2015 |
| | Emissão: 25/04/2013 |
| INSTALAÇÃO DE CPAP NASAL NA SALA DE PARTO | Data revisão: 18/02/2014 |

| Elaboração | Revisão | Aprovação |
|---|-------------------------------|--------------------------|
| Paula Bragagnolo Ana Paula Abreu Viviane Catizane | Raquel Lima Simone Ribeiro | Equipe multiprofissional |

| | |
|---------------|--|
| O QUE | Instalação de CPAP nasal para tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) do Recém-nascido prematuro. |
| QUEM | Enfermeiros, Médicos e Fisioterapeutas |
| PORQUE | <p>- Tratar precocemente a SDR</p> <p>- Diminuir a necessidade e o tempo de ventilação mecânica invasiva sem o aumento do risco de desfechos adversos neonatais;</p> <p>- Reduzir a necessidade de corticoide pós-natal</p> <p>A finalidade do uso da PEEP na sala de parto é:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabelecer a capacidade residual funcional (CRF); • Prevenir o colapso pulmonar; • Estabilizar as vias aéreas superiores e a caixa torácica; • Preservar a função do surfactante pulmonar; • Diminuir o trabalho respiratório. |
| QUANDO | <p>Recém-nascidos prematuros ≤ 32 semanas e/ou $\leq 1500g$, com respiração espontânea, $FC \geq 100$ bpm, que apresentam desconforto respiratório logo após o nascimento e necessidade de $FIO_2 \geq 30\%$ para manter $SpO_2 \geq 80\%$.</p> <p>O desconforto respiratório será avaliado pelo pediatra da sala de parto por meio do Boletim de Silverman Anderson (BSA).</p> |

| | | |
|-------------|---|---|
| | BSAs 5 |  <p>(desconforto moderado) é indicativo de CPAP nasal/ NIPPV.</p> |
| ONDE | Sala de parto - UTIN do Hospital Sofia Feldman | |
| COMO | <ul style="list-style-type: none"> - A equipe da neonatologia deverá estar presente antes do nascimento e deverá se apresentar a família e a equipe que assiste a mãe, orientando os procedimentos que serão realizados, assegurando um ambiente tranquilo na hora do parto. - a sala de parto deverá ser mantida, durante todo atendimento do RN, com temperatura mínima de 26°C -Sempre que possível, a equipe de obstetria deverá esperar de 30 a 60 segundos, para realizar o clampamento do cordão. - Após os cuidados iniciais, o RN deverá ser recepcionado em fonte de calor e imediatamente envolvido por saco plástico ou invólucro de PVC. - O sensor de oxímetro deverá ser insalado em membro superior direito. - A temperatura axilar deve ser rigorosamente aferida, a cada 10 minutos, evitando hipotermia ou hipotermia. - Após avaliação do RN e indicação do Pediatra da sala de parto conforme critérios estabelecidos acima, montar e instalar o circuito do CPAP nasal/ NIPPV conforme ITT "Montagem CPAP respirador Inter3 e Inter5"; - Os parâmetros iniciais devem ser ajustados conforme a necessidade de cada RN: <ul style="list-style-type: none"> • PEEP = 5 a 8 cmH2O • FLUXO = 6 a 10 L/m • FIO2 ajustada para manter uma SpO2 ≥ 86%, pré- ductal.. Desejável iniciar com FIO2 de 30% e aumentando, se for necessário. <p>Enquanto o RN permanecer na sala de parto deverá ser monitorizado com</p> | |

oximetria de pulso e avaliado de forma contínua pelo Pediatra de sala de parto, até sua transferência para o CTI neonatal.

- Ao chegar no CTI, um acesso vascular deve ser obtido, o quanto antes. Administrar cafeína e antibióticos, conforme protocolo da instituição. Colher gasometria arterial e radiografia de tórax, dentro das primeiras duas horas de vida.

- Considerar intubação e/ou administração de surfactante nas seguintes situações:

- SpO₂ < 86% ou PaO₂ < 50mmHg com FiO₂ ≥ 40%;
- Necessidade de PEEP ≥ 8 cmH₂O;
- PaCO₂ ≥ 65mmHg;
- Acidose (pH < 7,20);
- RX com sinais de DMH moderada/grave;
- Quatro ou mais episódios de apnéia por hora, com necessidade de estimulação ou dois ou mais episódios de apnéia por hora com necessidade de VPP para revertê-los.

- Caso haja necessidade de administração de surfactante, deve-se preferencialmente utilizar a técnica INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar), conforme a ITT de indicações de surfactante.

Observações:

- 1- Caso exista a vaga e a mesma esteja pronta na UTI o RN será transferido pelo Pediatra em CPAP. As traquéias utilizadas pelo RN no transporte à UTI serão entregues ao Fisioterapeuta da UTI, onde este entregará à equipe de esterilização no expurgo (que será direcionado ao CME).
- 2- Caso não exista vaga na UTI e o RN precise permanecer na sala de parto, o Fisioterapeuta de plantão será solicitado na sala de parto para a montagem do CPAP no respirador (Inter 3, fora da base que deverá ser posicionado sobre a incubadora de transporte), até que seja providenciada a vaga na UTI.

OBS: Caso o RN necessite ser ventilado, deve-se utilizar o Baby-Puff®

Referências Bibliográficas:

- 1- ALMEIDA M.F.B.; GUINSBURG R. A reanimação do prematuro extremo em sala de parto: controvérsias. Jomal de Pediatria, v.81, p.s3-s15, 2005.
- 2- ALMEIDA M.F.B.; GUINSBURG R. Programa de Reanimação da Sociedade Brasileira de Pediatria: Condutas 2011. Disponível em: www.sbp.com.br/_PRN-SBP-ReanimacaNeonatal-2011-24jan11.pdf- SUGUIHARA C.; LESSA A.C. Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas. Jomal de Pediatria, v.81, p. s69-s78, 2005.
- 3- Brasil. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde v. 3: Problemas respiratórios, cardiocirculatórios, metabólicos, neurológicos, ortopédicos e dermatológicos. 2011. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs

- 4- JOHNSTON, C. et al. Ventilação não invasiva com pressão positiva – VNIPP. Consenso Brasileiro em Ventilação Mecânica em pediatria e neonatologia. 2010.
- 5- MYOSHI, M., GUINSBURG R. Suporte Ventilatório na Síndrome do Desconforto Respiratório do recém-nascido. Consenso Brasileiro em Ventilação Mecânica em pediatria e neonatologia. 2010.
- 6- STENSON, B.J. Há evidências do uso do CPAP na sala de parto? III simpósio de reanimação neonatal, 2009. Disponível em: www.paulomargotto.com.br/_/CPAP-SALA%20DE%20PARTO.doc.
- 7- SWEET D.G. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update. Neonatology.
- 8- SUGUIHARA C.; LESSA A.C. Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas. *Jornal de Pediatria*, v.81, p. s69-s78, 2005.
- 9- SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362;21: 1970-79.