



DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Revisão de Consenso aprovada pela Sociedade Portuguesa de Neonatologia no V Seminário – Ventilação no Recém-Nascido, em Braga, em 15 e 16 de Maio de 2009

Grupo de trabalho: *Elisa Proença, Gabriela Vasconcellos, Gustavo Rocha, Maria Luisa Carreira, Manuela Mateus, Isabel Diogo Santos, Maria do Rosário Sossai, Benvinda Morais, Isabel Martins Hercília Guimarães*

Definição

Displasia broncopulmonar (DBP) é o termo que deve ser usado, e não o de doença pulmonar crónica da prematuridade, para distinguir esta patologia neonatal de várias outras doenças crónicas que ocorrem na infância⁽¹⁾.

Várias definições têm surgido deste a primeira descrição desta patologia:

“Doença pulmonar crónica grave que ocorre em recém-nascidos pequenos e muito doentes com doença das membranas hialinas grave e que necessitam de ventilação mecânica e oxigénio.” *Northway et al., 1967*⁽²⁾.

“Doença pulmonar crónica em doentes submetidos a ventilação com pressão positiva pelo menos 3 dias na primeira semana de vida, sinais clínicos de dificuldade respiratória durante 28 dias ou mais e necessidade de oxigénio suplementar para manter a $PaO_2 > 50$ mmHg pelo menos 28 dias”. *Bancalari et al., 1979*⁽³⁾.

Shennan, em 1988, adiciona à definição de *Bancalari* “... a necessidade de oxigénio suplementar às 36 semanas de idade pós-menstrual”, fazendo assim a correcção para a idade gestacional.

Após reunião de Consenso do *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)*, em 2001, a definição clínica de displasia broncopulmonar adoptada considera a necessidade de oxigénio igual ou superior a 28 dias e determina a data do diagnóstico e

estratificação dos critérios de gravidade em função da idade gestacional (IG)^(1,5-7) – quadro 1.

Quadro 1- Critérios de diagnóstico e gravidade de displasia broncopulmonar - Consenso do NICHD 2000

	DBP leve	DBP moderada	DBP grave
	$FiO_2 > 0,21$ e ≥ 28 dias e	$FiO_2 > 0,21$ e ≥ 28 dias e	$FiO_2 > 0,21$ e ≥ 28 dias e
<32 semanas IG	Em ar ambiente às 36 semanas IG ou na alta (o que ocorrer 1º)	$FiO_2 < 0,30$ às 36 semanas IG ou na alta (o que ocorrer 1º)	$FiO_2 > 0,30$ e /ou VPP ou nCPAP às 36 semanas IG ou na alta (o que ocorrer 1º)
≥ 32 semanas IG	Em ar ambiente aos 56 dias de vida ou na alta (o que ocorrer 1º)	$FiO_2 < 0,30$ aos 56 dias de vida ou na alta (o que ocorrer 1º)	$FiO_2 > 0,30$ e/ou VPP ou CPAPN aos 56 dias de vida ou na alta (o que ocorrer 1º)

Legenda- IG- idade gestacional, FiO_2 - fracção inspirada de oxigénio, VPP- ventilação por pressão positiva, nCPAP- pressão aérea positiva contínua (nasal).

Nota- Excluídos os doentes com necessidade de oxigénio e/ou ventilação com pressão positiva por patologia não respiratória não têm DBP, excepto se desenvolverem doença parenquimatosa pulmonar e clínica de dificuldade respiratória.

Um conceito mais recente, que não é explícito no Consenso do *NICDH* é o de “definição fisiológica” de DBP e que pode ter impacto no diagnóstico e incidência de DBP. Na prática, nos doentes com necessidade de FiO_2 inferior a 0,3 às 36 semanas, deve fazer-se o teste da redução de oxigénio, colocando o doente em ar ambiente, com registo da saturação O_2 ($satO_2$) acordado, a mamar e durante o sono. É excluído o



diagnóstico de DBP naqueles que mantenham saturações superiores a 90% (6-9).

As alterações radiológicas não são obrigatórias na definição, pois não aumentam a sensibilidade ou especificidade do diagnóstico.

Epidemiologia

A sobrevivência de um número crescente de recém-nascidos com idade gestacional entre 24 e 26 semanas tem sido responsável pelo aumento de incidência de DBP ⁽⁷⁾. É actualmente a segunda doença pulmonar crónica da infância, sendo a sua prevalência difícil de avaliar pela falta de critérios universais na definição.

Dos dados recentes do *NICHD Neonatal Research Network*, definindo DBP como a dependência do oxigénio às 36 semanas de idade pós-menstrual, a incidência foi de 52% nos RN com peso entre 501 e 750 g, 34%, entre 751 e 1000g, 15%, entre 1001 e 1200 e 7% entre 1201 e 1500 gramas ⁽⁶⁾.

Em Portugal, nos RN com idade gestacional inferior a 30 semanas, a incidência de DBP (dependência do oxigénio às 36 semanas de idade pós-menstrual) é de 13% (rede nacional do registo de RNMBP).

Etiopatogenia

A etiopatogenia da DBP é claramente multifactorial ^(6,7,10-12). A prematuridade, a doença das membranas hialinas, o oxigénio e a ventilação mecânica com pressão positiva, os 4 factores da descrição original de Northway, são considerados ainda hoje como tendo um papel primordial na doença. Estes, associados a maior imaturidade pulmonar, à inflamação e infecções pré e pós-natais, ao edema pulmonar, às deficiências nutricionais, aos défices em antioxidantes e antiproteases, entre outros, contribuem para a resposta inflamatória com lesão parenquimatosa pulmonar aguda, que determina lesão das vias aéreas (enfisema e atelectasias), lesão vascular (hipertensão pulmonar) e do interstício pulmonar (fibrose, diminuição do número de alvéolos e capilares) ^(5,6,13).

Na realidade, ao longo das últimas quatro décadas houve uma profunda modificação nos cuidados perinatais e actualmente a DBP surge nos recém-nascidos muito mais imaturos. Em contraste com a DBP clássica, directamente relacionada com a agressão pulmonar pelo baro e volutrauma da ventilação mecânica e com a toxicidade do oxigénio, as formas actuais (nova displasia) resultam essencialmente da imaturidade, inflamação/ infecção perinatal, patência do canal arterial e anomalias no desenvolvimento alveolar e capilar ^(5,6,13).

Prevenção e tratamento

Na abordagem da doença podem ser conceptualizados 3 estadios: **estadio 1** - prevenção da DBP com fase perinatal desde antes do nascimento até 4 dias após e pós-natal precoce até aos 7 dias, **estadio 2** - tratamento da evolução para DBP a partir dos 7-14 dias e **estadio 3** - tratamento da DBP estabelecida a partir dos 28 dias ⁽¹⁴⁾.

A estratégia ideal de tratamento passa pela prevenção e atendendo à complexidade da patofisiologia da DBP, a prevenção deve ser dirigida aos vários factores de risco envolvidos.

No período pré-natal a prevenção do parto pré-termo e a aceleração da maturação pulmonar constituem atitudes fundamentais. Prevenir o *stress* oxidativo pré-natal pode passar pela administração de antibióticos maternos, programação do parto para evitar exposição aos factores inflamatórios e pela reanimação com monitorização da saturação de O₂ ⁽⁶⁾.

No período pós-natal, diversas medidas na abordagem do RN pré-termo têm sido preconizadas, contudo na maioria não tem sido possível comprovar uma relação directa na incidência de DBP ⁽⁷⁾.

O início de cafeína nos primeiros dez dias de vida, a suplementação com vitamina A durante o primeiro mês e o uso de corticóides após a primeira semana, nos RN com risco de evolução para DBP têm apontado para uma redução na incidência de DBP no RN MBP ^(15,16).



Contudo, a administração intramuscular frequente da vitamina A e as limitações no uso de corticóides no RN dificultam para já a sua recomendação na prevenção da DBP.

Terapêuticas promissoras que incluem antioxidantes, óxido nítrico em baixas doses e metilxantinas estão em curso⁽¹⁷⁾.

Medidas relativas à utilização de surfactante, optimização de estratégias ventilatórias, uso prudente de oxigénio, tratamento precoce do canal arterial e monitorização hidroelectrolítica e nutricional adequadas constituem, actualmente, tentativas de prevenção e tratamento da DBP^(6,14,18,19).

Corticoides pré-natais

Os obstetras têm utilizado corticosteroides desde que *Liggins e Howie* em 1972 relataram uma diminuição da doença das membranas hialinas com a betametasona pré-natal e continua uma terapêutica preconizada pelos Serviços de referência de Obstetrícia de alto risco⁽²⁰⁾.

Nenhum estudo provou que algum tocolítico possa reduzir a taxa de partos pré- termo, sendo utilizados apenas para prolongar a gravidez e permitir o início de acção do corticóide, com o intuito de permitir o amadurecimento pulmonar fetal⁽²¹⁾.

Estudos aleatorizados, controlados com placebo e metanálises, provaram a eficácia dos corticosteróides na redução da morbidade e mortalidade neonatal por doença das membranas hialinas (DMH), hemorragia intra-ventricular (HIV), enterocolite necrosante (NEC), persistência do canal arterial (PCA), DBP, retinopatia da prematuridade (ROP) e morte neonatal^(21,22).

Segundo vários estudos a dexametasona e a betametasona são semelhantes quanto à diminuição da morbimortalidade do RN pré-termo. A dexametasona e a betametasona são estereoisómeros, porém, podem ter diferentes efeitos. A dexametasona pré-natal tem sido associada ao aumento de leucomalácia periventricular. A betametasona é mais

potente na prevenção de DMH, HIV e periventricular, em evitar infecções fetais e neonatais e é 2 vezes mais potente na diminuição da mortalidade por SDR do RN pré-termo^(20,22).

A "*Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation de 2008*" elaborada após revisão extensiva das *Guidelines* e estudos anteriores, mantém a recomendação de 1 ciclo de duas doses de 12mg de betametasona intramuscular (IM), intervaladas de 24 horas, entre as 24 e as 34 semanas de IG, sendo o intervalo óptimo para o nascimento entre as 24 horas e os 7 dias após o ciclo concluído^(23,24).

Surfactante

Está provado (*Soll 1992, Jobe 1993*) que a terapêutica com surfactante é eficaz na diminuição da necessidade de suporte ventilatório imediato e da morbidade e mortalidade do recém-nascido pré-termo⁽²⁵⁾.

Têm sido desenvolvidos vários estudos para avaliar qual a melhor estratégia da terapêutica com surfactante, no sentido de diminuir não só a morbidade, nomeadamente a displasia broncopulmonar (DBP), como a mortalidade dos recém-nascidos em risco.

A metanálise dos estudos comparando o uso profilático e o uso selectivo (curativo) do surfactante em recém-nascidos em risco ou com DMH, mostrou que com o uso profilático havia diminuição do risco de pneumotórax, de enfisema intersticial pulmonar, da mortalidade e de displasia broncopulmonar⁽²⁶⁾. Este efeito é mais evidente quando se administra surfactante profilaticamente em RN com idade gestacional inferior a 26 semanas⁽¹⁰⁾.

A metanálise dos estudos realizados sugere que a administração de várias doses melhora o prognóstico dos recém-nascidos com DMH, nomeadamente com diminuição do risco de pneumotórax e diminuição da mortalidade. No entanto, são ainda necessários estudos no sentido de definir os critérios para repetir



as doses e o momento adequado para essa repetição (27).

A metanálise comparando os surfactantes naturais com os sintéticos mostrou haver benefício significativo dos primeiros no que respeita ao risco de "air-leak" e diminuição da mortalidade (28,29).

Nesses estudos, o surfactante porcino (poractant alfa – Curosurf®) na dose de 200mg/Kg demonstrou maior eficácia como "rescue" do que a forma bovina (beractant – Survanta®) (30).

A dose óptima deve ser de acordo com as indicações do produto comercializado.

A técnica utilizada, "INSURE" ou em ventilação assistida vai depender do estado clínico do recém-nascido. Idealmente, devem ser usados tubos endotraqueais de duplo lúmen.

Relativamente à forma de administração parece haver menor efeito desfavorável do ponto de vista hemodinâmico (nomeadamente na perfusão cerebral) e ventilatório (nomeadamente na oxigenação) se a administração de surfactante for realizada em perfusão de 1 a 5 minutos do que em bolus (31,32). Estão a ser desenvolvidos surfactantes em aerossol.

Ventilação

O nCPAP, particularmente na Escandinávia, é usado preferencialmente à intubação e ventilação assistida, sendo interpretado como um modo ventilatório menos agressivo. Embora uma metanálise de dois estudos aleatorizados não tenha revelado diferença significativa na incidência de displasia broncopulmonar, um estudo recente, comparando duas Unidades distintas (Boston e Estocolmo) salientou que o uso de nCPAP desde a sala de partos se associou a menor necessidade de oxigénio suplementar às 40 semanas de idade corrigida (33-35). Relembrando Aly H *et al*, a maioria dos recém-nascidos acima das 27 semanas tolera o nCPAP precoce, não necessitando de ventilação invasiva, enquanto que só alguns recém-nascidos abaixo das 27

semanas toleram o nCPAP precoce, necessitando de intubação e ventilação assistida (Consenso CPCP, 36).

As metanálises de estudos comparando ventilação sincronizada *versus* ventilação convencional não sincronizada em relação à dependência de oxigénio aos 28 dias de vida (quatro estudos, 805 doentes) e dependência de oxigénio às 36 semanas de idade corrigida (dois estudos, 1310 doentes) não demonstraram benefício da ventilação sincronizada sobre a ventilação convencional não sincronizada (37-41).

No entanto, a metanálise de quatro estudos (1402 doentes) demonstrou redução significativa na duração da ventilação, com uma diferença média de -34,8 horas na ventilação sincronizada. Também no estudo de *Beresford MW et al*, a incidência de canal arterial patente com necessidade de tratamento médico e/ou cirúrgico foi superior no grupo submetido a ventilação convencional não sincronizada (38).

A estratégia de ventilação com volumes correntes otimizados foi avaliada numa revisão da *Cochrane Database of Systematic Reviews*, efectuada por *McCallion Net et al*, em 2005 (42-46). As estratégias com volume corrente otimizado (volume controlado ou volume garantido) resultaram em significativa redução na duração do tempo de ventilação, ocorrência de pneumotórax e HIV grave (graus III e IV), comparadas com ventilação limitada por pressão (SIPPV, IPPV, PSV) sem volume corrente otimizado. A redução na incidência de DBP (dependência de oxigénio às 36 semanas de idade corrigida) entre os sobreviventes apresentou menor significado estatístico, no entanto esta redução não foi significativa nos recém-nascidos de extremo baixo peso. Não foram verificadas diferenças significativas para falência do modo ventilatório, necessidade de curarização, PCA, enfisema intersticial e leucomalácia periventricular. Comparando as duas estratégias de volume corrente otimizado, o volume garantido (VG) associou-se a uma maior redução no tempo de ventilação e o volume controlado (PRVC) associou-se a uma maior redução da incidência



de HIV grave. De qualquer modo, o número de estudos e crianças aleatorizadas foi pequeno e mais estudos serão necessários para confirmar o papel da ventilação com volume corrente otimizado na ventilação neonatal.

O resultado da metanálise de 15 estudos aleatorizados no recém-nascido pré-termo, comparando a ventilação de alta frequência por oscilação (VAFO) e a ventilação convencional (IPPV, SIPPV e SIMV) iniciadas nas primeiras 24 horas de vida, demonstrou não haver vantagem significativa da VAFO sobre a ventilação convencional, não tendo sido demonstrado efeito significativo na mortalidade, alterações neurológicas a curto prazo, HIV, leucomalácia periventricular e apenas uma modesta redução na DBP nos sobreviventes⁽⁴⁷⁾.

Recentemente, níveis mais elevados de PaCO₂ têm sido tolerados, permitindo uma ventilação mais suave, com o intuito de minimizar a lesão pulmonar induzida por parâmetros agressivos. Diversos estudos demonstram que a hipercapnia permissiva é protectora em termos de lesão pulmonar e de lesão hipóxico-iscémica cerebral. Estudos retrospectivos sugerem que a DBP ocorre mais frequentemente nos recém-nascidos com hipocapnia^(Consensos Acidose e Alcalose, 6,48,49).

A análise da literatura sugere realização de estudos com desenho e amostras adequados para avaliar o risco - benefício dos procedimentos de cinesiterapia respiratória, nomeadamente em doentes ventilados, na função respiratória dos RN pré-termo^(50,51).

Oxigénio

O oxigénio é a única constante no tratamento da DBP, mas ainda não está suficientemente estudado⁽¹²⁾.

O uso do oxigénio tem como objectivo principal alcançar uma oxigenação tecidual generalizada sem criar toxicidade ou "stress oxidativo", isto é, tratar a hipoxemia sem induzir hiperóxia⁽⁵²⁾.

Actualmente há evidência de que o oxigénio tem efeitos nefastos diversos e que a reanimação com oxigénio a 100% aumenta a morbidade e mortalidade

dos recém-nascidos de pré-termo^(53,54). Ao nascimento, as saturações aumentam gradualmente de forma fisiológica de 60 até 90% nos primeiros 5 minutos⁽⁵⁵⁾.

A situação de hiperóxia tecidual ao nascimento (sobretudo se após hipoxia) favorece a produção de radicais livres ou ROS (*reactive oxygen species*) e RNS (*reactive nitrogen species*), que ao se sobreporem à reduzida capacidade antioxidante do RN pré-termo, conduzem a toxicidade pulmonar, são considerados desencadeantes importantes de DBP⁽⁵²⁾. Os limites óptimos de oxigenação para o pré-termo ainda não foram definidos com precisão mas, até que existam dados evidentes, a maioria dos estudos aponta para margens seguras de saturação O₂ entre 88 e 93% (máximo 95%) nas primeiras semanas de vida, para menor risco de lesão da retina, pulmão e cérebro por hiperóxia^(56,56).

Um estudo recente de *Castillo A et al*, com o objectivo de estabelecer uma relação entre PaO₂ e saturação por oximetria de pulso durante as práticas de rotina nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais, demonstrou que PaO₂ baixas (< 40 mmHg) ou elevadas (> 80 mmHg) ocorrem raramente no recém-nascido em tratamento com oxigénio suplementar quando a saturação por oximetria de pulso é mantida entre os 85% e os 93%. Uma saturação por oximetria superior a 93% associou-se frequentemente a valores de PaO₂ elevados (> 80 mmHg), valores considerados de risco no recém-nascido pré-termo⁽⁵⁷⁾.

Em relação à doença pulmonar crónica da prematuridade, um estudo efectuado por *Askie LM et al*, demonstrou não haver benefício em termos de crescimento e alterações do desenvolvimento psicomotor em manter uma saturação entre os 95% e os 98%, em relação a manter uma saturação entre os 91% e os 94%. Inclusivé, o grupo de recém-nascidos em que as saturações foram mantidas entre os 95% e os 98% apresentou maior período de dependência de oxigénio, aumentando os custos dos serviços de saúde⁽⁵⁸⁾.



Metilxantinas

Embora a teofilina possa ser ligeiramente mais eficaz do que a cafeína nos primeiros 3 dias de tratamento, esta vantagem desaparece posteriormente. Pelo semelhante perfil terapêutico e menor risco de efeitos secundários, considera-se a cafeína o estimulante respiratório de primeira linha nos RN pré-termo ⁽⁵⁹⁾. *Schmidt et al* realizaram um estudo multicêntrico para avaliar os efeitos neurológicos a longo prazo da cafeína ⁽⁶⁰⁾. Os resultados o curto prazo mostraram que os RN tratados com cafeína nos primeiros 10 dias de vida necessitaram de menor tempo de ventilação mecânica e apresentaram menos DBP. Não houve diferenças significativas na mortalidade, ROP, NEC ou sinais de lesão cerebral. A cafeína facilita o “desmame” ventilatório, reduzindo o risco de lesão pulmonar, melhora o *drive* respiratório, reduzindo a necessidade de oxigénio para o tratamento de apneias e a cafeína pode também melhorar directamente a mecânica pulmonar e as trocas gasosas no pulmão imaturo lesado. Não está claro se a redução na necessidade de suporte respiratório no grupo tratado com cafeína foi devido à redução da lesão pulmonar, melhoria do *drive* respiratório ou a combinação de ambos. O facto do grupo tratado com cafeína também ter menor necessidade de encerramento de PDA, também pode ter contribuído para a menor incidência de DBP. Aos 18-24 meses de idade corrigida, a sobrevida sem comprometimento neurológico foi maior no grupo tratado com cafeína. Assim, a cafeína é hoje considerada uma medida de prevenção eficaz na DBP ^(15,60).

Aporte de líquidos

O aporte excessivo de líquidos ou ausência de perda ponderal são factores relevantes na génese da DBP ^(6,61). Nos primeiros 5 a 7 dias de vida do RN pré-termo deve ser induzido um balanço negativo de água com perda de peso, tendo em consideração que as perdas insensíveis e a imaturidade renal favorecem o risco de

desidratação ⁽⁶²⁾. A perda ponderal esperada será de cerca de 10 a 12%, não se aconselhando perdas superiores a 15%, pelo que há necessidade de uma monitorização rigorosa do equilíbrio hidroelectrolítico. O volume médio recomendado no primeiro dia é na maioria dos casos de 70-80 ml/Kg/dia (incubadora com humidade 80%), com aumento de 10-20 ml/Kg/dia, ajustado de acordo com o equilíbrio hídrico e as necessidades individuais e deve-se tentar não exceder o aporte de 120-150 ml/Kg/dia na primeira semana de vida ^(61,62). A restrição relativa de líquidos deve manter-se pela tendência que estes RN têm em desenvolver edema pulmonar (fase de evolução para DP), contudo a restrição calórica pode conduzir a malnutrição, sendo o objectivo fornecer mais calorias em menores volumes. O atraso na suplementação de sódio tem um efeito benéfico nas necessidades de O₂ e as infusões de volume (soluções cristalóides) devem ser utilizadas muito criteriosamente, para se evitar sobrecarga hídrica e sódica ^(61,62). A bibliografia actual demonstra a não necessidade do aumento sistemático de 10 a 20ml/Kg/dia com o início da fototerapia ⁽⁶²⁾.

Nutrição

A nutrição tem um papel muito importante no desenvolvimento e na maturação pulmonar, contudo, não há até ao momento evidências que suportem estratégias nutricionais eficazes na prevenção da DBP ^(6,7). A alimentação trófica precoce com LM apresenta vantagens nutricionais, é melhor tolerada e ajuda a prevenir complicações como sépsis e NEC, no entanto é frequentemente interrompida, adiada e dificultada na sua progressão. O início precoce de nutrição parentérica (NP) em D1, compensa o estado catabólico do pré-termo devendo o aporte de proteínas, carboidratos, lipídios, vitaminas e minerais ser maximizado/optimizado para prevenir posterior lesão pulmonar e reparação tecidual aumentada (ver Consenso NP).



O ganho ponderal médio esperado será aquele correspondente ao crescimento intrauterino, na ordem dos 15g/Kg/dia (10-25g/Kg/dia). Os RN que desenvolvem DBP necessitam em média mais 20 a 40% calorias que os prematuros saudáveis, na ordem das 120-150 Kcal/Kg/dia e por vezes mais, para conseguir manter um aumento ponderal sustentado^(12,61). O aporte de leite não deverá exceder em média os 150-160 ml/Kg/dia, sendo necessária suplementação do LM com fortificantes para conseguir suprir o déficit proteico e mineral. As fórmulas para pré-termo têm maior conteúdo em calorias, proteínas, cálcio, fósforo e vitaminas comparados com fórmulas para RN termo, mas para ser conseguido o aporte calórico pretendido é frequentemente necessário recorrer ao enriquecimento das fórmulas com nutrientes modulares^(61,63).

Considerando o risco teórico de produção excessiva de dióxido de carbono com a suplementação exclusiva com maltodextrina podem associar-se triglicérides de cadeia média (menor quociente respiratório) numa relação de calorias glucose:lípidos de 1:1.

Nos RN amamentados estão recomendados suplementos vitamínicos e de ferro.

Avitamina A é essencial para o crescimento celular e tecidual adequado, encontrando-se deficitária nos pretermos com DBP. A sua suplementação comprovou pequena mas significativa redução na incidência de DBP, no entanto a aplicação IM frequente limita o seu uso na maioria dos grandes prematuros^(6,15,61).

Patência do canal arterial

Quanto menor a idade gestacional e o peso ao nascer, mais elevada é a incidência de patência do canal arterial (PCA), causa *major* no desenvolvimento de DBP. A *Sociedad Iberoamericana de Neonatología* elaborou em 2008 o "Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino", uma

abordagem prática e completa da patência do canal arterial no pré-termo⁽⁶²⁾.

O diagnóstico deve basear-se na clínica e nos critérios ecográficos, no entanto nos primeiros dias os sinais clínicos não são de grande valor, sendo muito importante o rastreio ecocardiográfico precoce nos RN de risco (24-72 horas de vida). Recomenda-se que o diagnóstico de canal arterial patente hemodinamicamente significativo (HS) seja feito o mais precoce possível e tratado entre os 2 e 5 dias de vida, uma vez que assim aumentam as possibilidades de êxito do tratamento médico, diminuindo a eventual necessidade de requerer cirurgia. A eficácia dos inibidores da ciclooxigenase para o tratamento de PCA diminui com a imaturidade do RN, parecendo ser mais elevada entre as 27 e as 33S. O tratamento pode ser realizado com indometacina ou ibuprofeno, com resultados descritos sobreponíveis. Pode ser tentado um 2º ciclo de terapêutica médica se o *ductus* persiste aberto, sintomático e não há contra-indicações ao seu uso. Um 3º ciclo raramente está indicado. O tratamento profilático de PCA não está recomendado, parecendo associar-se a utilização de indometacina profilática a um risco 1,5x maior de DBP. O encerramento do canal HS deve ser tentado nas primeiras 2 semanas (máximo 3 semanas) evitando-se um PCA prolongado. A laqueação cirúrgica ser adiada nos casos de PCA HS com contra-indicações ao tratamento médico ou quando este não teve sucesso.

Diuréticos

Na DBP existe edema alveolar intersticial, que conduz à diminuição da *compliance* pulmonar e deterioração da função pulmonar. A furosemida é o diurético de ansa habitualmente usado nos pré-termos, com capacidade de melhorar a função pulmonar e diminuir a resistência vascular pulmonar, mas sem efeitos comprovados na redução da incidência de DBP (18,19,64). Os potenciais efeitos laterais (desequilíbrios electrolíticos, ototoxicidade, nefrocalcinose, aumento da incidência



de PDA e osteopenia) associados aos dados inconclusivos dos resultados a longo prazo justificam mais estudos que defendam o uso crónico da furosemida na prática clínica actual ⁽¹⁸⁾. A sua utilização deve ser reservada para o tratamento do edema pulmonar na fase de evolução para DBP, a partir dos 7-14 dias ⁽¹⁸⁾. Os diuréticos tiazídicos são uma alternativa à furosemida, mas no momento são necessários mais estudos que comprovem de forma definitiva a sua utilização crónica ⁽¹⁹⁾. Para já, são considerados os diuréticos de escolha nos doentes dependentes de ventilação, em evolução ou com DBP estabelecida. Habitualmente associa-se um poupador de potássio, sendo contudo frequentemente necessária suplementação de iões ^(12,18).

Broncodilatadores

Os broncodilatadores inalados – salbutamol (β_2 agonista) e brometo de ipratrópio (bloqueador muscarínico) – demonstraram eficácia na diminuição do broncospasmo nas vias aéreas com hipertrofia muscular, traduzida pelo aumento da *compliance*, do volume corrente e diminuição da resistência pulmonar ⁽⁶⁵⁾. No entanto, a revisão da Cochrane de 2001, baseada num estudo incluindo 173 recém-nascidos com IG<31 semanas, não demonstrou melhoria significativa com o uso profilático de salbutamol, em relação a mortalidade, DBP (leve, moderada e severa), necessidade de uso de dexametasona endovenosa, infecção respiratória, hemocultura positiva, duração da ventilação mecânica e de oxigenoterapia ⁽⁶⁶⁾. Os autores concluem que os dados actuais são insuficientes para avaliar o efeito do salbutamol inalado na prevenção da DBP e que são necessários mais estudos nesta área. Não foram documentados efeitos adversos com o uso de salbutamol em aerossol, apesar de ser controversa a possibilidade de efeitos nefastos num pulmão “em cicatrização” e eventual risco de tolerância. Os autores advogam a sua

utilização em situações agudas e por curtos períodos de tempo.

A administração de aerossóis através de nebulizador ultrassónico e por MDI (*metered-dose inhaler*) com câmara expansora (ex: AeroChamber [®]) é mais eficaz que a administração por nebulizador de jacto. O efeito broncodilatador do salbutamol por nebulizador ultrassónico é ligeiramente superior ao do MDI com câmara expansora ^(67,68). No entanto, a maioria das Unidades de Neonatologia utiliza actualmente a administração por MDI com câmara expansora, pela facilidade, menor risco de contaminação e menor custo ⁽⁶⁹⁾.

Corticoides pós-natais

O uso de corticoides constitui uma das mais polémicas terapêuticas em Neonatologia.

Os resultados do *follow-up* de crianças que fizeram corticoide endovenoso no período neonatal demonstraram efeitos adversos a curto e longo prazo, sendo as alterações neuropsicomotoras as mais preocupantes. O possível benefício do corticoide na prevenção da DBP, quando administrado na segunda semana a RN de risco necessita de mais estudos e não está indicado por rotina ^(6,15,70-73).

Outros corticoides, como a betametasona e a hidrocortisona têm surgido como alternativa à dexametasona na tentativa de extubar um RN, com progressão para DBP. A hidrocortisona é considerada mais segura por ter uma semi-vida mais curta e ser menos potente e por outro lado é uma hormona normal no RN, no entanto, actualmente não há ainda estudos comparativos aleatorizados com a dexametasona, não podendo constituir a primeira escolha ^(13-74,75).

Os corticoides inalados (budesonido ou beclometasona) têm demonstrado, em pequenos estudos, melhoria nas trocas gasosas e na mecânica pulmonar, mas sem benefícios a longo prazo



comprovados, havendo necessidade de mais estudos para definir o seu papel na prevenção da DBP ⁽⁷⁶⁾.

Monitorização analítica, imagiológica e funcional

A avaliação laboratorial e imagiológica deve ser efectuada para diagnóstico diferencial de outras situações, como sépsis e PDA, durante a fase aguda da doença e para diagnóstico de problemas relacionados com a doença pulmonar e o seu tratamento, após a fase aguda ⁽⁷⁷⁾.

A monitorização destes doentes deve ser realizada em função da evolução da doença, das complicações e do tratamento realizado.

Para utilizar os parâmetros mínimos durante a ventilação mecânica e tentar fornecer o oxigénio da forma mais adequada é necessário monitorizar de forma regular a ventilação.

A gasometria arterial monitoriza as trocas gasosas pulmonares e confirma os valores de paO_2 transcutâneo (Consenso Acidose e Alcalose). Valores aceitáveis de paO_2 no RN prétermo podem variar entre 50-70mmHg. Métodos não invasivos de monitorização de O_2 , como a oximetria de pulso e a monitorização transcutânea de O_2 , oferecem resultados em tempo real e podem ser úteis em RN com oscilações frequentes na PaO_2 e na $satO_2$, diminuindo a frequência das colheitas e evitando a espoliação. A monitorização de O_2 transcutânea pode apresentar algumas dificuldades técnicas no prematuro e, na prática, a avaliação da oxigenação é geralmente realizada por oximetria de pulso. Contudo, como esta não mede a paO_2 é pouco sensível para detectar hiperóxia ⁽⁷⁸⁾.

A avaliação da ventilação alveolar directamente ou medida de forma não invasiva pela monitorização do pCO_2 tem sido salientada pela potencial associação de valores baixos de $paCO_2$ e lesão cerebral ou pulmonar no pré-termo. A técnica de monitorização transcutânea de CO_2 tem vindo a ser aperfeiçoada, permitindo com os sensores mais actuais, serem evitadas colheitas frequentes. Apesar de mais estudos serem necessários,

a tendência actual é aceitar uma $paCO_2$ até 50-60 mmHg e $pH > 7,25$ (12,77).

A gasometria capilar pode ser útil para determinar o pH e a pCO_2 .

Na prática, se o doente se encontra estável, a monitorização do *status* ventilatório pode ser realizada com oximetria de pulso e monitorização transcutânea $paCO_2$ / gasometria capilar (se os valores se correlacionam com a arterial) ⁽⁷⁷⁾.

As alterações electrolíticas podem ser o resultado da retenção crónica de dióxido de carbono (bicarbonato sérico elevado), tratamento com diuréticos (hiponatremia, hipocaliemia, hipocloremia), restrição de líquidos (ureia e creatinina elevadas) ou de todos em simultâneo ⁽⁷⁸⁾.

A análise microscópica de urina pode revelar a presença de eritrócitos ou excreção aumentada de cálcio, indicando provável nefrocalcinose por terapêutica prolongada com diuréticos. Neste caso deve ser também realizada ecografia renal ⁽⁷⁸⁾.

A necessidade de controlo radiológico depende da gravidade e das complicações da doença.

O ecocardiograma é útil para detectar sinais precoces de hipertensão pulmonar ou eventualmente cardiomiopatia hipertrófica secundária a terapêutica com corticóides ⁽⁷⁸⁾.

Programação da transferência, alta e ambulatório na DBP

Os prematuros com DBP apresentam um curso clínico e alterações funcionais proporcionais à gravidade da doença ⁽¹²⁾.

A programação da transferência e posteriormente da alta vai depender da reunião de critérios clínicos e sociais. À data da alta a estabilidade clínica do doente deve ser demonstrada por uma oxigenação adequada mantida, com atenção especial aos períodos de sono e alimentação e um ganho ponderal sustentado. Apesar da $satO_2$ ideal nos doentes dependentes de O_2 não



estar bem definida, os estudos mais recentes apontam para $\text{satO}_2 > 91\%$ (92-95%)^(79,80).

Por outro lado é importante avaliar a situação social, nomeadamente a competência parental a as condições sócio-económicas. Importa explicar a história natural da doença, alertar para sinais precoces de descompensação respiratória e medidas a tomar e prevenir infecções respiratórias^(12,81,82).

A frequência do controlo e a duração do seguimento serão determinados pela evolução clínica, achados funcionais e estudos imagiológicos.

Prevenção das infecções respiratórias na criança com DBP

A criança com DBP está particularmente sujeita a contrair infecções respiratórias nos primeiros 2 anos de vida, nomeadamente por vírus *influenza* e por vírus *sincicial respiratório* (VSR), sendo que nela essas infecções têm maior probabilidade de evoluir de forma grave ou mesmo fatal⁽⁸³⁾.

Recomenda-se que a criança com DBP, após a alta hospitalar, evite o contacto com indivíduos com infecção das vias aéreas superiores, a exposição a poluentes ambientais (em especial ao fumo do tabaco), a frequência de infantário nos primeiros 2, se possível 3, anos de vida e receba todas as imunizações disponíveis de acordo com a idade⁽⁸³⁻⁸⁸⁾. A questão da desparasitação tem levantado algumas controvérsias, nomeadamente quanto ao possível aumento do risco de doenças alérgicas⁽⁸⁹⁾.

Recomendações para a prevenção/ tratamento DBP:

Pré-natal:

- Prevenção do parto pré-termo
- Prevenção do *stress* oxidativo: administração de antibióticos maternos, programação do parto na suspeita de exposição a factores inflamatórios.
- Aceleração da maturação pulmonar:

Corticóides pré-natais

- Um ciclo de duas doses de 12mg de betametasona intramuscular (IM), intervaladas de 24 horas, às grávidas com ameaça de parto pré-termo entre as 24 e 34 semanas (34 semanas +6 dias).
- Intervalo óptimo para o nascimento: 24 horas - 7 dias após o tratamento
- Não são actualmente recomendados ciclos adicionais. A decisão de dose extra em gestações abaixo das 28 semanas deve sempre envolver uma equipa *sénior*.

Pós-natal:

Surfactante:

- Recém-nascidos com risco de desenvolver DMH deverão realizar surfactante.
- Profilaticamente (primeiros 15 minutos de vida) nos recém-nascidos < 26 S .

Considerar também profilaticamente nos recém-nascidos das 26 - 30S de idade gestacional se foi necessária intubação na reanimação ou se a mãe não fez corticóides ante-natais.

- Tratamento precoce nos RN com evidência de DMH (aumento das necessidades O_2).
- Segunda e terceira doses de surfactantes (eventualmente mais) poderão ser consideradas se houver evidência de DMH, com persistência da necessidade oxigénio e de ventilação mecânica ou de FiO_2 superior a 0,5 em CPAP a 6 cmH_2O . Também se aplica aos recém-nascidos que estiverem em CPAP e tenham indicação para passar a ventilação mecânica.
- Preferir surfactantes naturais a sintéticos (e porcino a bovino).

Ventilação

- CPAP / Ventilação não invasiva (protocolo)
- Ventilação com estratégias de protecção pulmonar (baixos volumes correntes, optimização PEEP e hipercapnia permissiva - PaCO_2 50-60mmHg e pH >7,2-7,25)

Oxigénio:

Na sala de partos:

- "Permitir" período de hipóxia fisiológica do RN nos



primeiros 5 minutos de vida (transição da circulação fetal para neonatal) - 60- 90%.

- Controlar a administração de oxigénio com um “blender” e monitorizar satO₂.
- Evitar dar oxigénio a 100%.

Na UCIN:

Fase prevenção/ evolução para DBP:

- Outros meios de regular o nível de oxigenação - PEEP, FR, perfusão, estimulação táctil
- SatO₂ aconselhada entre **85/88 e 93%**. Evitar satO₂ superiores a 94-95%.
- Alarmes aconselhados: 83 – 94% e evitar variações hipo e hiperóxia.

Fase DBP estabelecida:

- SatO₂ entre **91 – 94%**
- Alarmes aconselhados: 88 – 95%.

Manuseamento do oxigénio:

- Diminuição do aporte de oxigénio:
Entre 2 – 5% de cada vez, quando a satO₂ se mantém no limite superior do desejado, durante pelo menos 1 hora (períodos de vigília, sono e refeição).
- Aumento do aporte de oxigénio:
Se houver necessidade de aumentos superiores a 5 – 10% reavaliar a situação clínica e rever estratégias terapêuticas (ventilatórias ou outras).

Metixantinas

- Iniciar citrato de cafeína nos primeiros 10 dias de vida, se possível em D1.
- Se doente ventilado e estável, extubar após 6-12h após citrato de cafeína
- Doses:

Citrato de cafeína- indução: 20 mg/Kg, manutenção- 5mg/Kg/dia, 24/24h, ev ou oral

Níveis terapêuticos- 5-20µg/ml. Níveis tóxicos≥ 50µg/ml

Aminofilina- indução: 8 mg/Kg, manutenção: 1,5-3 mg/Kg/dose, 8/8 ou 12/12h, ev ou oral. Aumentar 20% da dose ao passar de ev para oral.

Níveis terapêuticos- 4-15µg/ml na apneia, 10-20 µg/ml no broncospasmo. Níveis tóxicos≥ 40µg/ml

Aporte de líquidos:

- Nos primeiros 5-7 dias:
Equilíbrio negativo de água com perda ponderal de 10-20% (máx 15%).
Balanço hídrico (entradas, diurese, perdas insensíveis, peso corporal e electrólitos- Na⁺)
- Aporte médio em D1: 70- 80mlKg/dia, com aumentos de 10-20 ml/Kg/dia até máx de 150 ml/Kg/dia em D7, mantidos até D14-21.

Nutrição:

- Nutrição parentérica em D1 (Consenso NP)
- Nutrição trófica precoce com leite materno (LM)
- Após perda inicial, aumento ponderal esperado ~15g/Kg/dia
- Necessidades calóricas médias dos RN com DBP: 120-150Kcal/Kg/dia.
- Aporte de leite máximo 150-160 ml/Kg/dia
Leite materno- enriquecer com fortificante de LM , suplementos de vitaminas e ferro
Fórmula para pré -termos (maior conteúdo calórico- até 80cal/100ml)
- Se necessário suplemento calórico (até 20%) associar maltodextrina e triglicérides cadeia média com *ratio* de calorias glucose:lipídeos de 1:1.
Doses:
Maltodextrina - 2-5% (1g-3,8 Kcal). Efeitos secundários: risco de diarreia com hiperosmolaridade.
MCToil - 1-2ml Kg/dia (1ml-7,7 Kcal). Efeitos secundários: atraso esvaziamento gástrico e aumento do risco de RGE.
- Vitamina A- ponderar 5000 U IM 3x semana durante 4 semanas (total de 12 doses) nos RN < 1000g ventilados ou com necessidade de O₂ suplementar após as 24 horas de vida.

PCA:

- Rastreio precoce (clínica e ecocardiograma) entre as 24-72 horas de vida nos RN MBP sintomáticos, RN < 28 semanas e RN 28-30 semanas de alto risco (sem corticóides pré -natais, SDR, asfixia) para avaliar o grau do *shunt*.
- Tratar PCA HS nos primeiros 2-5 dias de vida. Se tratamento médico sem sucesso ou contra- indicado -



laqueação cirúrgica no máximo até 2 semanas.

- Se PCA hemodinamicamente não significativo, realizar controlo ecográfico regular.
- Tentar manter aporte hídrico até 120 ml/Kg/dia (vigiar balanço).
- Evitar furosemida nos primeiros 7-10 dias de vida em RN pré-termo
- Terapêutica médica: indometacina ou ibuprofeno ev - 1 a 2 ciclos (quadro 2 e 3)
- Se instabilidade HD, interromper alimentação enteral e reiniciar 24-48 horas após.
- Não tratar preventivamente

Quadro 2 - Indometacina ev (intervalos de 12-24 horas):

Dose (mg/Kg)	<48h de vida	> 48h de vida	> 7 dias de vida
1ª dose	0,2	0,2	0,2
2ª dose	0,1	0,2	0,25
3ª dose	0,1	0,2	0,25

Quadro 3 - Ibuprofeno ev (intervalos 24 horas):

Dose	mg/Kg/dia
1ª	10
2ª	5
3ª	5

Diuréticos:

Melhoria da função pulmonar e diminuição da resistência vascular pulmonar, sem efeitos comprovados na redução da incidência e gravidade da DBP.

- **Furosemida:** tratamento do edema pulmonar, a partir dos 7-14 dias.
Doses - 1-2 mg/kg/dia, de 12/12 ou 24/24 horas ou em dias alternados.
- **Hidroclorotiazida e espironolactona:** podem ter indicação em doentes dependentes de ventilação, com evolução ou DBP estabelecida.
Doses - Hidroclorotiazida- 2-4mg/Kg/dia, 12/12h.
Espironolactona- 1-3mg/Kg/dia, 24/24h.

Broncodilatadores:

Utilização em doentes sintomáticos com risco de desenvolver DBP ou com DBP estabelecida.

- **Salbutamol:**
MDI (inalador): 100- 200 µg, cada 2 a 6 horas. Dose

dependente da resposta individual e da taquicardia induzida. ou

Solução nebulização: 0,1 a 0,5 mg/kg (0,02 a 0,1 ml/kg) em 4 ml de soro fisiológico, cada 2-6h.

- **Brometo de ipratrópio:**

MDI: 40 µg de 6/6 ou 8/8 horas ou

Solução para nebulização: 125µg em 4ml SF, 34x /dia, sobretudo se há hipersecreção brônquica.

A combinação de brometo de ipratrópio com βagonista tem maior efeito broncodilatador que ambas as terapêuticas isoladamente.

Corticóides pós-natais:

Os corticoides devem ser evitados nos primeiros 7 dias de vida.

Actualmente a sua utilização tem apenas como finalidade a extubação do RN.

Recomendações da Academia Americana de Pediatria e Sociedade Canadana de Pediatria (2002) para a utilização de corticoides endovenosos:

- Não devem ser usados por rotina
- O seu uso necessita de mais estudos
- A sua utilização excepcional, fora de ensaios clínicos deve ser nos RN em ventilação mecânica e O2 máximos, devendo a dose ser a mais baixa possível, por um período de tempo curto, e com consentimento dos pais

- DART Trail Protocol – 2006:

Dexametasona na prevenção da DBP- tratar apenas os RN de maior risco entre 7-14 dias de vida:

0,075 mg/kg/dose de 12/12hs – 3 dias ev/po

0,05mg/Kg/dose de 12/12 h – 3 dias

0,025mg/kg/dose 12/12hs - 2 dias

0,01mg/Kg/dose 12/12h – 2 dias

Se não for possível extubação a dexametasona deve ser suspensa

Corticóides alternativos à dexametasona, ainda em estudo:

Hidrocortisona ev:

1 mg/kg/ dia 12 /12h – 9 dias

0, 5 mg/kg/dia 12/12 h – 2 dias

ou

1mg/kg/dia 12/12h- 3 a 7 dias



Betametasona oral (Celestone® 1ml= 0,5mg=30gts, 1gt= 0,016 mg)

- 1-3 dias - 0,45 mg/kg/dose po 12/12hs
- 4-6 dias - 0,125 mg/kg/dose po 12/12hs
- 7-9 dias - 0,05mg/kg/dose po 12/12hs
- 10-12 dias - 0,025mg/kg/dose po 12/12hs

Os corticoides inalados, embora com menos efeitos secundários, não apresentam vantagem na extubação

- **Budesonido aerossol**
MDI: 200 µg 12/12h ou 8/8h
- **Beclometasona aerossol**
MDI: 250 µg 12/12h ou 8/8h

Alta:

Crítérios respiratórios para transferir para Hospital tipo 2:

Mínimo de 7 dias:

- Sem necessidade de suporte ventilatório, incluindo nCPAP ou O₂ nasal a "alto débito" (1-2 L/min)
- SatO₂ estável com O₂ nasal < 0,5L/min ou FiO₂ = 0,35 por campânula
- Sem registo de episódios de apneia
- Sem terapêutica com corticóides ou diuréticos
- Ganho ponderal consistente (~15 g/kg/d)

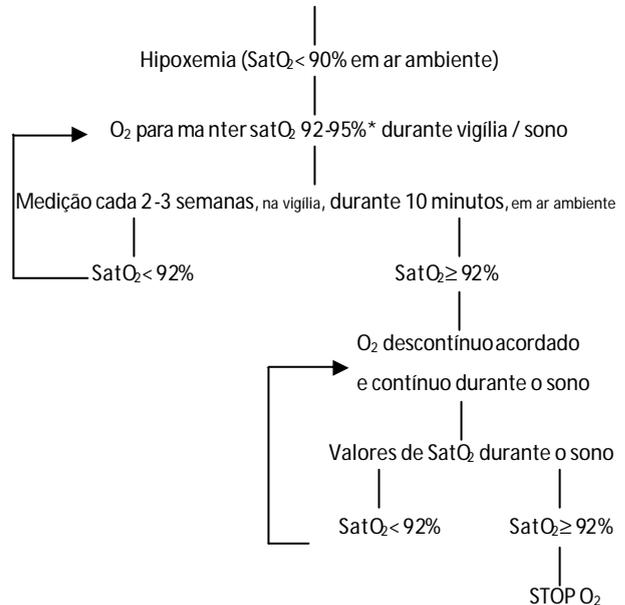
Crítérios para alta hospitalar:

- 1 semana sem alterações terapêuticas
- Adequada oxigenação (satO₂> 91%) em ar ambiente ou com FiO₂ <0,3 em todos os momentos do dia, com especial atenção para os períodos de sono prolongado e alimentação.
- Ganho ponderal satisfatório na última semana (~15 g/kg/d)
- Ingestão calórica adequada (120-150 cal/kg/d)
- Apoio clínico de equipa multidisciplinar: Neonatologia, Cardiologia, Pneumologia, ORL, Oftalmologia, Neurologia, Medicina Física e Reabilitação, Nutrição, Assistente Social e Psicologia.

Pós- alta:

- 1ª consulta: 1-2 semanas após a alta.
- Articulação com o Médico Assistente e apoio domiciliário, tentando manter o doente no domicílio.
- Avaliação do estado de nutrição, crescimento e desenvolvimento
- Manter adequado controlo da sintomatologia.
- Manter a função pulmonar o melhor possível (avaliação clínica, radiológica e funcional).
- Se dependente de O₂, este suspende-se quando satO₂> 91% durante a alimentação, actividade e sono. Inicia-se de forma descontínua durante o dia, mantendo-se durante a noite (algoritmo).
- Evitar internamentos programados para cirurgia nos meses Outono/Inverno.
- Promover estilos saudáveis de vida e prática de desporto
- Prevenir e intervir precocemente sobre as infeções respiratórias

Dependência de O₂ (cânulas nasais) à data da alta/ambulatorio – desmame:



*Nota-se hipertensão pulmonar ou cor pulmonale: satO₂~95-96

Prevenção das infeções respiratórias na criança com

DBP

- **Medidas gerais**

Evitar o contacto com indivíduos com infecção das vias aéreas superiores



Evitar a exposição a poluentes ambientais (em especial ao fumo do tabaco)

Adiar o infantário nos primeiros 2- 3 anos de vida

Imunizações de acordo com a idade.

- **Imunizações**

Programa Nacional de Vacinação (PNV):

Se clinicamente estável - seguir PNV, nas mesmas doses e na mesma idade cronológica que RN de termo / BCG e VHB- após 2000g

Vacinas extra- PNV:

Vacina contra *Streptococcus pneumoniae*

Vacina pneumocócica conjugada – recomendada abaixo dos 5 anos.

Vacina pneumocócica polissacárida – recomendada acima dos 2 anos.

Vacina contra a gripe

Idade cronológica igual ou superior a 6 meses (abaixo dos 6 meses de idade recomenda-se a vacinação dos contactos próximos).

Dosagem: 0,25 ml dos 6 aos 35 meses e 0,5 ml a partir dos 36 meses de idade.

Administrar anualmente, no Outono, de acordo as previsões de início da epidemia de gripe.

No primeiro ano de vacinação, administrar 2 doses com 4 semanas de intervalo.

Imunização passiva

Anticorpo monoclonal anti-VSR (*Palivizumab*®)

Todas as crianças com DBP no 1º ano de vida e no 2º ano de vida se, nos 6 meses anteriores ao início da época de risco, necessitaram de terapêutica com O₂ suplementar, diuréticos, corticóides ou broncodilatadores durante mais de uma semana.

Dosagem: 15 mg/kg/dose IM, com intervalo de 30 dias entre cada dose.

Administrar pelo menos 5 doses, durante os meses de maior incidência de infecção pelo VSR (primeira

em Outubro ou Novembro e última em Fevereiro ou Março do ano seguinte).

Terapêuticas e vacinas

A terapêutica anti-microbiana não interfere na resposta às vacinas.

Os corticóides, a imunoglobulina ev ou transfusões, apenas interferem na resposta às vacinas vivas, nomeadamente VASPR e vacina contra varicela.

O anticorpo monoclonal anti-VSR não interfere na resposta a qualquer vacina.

Bibliografia

1. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K; National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005 Dec;116(6):1353-60.
2. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967 Feb 16;276(7):357-68.
3. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979 Nov;95(5 Pt 2):819-23.
4. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988 Oct;82(4):527-32.
5. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1723-9.
6. Eduardo Bancalari. The newborn lung . Neonatology Questions and Controversies. Saunders Elsevier, Philadelphia, 1ed, 2008.
7. Cerny L, Torday JS, Rehan VK. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. *Lung* 2008;186:75-89.
8. Walsh M, Engle W, Lupton A, Kazzi SN, Buchter S, Rasmussen M, Yao Q; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.



- Oxygen delivery through nasal cannulae to preterm infants: can practice be improved? *Pediatrics*. 2005 Oct;116(4):857-61
9. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, Everette R, Peters N, Miller N, Muran G, Auten K, Newman N, Rowan G, Grisby C, Arnell K, Miller L, Ball B, McDavid G; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1305-11.
 10. M. Sánchez Luna. Asistencia respiratoria neonatal, tendencia actual. *An Pediatr (Barc)* 2009;70(2):107-110.
 11. Monte LFV, Filho LVFS, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *Jornal de Pediatria-vol 81, n°2,2005*.
 12. <http://www.netsvic.org.au/nets/handbook/index.efm> doc-id 897. Bronchopulmonary dysplasia.
 13. Suguihare C, Lessa AC. Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas. *Jornal Ped; vol 81, n°1(supl),2005*.
 14. Walsh MC, Szenfler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, Blackmond L, Jobe A. Summary preceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006; 117:S52-S56.
 15. Schimdt B, Robets R, Millar D, Kirpalani. Evidence-based neonatal drug therapy for preventing of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weights. *Neonatology* 2008;93:284-87.
 16. Onland W, Offringa M, DeJaegere AP, Van Kaam AH. Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia- a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):347-77.
 17. Greenough A. Emerging drugs for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008 Sep;13(3):537-46.
 18. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology* 2006; 30:209-218.
 19. Driscoll W, Davis J. Bronchopulmonary dysplasia. <http://medicine.medscape.com/article/973717>
 20. Editorial of Alan H Jobe. Postnatal corticosteroids for preterm infants- "Do what we say, not what we do". *N Engl J Med* 2004; 350: 1349-51.
 21. L.González e F. Puigventós. Serviço de Ginecologia e Serviço de Farmacologia do Hospital Universitário de Palma de Mallorca 15 de Maio de 2008 [www.elcomprimido.com/FARHSD/PROTPARTOPREMATURO_ACTUALIZACIÓN Maio 2008](http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROTPARTOPREMATURO_ACTUALIZACIÓN_Maio_2008).
 22. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA; MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Dec 20; 372 (9656): 2143-51.
 23. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E (Coordinators of WAPM Prematurity working group). Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008; 36:191-196.
 24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal Corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *RCOG: 2004* (Guideline nº 7)
 25. David S, Bevilacqua G, Carnielli V et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J. Perinat. Med.* 2007;35:175-186.
 26. Soll R, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactante in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Library* 2009, Issue 1.
 27. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Library* 2009, Issue 1.
 28. Soll RF, Blanco F. Natural surfactante extract versus synthetic surfactante for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (2): CD000144.
 29. Ramanathan R. Choosing a right surfactant for respiratory distress syndrome treatment. *Neonatology, vol.95, issue No.1, 2009*
 30. Halliday HL. History of surfactant from 1980. *Biol Neonate.* 2005; 87(4):317-22.
 31. Dijk PH et al. A comparison of the hemodynamic and respiratory effects of surfactant instillation during interrupted ventilation versus noninterrupted ventilation



- in rabbits with severe respiratory failure. *Pediatr Res* 1999 Feb; 45 (2): 235-40.
32. Segerer H et al. Rapid tracheal infusion of surfactant versus bolus instillation in rabbits: effects on oxygenation, blood pressure and surfactant distribution. *Biol Neonate*. 1996; 69 (2): 119-27.
33. Jacobsen T, Gronvall J, Petersen S, Andersen GE. Minitouch treatment of very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1993;82:934-8.
34. Subramaniam P, Henderson-Smart D, Davis PJ. Prophylactic nasal continuous positive airway ressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. In: The Cochrane Database Systematic Reviews 2005,20(3):CD001243.
35. Vanpee M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salamon M, Zupanicic JA, Pursley D, Jonsson B. Resuscitation and ventilation strategies for extremely preterm infants: a comparison study between two neonatal centers in Boston and Stockholm. *Acta Paediatr* 2007;96: 10-6.
36. Aly H, Massaro AN, Patel K, El-Mohandes AA. Is it safer to intubate premature infants in the delivery room? *Pediatrics* 2005;115:1660-5.
37. Baumer JH. International randomised controlled trial of patient triggered ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 2000;82: F5-10.
38. Beresford MW, Shaw NJ, Manning D. Randomised controlled trial of patient triggered and conventional fast rate ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 82: F14-18.
39. Chen J-Y, Ling U-P, Chen J-H. Comparison of synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. *Acta Paed Japon* 1997;39: 578-83.
40. Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, Callahan JD, Bull DH, Sola A et al. Randomized multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. *J Pediatrics* 1996;128:453-63.
41. Donn SM, Nicks JJ, Becker MA. Flow-synchronized ventilation of preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 1994;14:90-4.
42. Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee: stability of tidal volume and incidence of hypocarbia. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:240-5.
43. Lista G, Colnaghi M, Castoldi F, Condo V, Reali R, Compagnoni G et al. Impact of targeted-volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatr Pulmonol* 2004;37:510-4.
44. Piotrowski A, Sobala W, Kawczynski P. Patient-initiated, pressure regulated, volume-controlled ventilation compared with intermittent mandatory ventilation in neonates: a prospective, randomised study. *Intensive Care Med* 1997;23:975-81.
45. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art N^o: CD003666.
46. Sinha S, Donn S, Gavey J, McCarty M. Randomised trial of volume controlled versus time cycled, pressure limited ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F202-5.
47. Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Systematic Review* 2007; 18(3): CD000104.
48. Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the premature infant. *Curr Opin Pediatr* 2007 April;19(2):142-144.
49. Wei Zhou, Wen Lin. Hypercapnia and hypocapnia in neonates. *World J Pediatr* 2008 Aug;4(3):192-196.
50. Nicolau CM, Falcão MC. Efeitos da fisioterapia respiratória em recém-nascidos- análise crítica da literatura. *Rev Paul Pediatría* 2007; 25(1):72-5.
51. Hough JL, Flenady V, Johnston L, Woodgate PG. Chest Physiotherapy for reducing respiratory morbidity in infants requiring ventilatory support. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16; (3):CD006445.
52. M Aguiar, M Thió, R Eserig, M Brugada, M Vento. Investigación en reanimación neonatal: últimos avances. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(2):173-82.
53. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate*. 2005; 87: 27-34.
54. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% and 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008; 94: 176-182.



55. Kamlin CO, O'Donnell CP, Dabis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr*. 2006;148(5):585-9.
56. Sola A, Saldeno YP, Favareto V. Clinical practices in neonatal oxygenation: where have we failed? What can we do? *J Perinatology* (2008) 28,S28-S34.
57. Castillo A, Sola A, Baquero H, Neira F, Alvis R, Deulofeut R et al. Pulse oxygen saturation levels and arterial oxygen tension values in newborns receiving oxygen therapy in the neonatal intensive care unit: is 85% to 93% an acceptable range? *Pediatrics* 2008;121:882-9.
58. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwing L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003; 349: 959-667.
59. Goldsmith JP, Karotkin EH. Introduction to assisted ventilation. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, eds. Assisted Ventilation of the Neonate, fourth edition. Saunders Elsevier, Philadelphia 2003,1-14.
60. Schmidt B, Robersts RS, Davis P, Doyl LW, Barrington, Ohlsson A et al. Caffeine reduces the rate of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weights. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.
61. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology* 2006; 30:200-208.
62. Sociedad Iberoamericana de Neonatología. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos prematuro. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(5):454-81.
63. L Pereira da Sliva, M Pitta-Grós, D Virella, AC Moreira; M Serelha. Osmolality of preterm formulas supplemented with non protein energy supplements. *European Journal of Clinical Nutrition* 2008; 62:274-278.
64. Ramanathan R. Pharmacology review- Bronchopulmonary dysplasia and diuretics. *Neoreviews* vol9 n°6 2008 e260.
65. Wilkie RA, Bryan MH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987;111:278-82.
66. Ng GY, da S, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD003214.
67. Fok TF, Lam K, Ng PC, Leung TF, So HK, Cheung KL, Wong W. Delivery of salbutamol to nonventilated preterm infants by metered-dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer. *Eur Respir J* 1998;12:159-64.
68. Fok TF, Lam K, Ng PC, So HK, Cheung KL, Wong W, So KW. Randomised crossover trial of salbutamol aerosol delivered by metered dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; F100- F104.
69. Ballard J, Lugo RA, Salyer JW. A Survey of albuterol administration practices in intubated patients in neonatal intensive care units. *Respir Care* 2002;47:31-8.
70. Halliday HI, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21(1):CD001146.
71. Halliday HI, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001144.
72. Halliday HI, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD001145.
73. Thomas E, MD Young, Barry Magnum. Neofax. Thomson Reuters Clinical Editorial Staff. 2008.
74. DeCastro M, El-Khoury N, Parton L, Ballabh P, LaGamma EF. Postnatal betamethasone vs dexametasonone in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *J Perinatol*. 2009 Apr;29(4):297-304.
75. Rademaker KJ, deVries LS, Uiterwaal CS, Groenendaal F, Grobbee DE, Van Bel F. Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn and long-term neurodevelopmental follow-up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 jan;93(1):F58-63.
76. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled Versus Systemic Corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database of Sys Rev* 2007 Oct 17;(4):CD002057.
77. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Neonatología, manejo básico, procedimientos, problemas en la guardia, enfermedades, fármacos. 2006; 5ed: 74:595-600.



78. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual of Neonatal Care. 2008;6ªed;24C:343-346; 24J:373-377.
79. Askie LM, Henderson-Smart DG, Irving L, Simpson JM. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in Australasia. *Early Human Development* 2005 Feb;81(2):135-142.
80. Palomino MA, et al. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in Chile. *Early Human Development* 2005 Feb;81(2):143-9
81. Seguimento posterior al alta de la Unidad Neonatal – *An.Pediatr.*2003;58(supl1):46-53
82. Tratamiento domiciliário de los pacientes com displasia broncopulmonar – *An.Pediatr.(Barc)* 2006;64(supl1):36-45.
83. Administração do anticorpo monoclonal anti-vírus sincicial respiratório. *Direcção Geral de Saúde. Circular informativa nº 41/DSMIA de 21/09/2006.*
84. Suguihara C e Lessa AC. Prevenção da lesão pulmonar no prematuro extremo . S74 *Jornal de Pediatria - Vol. 81, nº1(supl),2005.*
85. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2003;112:193.
86. Imunization against infectious diseases. The Green Book. Department of Health 2007.
87. Leça -Pereira, Ana. Vacinas - aspectos práticos. Boletim informativo da Secção de Neonatologia da SPP 2003;20:5-7.
88. Programa Nacional de Vacinação 2006. Orientações técnicas nº 10. *Direcção Geral de Saúde. Circular normativa nº 08/DT de 21/12/2005.*
89. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2009 Jan;39(1):20-32.