

JOSÉ CARLOS AMADOR

*ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO DOS LACTENTES COM
DISPLASIA BRONCOPULMONAR*

**ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO DOS LACTENTES COM
DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

Este exemplar corresponde à versão final do exemplar da Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria.

Campinas, 06 de fevereiro de 2004.



Prof. Dr. Antonio Condino Neto

CAMPINAS

2004

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

JOSÉ CARLOS AMADOR

***ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO DOS LACTENTES COM
DISPLASIA BRONCOPULMONAR***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para a
obtenção do título de Doutor em Saúde da
Criança e do Adolescente, área de Pediatria..*

Orientador: Prof. Dr. Antonio Condino Neto

CAMPINAS

2004

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Am12e Amador, José carlos
Estudo do desenvolvimento dos lactentes com displasia
broncopulmonar / José Carlos Amador . Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientadores : Antonio Condino Neto
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. *Displasia broncopulmonar. 2. Lactentes. 3. Ganho de peso. 4.
*Desenvolvimento psicomotor 5. *Atividade motora. 6.
Desempenho nas crianças. 7. *Atividade motora. I. Antonio
Condino Neto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador:

Prof. Dr. Antonio Condino Neto

Membros:

1. Prof. Dr. Antonio Condino Neto

2. Prof. Dr. Fernando Perazini Facchini

3. Profa. Dra. Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzaccappa

4. Prof. Dr. Antonio Zuliani

5. Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos

**Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 2004

DEDICATÓRIA

Aos meus Mestres,

Dr. Eduardo de Almeida Rego Filho, exemplo de caráter, competência e retidão profissional.

e

Dr. Nelson Egydio de Carvalho e Dra. Angela Sara Jamusse de Brito, que me incentivaram no estudo da Neonatologia.

A vocês, minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela saúde para vencer mais essa etapa

Aos pacientes e familiares por participarem desse trabalho, razão maior de sua realização.

À minha querida família,

Meus pais, Severino Amador e Maria Izabel. Pelo amor e estímulo a mim dedicado.

Minha querida e amada esposa, Mara. Pela compreensão e incentivo.

Minhas filhas, Bruna e Mariana, razão de minha vida. Pelo incentivo

Ao Tio Olidio e Tia Terezinha, que fizeram de sua casa em Campinas a extensão de meu lar

À Direção do Hospital Universitário Regional de Maringá, aos colegas da Pediatria e UTI neonatal, enfermeiras e funcionários. Muito Obrigado

À empresa de Transporte Coletivo Cidade Canção, pela ajuda aos pacientes carentes.

À Dra Zuleika Thomson, minha orientadora do Mestrado, pelo incentivo.

Ao Dr. José Dirceu Ribeiro, pelo apoio em estudar UNICAMP.

Um agradecimento especial ao meu orientador, Dr. Antonio Condino Neto, pela paciência, competência e carinho na orientação desse trabalho.

*“Imagine um mundo sem posses.
Eu me admiraria se você puder.
Sem necessidades de ganância ou fome
Uma irmandade entre os homens.
Imagine todas as pessoas,
dividindo o mundo...”*

*Você pode me chamar de sonhador,
mas eu não sou apenas um.
Espero que um dia se junte a nós e o mundo
será um só”.*

JOHN LENNON

	PÁG.
RESUMO	xxv
ABSTRACT	xxix
1- INTRODUÇÃO	33
1.1- Considerações preliminares	35
1.2- Revisão de Literatura.....	36
1.2.1- Definição.....	36
1.2.2- Idade Gestacional.....	39
1.2.3- Antecedentes Perinatais.....	40
1.2.4- Fatores Perinatais.....	41
1.2.5- Diagnóstico.....	46
1.2.5.1- Laboratorial.....	46
1.2.5.2- Radiológico.....	47
1.2.5.3- Ultra-sonográfico.....	47
1.2.5.4- Anatomopatológico.....	48
1.2.6- Sequelas.....	49
1.2.7- Desenvolvimento ponderal.....	50
1.2.8- Sistema Nervoso Central e Desenvolvimento Neuropsicomotor.....	51
2- JUSTIFICATIVA	53
3- OBJETIVOS	57
3.1- Objetivos Geral.....	59
3.2- Objetivos Específicos.....	59
4- PACIENTES E MÉTODOS	61
4.1- Considerações Éticas.....	63
4.2- Área de Abrangência da população de estudo.....	63
4.3- Casuística.....	64
4.4- Seleção dos pacientes.....	65
4.5- Coleta dos dados.....	65
4.5.1- Variáveis do período de internamento.....	66

4.5.2- Variáveis do período ambulatorial.....	70
4.6- Estatística.....	71
5- RESULTADOS.....	73
5.1- Descrição da Coorte.....	75
5.2- Dados perinatais.....	76
5.3- Assistência Ventilatória.....	78
5.4- Evolução ponderal.....	80
5.5- Desenvolvimento Neuropsicomotor.....	84
5.6- Tempo de Internamento.....	85
5.7- Radiologia.....	86
5.8- Ecocardiograma.....	86
5.9- Alimentação.....	86
5.10- Quadro Infeccioso e hematológico.....	87
5.11- Intercorrências após a alta hospitalar.....	88
6- DISCUSSÃO.....	91
6.1- Distribuição da Coorte.....	93
6.2- Dados perinatais.....	94
6.3- Assistência Ventilatória.....	95
6.4- Evolução ponderal.....	97
6.5- Desenvolvimento Neuropsicomotor.....	98
6.6- Tempo de internamento.....	99
6.7- Radiologia.....	100
6.8- Alimentação.....	100
6.9- Quadro Infeccioso e hematológico.....	102
6.10- Intercorrências após a Alta Hospitalar.....	102
6.11- Tratamento.....	103
7- CONCLUSÕES.....	107
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	111
9- ANEXOS.....	123

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	Adequado para Idade Gestacional
C.I.A.	Comunicação Inter Atrial
C.I.V.	Comunicação Inter Ventricular
CN	Comprimento ao nascer,
C4	Comprimento na 4ª consulta, 6º mês de idade gestacional corrigida
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRF	Capacidade Residual Funcional
DBP	Displasia Broncopulmonar
DPC	Doença Pulmonar Crônica
E.C.G.	Ecocardiograma
FiO ₂	Fração inspiratória de O ₂
GIG	Grande Para Idade Gestacional
H.U.R.M.	Hospital Universitário Regional de Maringá
HIC	Hemorragia Intra-craniana
HIVC	Hemorragia Intra-ventricular
I.B.G.E.	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IG	Idade gestacional
IPEM-Pr	Instituto de Pesos e Medidas do Paraná
NCHS	National Center for Health Statistics
NPP	Nutrição Parenteral Parcial
O ₂	Oxigênio
PN	Peso de Nascimento
P4	Peso na 4ª consulta, 6º mês de idade gestacional corrigida
PCA	Persistência do Canal Arterial
PCN	Perímetro cefálico ao nascimento
PC4	Perímetro cefálico na 4ª consulta 6º mês de idade gestacional corrigida
PaCO ₂	Pressão parcial do dióxido de carbono
Perc.	Percentil

PIG	Pequeno para Idade Gestacional
PaO ₂	Pressão parcial do oxigênio
RN	Recém Nascido
RNMBP	Recém Nascido de Muito Baixo Peso
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
SUS	Sistema Único de Saúde
U.E.M.	Universidade Estadual de Maringá
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USA	United States of America
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VPM	Ventilação Pulmonar Mecânica

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1 Descrição da coorte.....	76
Tabela 2 Evolução ponderal dos grupos: DBP e controle.....	81
Tabela 3 Deficiências do Teste de Denver aos 6 meses, nas crianças do grupo DBP	85
Tabela 4 Hemoculturas e pesquisa de fungos na urina nos 22 pacientes.....	88
Tabela 5 Evolução das variáveis relacionados ao internamento e ao desenvolvimento neuropsicomotor.....	89

LISTA DE FIGURAS

	<i>PÁG.</i>
Figura 1 Mapa de Maringá e região noroeste do Estado do Paraná.....	64
Figura 2 Fluxograma – Etapas.....	66
Figura 3 Distribuição relativa dos pacientes.....	75
Figura 4 Uso do Surfactante nos grupos DBP e controle.....	77
Figura 5 Tempo de ventilação pulmonar mecânica	78
Figura 6 Variação máxima de PaO ₂ e máxima e mínima de PaCO ₂	79
Figura 7 Evolução do peso.....	83
Figura 8 Evolução do comprimento e perímetro cefálico.....	84

RESUMO



Este estudo teve como objetivo analisar prospectivamente o desenvolvimento ponderal e neuropsicomotor de dois grupos de crianças nascidas com peso inferior a 1.500g, com e sem DBP, observar as principais intercorrências dessas crianças no período de estudo, observar quais variáveis influenciaram no diagnóstico da DBP e comparar os resultados obtidos com os trabalhos mais recentes da literatura mundial. Foram analisadas 22 crianças com peso inferior a 1.500g, que deram entrada na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, do Hospital Universitário Regional de Maringá, no período de 01 de outubro de 1999 a 30 de junho de 2001. As crianças foram divididas em 2 grupos: grupo DBP, e grupo controle. Para definição de DBP utilizou-se o critério de Shennan. As principais variáveis estudadas foram: idade gestacional, peso ao nascimento, peso aos 6 meses de idade gestacional corrigida, avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor (Teste de Denver). Os testes utilizados para as comparações foram os de Mann-Whitney, Fischer e Pearson. Os resultados demonstram que o desenvolvimento ponderal é menor no grupo DBP. Os pesos em Kg ao nascimento e no sexto mês de idade gestacional corrigida foram significativamente menores no grupo DBP (respectivamente $0,92 \pm 0,18$ e $5,73 \pm 1,55$) comparados ao grupo controle (respectivamente $1,18 \pm 0,17$ e $7,19 \pm 1,17$, $p < 0,05$). Os comprimentos em cm ao nascimento e no sexto mês de idade gestacional corrigida, também foram significativamente menores no grupo DBP (respectivamente $33,7 \pm 2$ e $60 \pm 3,8$) em relação ao grupo controle (respectivamente $37,23 \pm 1,78$ e $64 \pm 2,9$, $p < 0,05$). Os perímetros cefálicos ao nascimento e no sexto mês de idade gestacional corrigida em cm acompanharam as variáveis anteriores, tanto no grupo DBP (respectivamente $24,36 \pm 1,99$ e $40,71 \pm 2,02$, $p < 0,05$), como no grupo controle ($26,43 \pm 1,78$ e $43,3 \pm 1,5$, $p < 0,05$). As crianças do grupo DBP necessitaram mais tempo de VPM 27,8 dias ($\pm 25,3$) do que o grupo controle de 13,9 dias ($\pm 11,3$). O tempo total de dependência do O_2 no grupo com DBP foi de 59,7 dias ($\pm 14,6$) e no grupo controle 13,5 ($\pm 11,6$). O tempo para recuperar o peso de nascimento foi maior nas crianças do grupo DBP, de 20,9 ($\pm 6,6$) dias, enquanto o grupo controle precisou de 13,4 ($\pm 5,5$) dias. As crianças do grupo DBP foram expostas a concentrações de O_2 e a picos de hipo e hipercapnemia maiores do que o grupo controle. Com exceção do tempo de VPM, essas diferenças foram significativas ($p < 0,05$, teste de Mann-Whitney). As crianças do grupo DBP apresentaram mais complicações e internações, principalmente pulmonares, em relação ao grupo controle. Não houve diferenças

significativas no Apgar, tanto no 1º, quanto no 5º minutos entre os grupos. Na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor, todas as crianças do grupo DBP apresentaram algum tipo de alteração, já no grupo controle somente um apresentou alteração. Os resultados encontrados, quando comparados com os trabalhos pesquisados com crianças de mesmo peso e idade gestacional, são muito semelhantes, levando-se às seguintes conclusões: o peso ao nascimento está associado à DBP, e estas crianças apresentam mais intercorrências, menor ganho ponderal e alteração no desenvolvimento neuropsicomotor.

Palavras-chave: displasia broncopulmonar, lactentes, desenvolvimento psicomotor, evolução ponderal.

ABSTRACT



This work has the aim to analyze prospectively the weight and height evolution and the neuropsychomotor development of two groups of children who were born with less than 1500g with or without bronchopulmonary dysplasia; to observe their main disorders during the study period; to observe the variables which had influence in the diagnosis of the bronchopulmonary dysplasia and to compare the results in the medical literature. It was analyzed twenty two children presenting less than 1,500g which were attended in the Neonatal Intensive Care Unit of the Hospital Universitário Regional de Maringá, from October 1st , 1999 to June 30th , 2001. The children were classified in two groups: bronchopulmonary dysplasia group and control group. To define bronchopulmonary dysplasia it was used the Shennan criteria. The main variables were: gestational age, birth weight, weight at 6 months of corrected gestational age, and evaluation of neuropsychomotor development (Test of Denver). The tests used for comparisons were Mann-Whitney, Fischer, and Pearson. The results showed that during birth, the bronchopulmonary dysplasia group presented an averaged weight of 0.922 Kg (\pm 0.18) and the control group presented 1.187 Kg (\pm 0.17). At 6 months of corrected gestational age, the average weight of the bronchopulmonary dysplasia group was 5.73 Kg (\pm 1.55) and the control group was 7.19 Kg (\pm 1.17). At the sixth month of age, the bronchopulmonary dysplasia group presented an average length of 60 cm (\pm 3.8) and the cephalic perimeter of 40.71 cm (\pm 2.02), lower than the control group. The bronchopulmonary dysplasia group needed longer VPM time (7.8 days, \pm 25.3) compared to the control group (13.9 \pm 11.3 days). The total time of O₂ dependence in the bronchopulmonary dysplasia group was 59.7 days (\pm 14.6) and in the control group was 13.5 days (\pm 11.6). The time to recover birth weight was longer in the bronchopulmonary dysplasia group (20.9 \pm 6.6 days), compared to the control group (13.4 \pm 5.5 days). The bronchopulmonary dysplasia group was exposed to a higher O₂ concentration and to several peaks of hypo and hypercapnemia than the control group. These differences were significant (p<0.05, Mann-Whitney test). The bronchopulmonary dysplasia group presented more complications and attendance at the hospital, mainly lung problems compared to the control group. The Apgar index, in the first and fifth minute was lower in the bronchopulmonary dysplasia group. In the evaluation of the neuropsychomotor development, all children with bronchopulmonary dysplasia presented some kind of delay. In the control group, only one child presented this feature.

Our results were very similar to other reports comparing children with the same weight and gestational age. We conclude that the birth weight is associated to the bronchopulmonary dysplasia and the children present more disorders, lower weight and height gain, and delay in the neuropsychomotor development.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, psychomotor development, lactants, weight and height evolution.

1- INTRODUÇÃO

1.1-CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES

Nas últimas quatro décadas, ocorreram grandes avanços na área de neonatologia. Bebês que antes eram considerados inviáveis do ponto de vista médico, passaram a ser viáveis. A prematuridade se tornou um capítulo ainda mais estimulante, somando-se a novas técnicas e a profissionais brilhantes. Bebês com menos de 1.500g que, até algumas décadas atrás tinham probabilidade estatística de sobrevivência próxima de zero, passaram a ter uma sobrevivência muito parecida com a dos bebês a termo.

Quando essa situação foi considerada limítrofe, passou-se a investir e a trabalhar com bebês prematuros com menos de 1.000g e, a seguir, com os de até 600g, estes considerados de extremo baixo peso, e os resultados são no mínimo estimulantes.

O uso de novos antibióticos tem trazido bons resultados no combate às infecções nas unidades de tratamento intensivo. O uso do corticóide ante-natal mostrou-se extremamente eficiente na aceleração da maturidade pulmonar. Novas modalidades de respiradores, acoplados a novas técnicas de respiração, tornam possível manter esses pequenos seres humanos vivos, até que tenham capacidade de respiração espontânea.

A descoberta e a introdução do surfactante exógeno provocou impacto sem precedentes na mortalidade e morbidade desses prematuros. A síndrome do desconforto respiratório do recém nascido (SDR) passou a ser considerada uma doença de bom prognóstico e não mais uma doença praticamente incurável.

Nada disso seria possível se, ao lado dessas novas técnicas e descobertas não houvesse um conjunto de profissionais brilhantes e dedicados, pelo mundo. Entre esses, torna-se necessário citar a pessoa do Dr. Northway.

Surge um novo e grande desafio, destinado aos novos pesquisadores da área. Já é possível manter esses bebês vivos, porém questiona-se de que forma é possível evitar as freqüentes e importantes seqüelas. Bons resultados já começaram a aparecer, o que tornam estimulantes as pesquisas sobre a matéria e o principal fator propulsor desta proposta de trabalho.

É a partir do conhecimento fundamentado em pesquisas científicas e no trabalho prático de equipes multidisciplinares estruturadas, que as seqüelas as quais esses pacientes estão expostos, poderão ser evitadas, proporcionando a esses pequenos prematuros, perspectivas de melhor qualidade de vida.

Se os resultados alcançarem valores significativos quanto aos objetivos propostos, ter-se-á cumprida a proposta de trabalho de forma satisfatória, pois estamos preocupados e cientes da importância da pesquisa na área de neonatologia, em que se pesem as possibilidades de sobrevivência de prematuros de extremo baixo peso, bem como nas possíveis seqüelas. A preocupação com a matéria e mesmo a rotina na clínica, revela por meio da reflexão e análise, a importância de novos estudos sobre a ocorrência desta patologia.

1.2-REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1-Definição

NORTHWAY et al em 1967 foram os primeiros a descrever a DBP, apresentando-se como condição fundamental à prematuridade. ALAGAPPAN et al (1998) e NORTHWAY et al (1967), descrevem a DBP como uma inflamação crônica com fibrose pulmonar e gênese multifatorial, sendo a forma mais comum de comprometimento a longo prazo do sistema respiratório dos prematuros, cuja incidência tem aumentado paralelamente com o aumento da taxa de sobrevivência dos neonatos em cuidados intensivos. Particularmente, tem havido maior sobrevivência dos neonatos com menos de 1.500g, devido principalmente ao uso do surfactante, sendo que esses pacientes têm alto risco para DBP.

DAVIDSON et al.(1990), JOBE & MACHIKO.(1998), KIRPALANI et al.(1999), LOMBET(1998), ROSSI et al.(1998), SWANSON et al.(1987), TAPIA et al.(1990) apontam o comprometimento de 9% dos recém-nascidos com peso inferior a 1.000g, TAPIA et al. (1990) observaram até 6% em menores de 1.500g ao nascer, submetidos à ventilação pulmonar mecânica(VPM). ROSSI et al. (1998) relataram que quando se destaca um grupo de risco para a DBP, essa percentagem atinge 25% a 96%, com aumento da incidência quanto menor o peso de nascimento. Estatísticas norte-americanas estimam, a cada ano, o aparecimento de cerca de 7000 casos de DBP, cuja mortalidade pode atingir 15% nos primeiros anos de vida.

EGRETEAU et al. (2003) relatam em seu trabalho realizado em 8 centros de referência para prematuros na França, que a idade gestacional foi o fator preditivo mais importante tanto para a morbidade quanto para a mortalidade da DBP.

JACQUELINE et al. (1999), apresentam como causa da maior incidência de DBP nos prematuros extremos, a imaturidade pulmonar. O desenvolvimento pulmonar nas crianças de 24 a 27 semanas de gestação está no estágio canicular. Com 31 a 34 semanas de gestação, estão no estágio sacular, durante o qual os cilindros saculares são subdivididos em cristas secundárias, tornando-se alvéolos.

SAUGSTAD (2003). Aponta 4 fatores relacionados ao desenvolvimento da DBP: 1- A imaturidade pulmonar do prematuro, que é frequentemente exposto a hiperóxia.

2- A inabilidade das defesas antioxidantes.

3- Maior suscetibilidade a infecção e a inflamação

4- Ferro livre, proveniente da catalise e produção de reativos tóxicos do oxigênio.

O trabalho pioneiro de NORTHWAY, em 1967, tornou-se um marco no estudo e compreensão da DBP, bem como um estímulo para muitos outros pesquisadores, que passaram a se dedicar ao assunto. O autor, nessa época, mostrava-se preocupado com as crianças sobreviventes da doença de membrana hialina, (definição mais atual: Síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido - SDR). Afirmava que, apesar de mais crianças estarem sobrevivendo devido a novas técnicas incorporadas à neonatologia, essas mesmas crianças começavam a apresentar seqüelas importantes, e mencionava como fatores determinantes: 1) a toxicidade do oxigênio; 2) a pressão ventilatória intermitente e 3) pobre drenagem brônquica, secundária à entubação endotraqueal. Todos os pacientes eram prematuros e foram ventilados por mais de 24 horas com concentrações de oxigênio entre 80 a 100% e com pressão positiva intermitente. Durante a recuperação, os neonatos apresentavam dificuldade respiratória persistente e uma progressão radiográfica característica, que resultava em alterações císticas pulmonares. Antes que fosse notada uma lenta melhora, foram necessárias maiores concentrações de oxigênio durante várias semanas. Nos neonatos que morreram, a autópsia revelou que seus pulmões estavam difusamente envolvidos. Não foi possível incriminar unicamente os efeitos tóxicos do oxigênio concentrado, uma vez que esses neonatos tinham recebido também terapia respiratória por entubação endotraqueal. Nessa oportunidade, o autor, baseado nas observações clínicas individuais de cada paciente, dividiu a patologia em quatro estágios:

os estágios I e II não apresentavam distinção da SDR e ocorriam nos primeiros dez dias de vida; os estágios III e IV se caracterizavam pela sua cronicidade, sendo o último estágio o mais severo, podendo persistir por mais de 28 dias.

BANCALARI e colaboradores (1979) propuseram para o diagnóstico de DBP, somente os pacientes que tivessem desenvolvido insuficiência respiratória e necessitassem de ventilação mecânica pelo período mínimo de 3 dias, que mantivessem os sinais respiratórios e a necessidade de oxigênio no mínimo até o 28^o dia de idade pós-natal, acompanhados de alterações radiológicas. Observações posteriores realizadas por SHENNAN e colaboradores (1988) constataram que recém-nascidos de muito baixo peso, freqüentemente preenchiam os critérios de BANCALARI e colaboradores (1979) para o diagnóstico de DBP, mas apresentavam pouca dificuldade respiratória no momento da alta hospitalar e não eram mais dependentes do oxigênio. Propuseram então, uma nova definição: a DBP é a dependência do oxigênio ao alcançar o recém-nascido 36 semanas de idade pós-concepcional, acompanhada de alterações radiológicas e história de ventilação mecânica. É esse o critério mais aceito para investigação clínica e o adotado para a definição de DBP neste trabalho.

CHARAFEDDINE et al. (1999) descreveram 2 formas de doença pulmonar crônica (DPC) atípica, que ocorria em prematuros com menos de 1.000g. A primeira era a DPC acompanhada da SDR, que ocorria após a resolução inicial da doença pulmonar e a segunda era a DPC sem SDR que ocorria sem se precedida pela doença aguda do pulmão. Essas duas formas são aparentemente menos severas que a DBP clássica, descrita por NORTHWAY et al. (1967) e BANCALARI et al. (1979). Os achados não satisfaziam a definição de DPC. As DPC atípicas eram mais freqüentemente observadas em UTI neonatal. Existem poucos dados sobre a incidência e o curso destas apresentações atípicas. O estudo foi conduzido após a era surfactante.

BANCALARI et al. (2003) relata que o Instituto Nacional de Saúde dos U.S.A. em recente “workshop” sobre DBP, considerou necessário revisar a terminologia, definição e compreensão corrente da patogênese de DBP. O consenso deste “workshop” foi se referir a este processo patológico como DBP, adotando novamente o nome utilizado em literatura mais antiga, ao invés do termo "doença pulmonar crônica", para distinguir este

processo pulmonar neonatal das várias doenças crônicas pulmonares vistas em etapas posteriores de vida. Além disso, para adotar novamente o nome DBP, foi proposta uma definição mais completa, que utiliza a dependência do oxigênio nas 36 semanas de idade pós concepcional, mais uma duração total de oxigênio igual a 28 dias, e delineando a severidade em branda, moderada ou severa e diferenciando entre bebês com menos ou mais do que 32 semanas de gestação em termos de critérios de diagnóstico. O autor supra-citado afirma ainda, que esse critério é efetivamente correto para os bebês de baixa idade gestacional, enquanto penaliza os de idade gestacional maiores.

1.2.2-Idade Gestacional

A idade gestacional dos pacientes com diagnóstico de DBP diminui nas últimas décadas e varia de 26 a 30 semanas na literatura pesquisada.

BRUNTON et al. (1998) estudaram no período de janeiro de 1991 a novembro de 1994, 60 prematuros com diagnóstico de DBP, recrutados das Unidades de Cuidados Intensivos de Pediatria do The Children's Hospital, Hamilton Health Sciences Corporation e St. Joseph's Hospital, Hamilton, Ontário e encontraram uma média de idade gestacional (IG) de 26 semanas ($\pm 1,5$).

TONINI et al.(1997) estudando 5 prematuros com DBP e encontraram uma idade gestacional de 27 semanas (± 3). BOECK et al. (1998) estudando a resposta da DBP ao broncodilatador em vinte e dois pacientes no ano de 1989, obtiveram uma média de idade gestacional de 28 semanas.

CHARAFEDDINE et al. (1999), estudando 177 prematuros com peso inferior a 1251g durante 2 anos, para verificar a incidência da DBP, após a era do surfactante, obteve uma média de idade gestacional de 26,1 semanas ($\pm 1,6$), para a DBP clássica e 26,8 semanas ($\pm 1,3$) para a DBP atípica.

MEISELS et al. (1986) observaram em seu trabalho, que tinha com objetivo principal avaliar o crescimento e desenvolvimento de 17 prematuros com peso menor que 2501g e diagnóstico de DBP no período de setembro de 1980 a agosto de 1982, encontraram uma idade gestacional de 30,1 semanas ($\pm 2,8$).

1.2.3-Antecedentes Perinatais

No Japão, a Síndrome de Wilson-Mikity, variante de Síndrome de DBP, está associada com o aumento de neutrófilos elastase em aspirados de traquéia ao nascimento, indicando a migração antenatal de leucócitos aos pulmões. STISKAL et al. (1999) relataram que a colonização de crianças antes do parto ou no parto por organismos como *Ureaplasma Urealyticum*, *Chamydia* e *Mycoplasma*, tem sido associada com a DBP, embora até agora não haja nenhum consenso sobre a importância desses organismos na patogênese da DBP. A DBP que ocorre em crianças de muito baixo peso que não fizeram inicialmente SDR severa pode ser explicado, em parte, pelo início da inflamação pulmonar intra-útero, que então progride para a DBP.

A exposição do feto a citocinas pró-inflamatórias, que resulta em ativação de uma seqüência inflamatória e subseqüentemente levando à DBP, é uma nova doença, resultado de recentes mudanças de práticas perinatais que aumentaram a sobrevivência dessas crianças de pouca idade gestacional. Perinatologistas estão fazendo todo o esforço para retardar o parto prematuro e tratar com antibióticos, tocolíticos e glicocorticóides. Muitos desses partos prematuros têm como componentes, processos infecciosos/inflamatórios associados.

JOBE (2003) relata que os pulmões de fetos prematuros são expostos freqüentemente a corticóide antenatal e a corioamnionite. Clinicamente e histologicamente o corticóide antenatal e a corioamnionite estão associados com a aceleração da maturidade pulmonar, mas em modelos experimentais, ambos corticóide e inflamação intra-útero(corioamnionite) diminuem a alveolização.

JOHNSON, D. E. et al. (1988) observaram que a serotonina tem um papel importante nas doenças pulmonares pediátricas, e seu efeito constritor nos brônquios e musculatura lisa, está muito bem documentado. JOHNSON, D. E. et al. (1988) e KNIGHT et al. (1998) em estudos epidemiológicos mostraram que bebês de mães que fumam durante a gravidez, têm maior risco de serem acometidos pela síndrome da morte súbita e de asma. TABBASIAN et al. (1989) afirmam que embora o mecanismo básico desses efeitos esteja longe de diminuir a resistência, o estímulo exercido pela nicotina sobre células neuroendócrinas pulmonares já está comprovado.

SCHÜLLER et al. (2000) afirmam que as células neuroendócrinas pulmonares funcionam como quimiorreceptores hipoxi-sensíveis, e eles liberam peptídeos e aminas biogênicas que são mediadores importantes na adaptação pulmonar neonatal. Alguns destes produtos agem adicionalmente como fatores de crescimento de “*autocrine*” (modalidade de ação em que o hormônio se liga a receptores afetando a função da célula que o produziu). Foram observados aumentos de células neuroendócrinas pulmonares em vários pulmões de crianças associado ao uso de cigarro pela mãe.

Os mesmos autores sugerem que, a exposição intra-útero das células pulmonares fetais neuroendócrinas à nicotina ou a 4-(metilnitrosamino)-1-(3 piridil)-1-butanone (NNK), do cigarro, contribui para o desenvolvimento de desordens pulmonares em crianças, por meio de dois mecanismos: 1) do efeito direto da liberação da serotonina na resposta do receptor α_7 , estimulando a musculatura lisa vascular e crescimento do fibroblasto, 2) o efeito indireto da serotonina sobre as células neuroendócrinas pulmonares via ativação da serina-treonina proteína quinase Raf-1, resultando em mais células para sintetizar e liberar serotonina. Em recente estudo em macacos *Rhesus*, revelou-se o aumento de níveis pulmonares de receptores α_7 , acompanhado pelo aumento do número de células neuroendócrinas pulmonares em neonatos de mães que estiveram cronicamente expostas à nicotina.

Embora poucos dados sobre genética molecular da DBP tenham sido publicados HALLMAN E HAATAJA (2003), relatam que genes codificados de proteínas multifuncionais em pulmão distal são os principais candidatos a causar doenças pulmonares neonatais, incluindo a DBP.

1.2.4-Fatores Perinatais

BAUMGART et. (2000), NARYANAN et al. (1999) relataram que os prematuros em ventilação mecânica, são considerados um grupo de risco para a persistência do canal arterial (PCA), devido à dificuldade do controle de líquido, uma vez que muitos prematuros mantêm o canal aberto, dificultando a retirada do ventilador e favorecendo a infecção.

Outras situações e patologias próprias do prematuro o predis põem à falência respiratória, necessitando de ventilação mecânica, e conseqüente exposição a elevadas concentrações de oxigênio, altas pressões inspiratórias e expiratórias.

LOCKRIDGE et al. (1999) observaram que os recém-nascidos são vulneráveis à angústia respiratória por uma variedade de fatores, e em muitos desses, aumentados pela prematuridade. A parede do tórax mal ossificada do recém-nascido é extremamente flexível, oferecendo o mínimo de resistência ao colapso, levando a um volume pulmonar reduzido ao término de exalação (capacidade residual funcional - CRF). A CRF diminuída, exige esforço respiratório adicional para expandir completamente os pulmões em cada inspiração, predispondo a criança à atelectasia. Os músculos respiratórios dos recém-nascidos são pouco desenvolvidos e facilmente levados à exaustão, contribuindo pouco para a expansão pulmonar. A presença de quantidade adequada de surfactante pulmonar é essencial para função respiratória normal. O surfactante baixa a tensão da superfície alveolar, fazendo os alvéolos abrirem mais facilmente com a inspiração, prevenindo o colapso ao final da expiração. A deficiência de surfactante aumenta a dificuldade em manter a CRF adequada, forçando a criança a gerar altas pressões para expandir novamente os pulmões em cada respiração. Finalmente, a complacência do pulmão do neonato, também pode impedir a respiração efetiva. A complacência pulmonar recorre à elasticidade do pulmão e reflete quanta pressão é exigida para estirar o tecido pulmonar e encher os alvéolos com um determinado volume de ar. Doenças pulmonares sem etiologia definida, tendem a diminuir a complacência, causar ineficiência na função respiratória, e aumento do consumo de energia. Esta característica fisiológica contribui para a ocorrência de atelectasia, além de acelerar o fracasso respiratório, especialmente em crianças menos maduras.

PARKER E ABMAN (2003) relatam que historicamente os estudos têm mostrado a importância da hipertensão pulmonar na patologia da DBP, com a suposição de que as anormalidades pulmonares vasculares são conseqüência do dano no espaço aéreo, e que o crescimento desordenado dos vasos pulmonares contribuem para a patogênese da DBP.

A gravidade da evolução clínica desses prematuros dificulta o aporte calórico-protéico desejado por via enteral, fazendo-se necessária a introdução de nutrição parenteral, a qual provê menor quantidade calórica por volume utilizado, necessitando-se maior aporte hídrico e também, predispondo deficiências vitamínicas. Soma-se a isto, o maior risco infeccioso desses prematuros, imaturos imunologicamente e submetidos a grande número de procedimentos invasivos: entubação traqueal, cateterização venosa, passagem de sondas gástricas, coletas de exames por meio de punções repetidas, longa permanência em terapia intensiva. Completa o cenário para o desenvolvimento da DBP, o fato desses recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) possuírem imaturidade e baixas reservas dos sistemas antioxidantes de proteção pulmonar, (catalase, superóxido-dismutase, glutation-peroxidase), lípidos poli-insaturados e as vitaminas A e E.

YOUNG et al.(1999) estudaram 1.413 crianças nascidas com menos de 1500g em dois períodos - 1984 e 1994, em treze unidades de cuidados intensivos neonatais da Carolina do Norte. Os autores registraram os dados dessas crianças aos 30, 90 e 180 dias de idade pós-natal. Observou-se que houve um aumento de sobrevivência das crianças nascidas em 1994 em relação àquelas nascidas em 1984. Mas, apesar do grupo de 1994 apresentar mais sobrevivência, apresentava mais incidência de diagnóstico de doença pulmonar crônica aos trinta e noventa dias, do que o grupo de 1984, principalmente as crianças de muito baixo peso (<1000g). Eles definiram como risco para doença pulmonar crônica, o uso do respirador por mais de 48 horas. Os autores observaram ainda que aos 30 e 90 dias, haviam poucas crianças do grupo de 1994 no respirador, porém, mais crianças com uso somente de oxigênio. Isto os levou a propor que o uso do respirador por mais de 48 horas é um fator de risco significativo, e que a incidência de DPC tem aumentado, porém, devido mais à oxigenioterapia do que somente ao respirador.

KORHONEN et al. (1999) em estudo retrospectivo no período de 1990-1994 na Finlândia, analisaram 242 crianças com menos de 1500g, sendo que 59 preencheram os critérios para serem classificadas com DBP, concluindo como fatores de risco para a DBP: pré-eclâmpsia; pouca idade gestacional; baixo peso ao nascimento; longa duração da terapia ventilatória; hiperóxia; persistência do canal arterial; sexo masculino (37/22). Além disso, as crianças pequenas para a idade gestacional eram menos sujeitas à DBP. O uso de concentrado de plaquetas foi maior nas crianças com DBP, possivelmente promovendo

liberação de radicais livres pela peroxidação lipídica. Nas crianças em que os autores usaram eritropoetina recombinante humana, houve menos casos de DBP.

REISS et al. (2003) em recente estudo realizado na Alemanha com 1.365 crianças e idade gestacional inferior a 32 semanas, obtiveram resultados diferentes, encontrando como fator de risco para DBP, crianças pequenas para a idade gestacional.

HALLMAN et al. (1991) mostraram uma correlação entre a mortalidade e a diminuição da proteína A (SP-A) do surfactante, colhida por meio do aspirado traqueal, sugerindo sua participação na patogênese da DBP. Somando-se a esse estudo, AWASTHI et al. (1999) encontraram uma diminuição da SP-A, em animais prematuros, submetidos à hiperóxia, após um período médio de 6 a 8 dias. STAHLMAN et al. (2002) observaram em crianças com SDR e com DBP, sinais da proteína D (SP-D), somente na abertura terminal da árvore brônquica. Nas áreas de SDR, não foi detectada a SP-D.

SPEER (2003) relata que os principais fatores de risco para DBP foram claramente identificados como a imaturidade pulmonar, toxicidade do oxigênio, barotrauma e volutrauma, início e duração da ventilação mecânica, infecções pré-natal, e pós-natal, aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, secundário a uma PCA.

Múltiplos fatores, agem sinérgicamente induzindo a uma resposta inflamatória prejudicial às vias aéreas e ao interstício pulmonar das crianças prematuras com DBP. Esta resposta inflamatória é caracterizada por um acúmulo de neutrófilos e macrófagos e por um arsenal de mediadores pró-inflamatórios. Além da citocinas pró-inflamatória, radicais tóxicos de oxigênio, e mediadores de lipídios.

JOBE (1999) considera que outras entidades clínicas associadas com a inflamação como a funisite necrotizante, aumenta o risco de DBP, um indicador histológico de severo processo inflamatório crônico do cordão umbilical. LORCH et al. (2000) obtiveram resultados semelhantes quando provocavam hiperóxia em ratos, levando a inflamação pulmonar com aumento da produção de radicais superóxido e peróxido de hidrogênio.

Fica muito claro por meio dos estudos apresentados por KENNEDY, J. D. et al. (1999), KORC et al. (1995), MARTINEZ et al. (1998), RUSH et al. (1992), STISKAL et al. (1999) que os radicais livres produzidos pelos metabólicos tóxicos do oxigênio, inibem a

ação dos antioxidantes e causam grandes danos aos pulmões prematuros e, além disso, provocam o efeito danoso da hiperóxia na respiração celular e função mitocondrial em pulmões de babuínos prematuros. MORTON et al. (1998) encontraram uma diminuição da atividade da enzima aconitase, um importante antioxidante pulmonar.

AVERY et al (1987) foram os primeiros a sugerir que a incidência DBP poderia estar associada com o baixo nível de PaCO₂. KRAYBILL et al (1989) afirmam que valores menores que 40mm/Hg nas primeiras de 96 horas de vida, é o melhor fator preditivo da DBP.

GARLAND al et. (1995) relataram que incidência DBP é 5,6 vezes maior nas crianças que apresentavam PaCO₂ menor que 29 mm/Hg, do que nas crianças que apresentaram valores de 40 ou mais mm/Hg nas primeiras 6 horas de vida.

KORC et al. (1995) consideram o recém nascido especialmente vulnerável aos efeitos tóxicos do oxigênio. A vida extra-uterina exige uma rápida adaptação de uma PaO₂ de 25-43 mm/Hg (intra-uterina) para níveis de mais que o dobro (60 a 80 mm/Hg). Essa mudança afeta o recém nascido pré-termo que nasce com uma diminuição dos sistemas anti-oxidantes.

SAUGSTAD et al. (1998) sugerem que os tubos endotraqueais de PVC podem contribuir para a evolução da DBP, por meio de sua degradação e liberação de produtos tóxicos como a di-2-etilhexafentalato.

EVANS et al. (1998) relataram em seu trabalho realizado em Wisconsin e Iowa –USA, a possível associação entre prematuros com peso de nascimento inferior a 1.501g, com história familiar de asma brônquica e o aparecimento de DBP e outras doenças pulmonares crônicas na fase de lactentes. Esse estudo, segundo o próprio autor, carece de maior rigor científico, embora afirme que existe forte evidência entre o trabalho de parto prematuro e espontâneo, com asma brônquica materna.

Com o progresso dos cuidados neonatais, que incluem o uso ante-natal do corticóide e o tratamento pós-natal com surfactante, bem como a melhoria das estratégias ventilatórias, houve uma mudança do quadro.

JOBE (1999) relata em seus estudos, que os grandes pré-termos (>1.500g) raramente desenvolvem DBP, sendo hoje essa patologia mais comum em pré-termos extremos, crianças que nascem com menos de 1.000g. Embora essas crianças estejam mais sujeitas a complicações oriundas do barotrauma, volutrauma, toxicidade do oxigênio, infecções e outras doenças pulmonares, tais complicações parecem não ser as mais importantes na origem da DBP. Esta, para os pré-termos extremos pode ser primariamente uma alteração do desenvolvimento pulmonar. O pulmão humano está maturo somente após 35 semanas de idade gestacional. Recém-nascidos de 24 a 28 semanas de idade pós-concepcional estão apenas iniciando a alveolização dos sáculos distais dos pulmões, juntamente com o desenvolvimento do leito capilar alveolar. Hislop et al. relataram que a ventilação em crianças de baixo peso ao nascimento leva a pulmões com poucos alvéolos. GROSS et al. (1998) e HUSAIN et al.(1998) em recente estudo, afirmam que os pulmões de recém-nascidos que foram a óbito após a era do surfactante, apresentavam poucos e grandes alvéolos com menos fibrose e inflamação do que no passado. A histopatologia das crianças que morreram de DBP apresenta mínima inflamação e fibrose, e o desenvolvimento vascular corresponde à idade gestacional da criança ao nascimento.

1.2.5-Diagnóstico

1.2.5.1-Laboratorial

SPEER (2003) relata que logo após o início da ventilação mecânica, um grande número de neutrófilos pode ser encontrado nos dos pulmões de animais prematuros. O aparecimento de neutrófilos em lavado brônquico está associado à diminuição do número de neutrófilos circulante e se relaciona com a extensão e formação de edema pulmonar, sendo um indicador precoce de dano tecidual. Demonstrou-se recentemente que pretermos com diminuição do número de neutrófilos circulantes após 1h de idade pós-natal, têm um risco de desenvolver DBP.

BANKS et al. (1998) apresentaram um estudo em crianças que necessitaram de suplementação de oxigênio em torno de 36 semanas de idade pós-concepcional, indicando que as mesmas apresentavam um nível bem maior de 3-nitrotirosina no primeiro mês de vida pós-natal, se comparadas com aquelas que prescindiram de suplementação de oxigênio

em igual idade gestacional. A hiperóxia e o estresse levam à oxidação do óxido nítrico, derivando um subproduto, que é o peroxinitrito, que por sua vez, ao reagir com a proteína, forma a 3 nitrotirosina plasmática. As crianças sem DBP, apresentaram níveis de 3 nitrotirosina menor do que 0,25ng/mg de proteína, e os níveis não mudaram com a idade gestacional. As crianças com DBP apresentavam valor aproximado quatro vezes maior durante o primeiro mês de vida, e os valores mantinham uma relação com os níveis da fração inspirada de oxigênio.

1.2.5.2-Radiológico

JOBE et al. (1998) observaram em seu estudo que as crianças com DBP, em idade escolar, apresentavam na sua totalidade, anormalidades radiográficas, consistindo de enfisema na forma de pequenas áreas hiperluzentes, vesículas, fibrose ou atelectasia.

1.2.5.3-Ultra-sonográfico

KUBOTA et al. (1998) trabalhando com um novo método de tomografia denominado “Ultrafast CT” (UFCT) para diagnóstico da DBP, observaram que a extensão das anormalidades radiográficas da DBP pode ser estimada usando escalas subjetivas e cortes radiográficos, embora a não reprodutibilidade desse estudo por esse método tenha sido relatada.

Comparada com métodos anteriormente usados, esse é considerado mais simples e seguro. O objetivo do método foi avaliar a presença e a extensão de anormalidades pulmonares em crianças com DBP. Nesse estudo, a hiperaeração e a opacidade linear foram freqüentemente vistas, enquanto a opacidade subpleural triangular, distorção ou aumento da área broncovascular, foram relativamente pouco freqüentes. OPPENHEIM et al (1994) relataram os resultados de tomografia em 23 crianças com média de idade de 4 anos, que tinha diagnóstico de DBP e sobreviveram ao período neonatal. Apresentavam ainda sinais crônicos de disfunção orgânica pulmonar. Notaram hiperaeração em 87%, opacidade linear 96%, e opacidade subpleural triangular em 100% dos pacientes. KUBOTA et al. (1998) relataram que seu estudo mostrou resultados menores,

especialmente para opacidades subpleurais triangulares. O mesmo autor afirma que em contraste com seu grupo de estudo, OPPENHEIM et al (1994) estudaram crianças com mais idade. Esse pode ter sido o fator que provocou essa diferença.

A clínica radiológica correlaciona somente o estudo da hiperaeração com a severidade clínica e o tempo do exame. Um sinal patológico que caracterizasse a DBP, ainda não foi completamente aceito.

A fisiopatologia da hiperaeração em crianças com DBP, ainda é desconhecida. KUBOTA et al. (1998) afirmam que três processos patológicos têm sido sugeridos na literatura: Obstrução da parede alveolar, enfisema “strict sense” e alargamento alveolar devido à obstrução parcial das vias aéreas, ou alargamento alveolar compensatório por causa da multiplicação anormal dos alvéolos durante a doença.

1.2.5.4-Anatomopatológico

COALSON (2003) relata que as lesões anatomopatológicas encontradas nas crianças de 24 a 26 semanas que estão no estágio canicular são diferentes das encontrados nas crianças de 30 a 32 semanas que já estão no estágio sacular. A autora apresenta a DBP encontrada nas crianças mais prematuras como nova DBP, e nas crianças mais maduras, de velha DBP.

Velha DBP

Alteração da insuflação. Padrão de atelectasia e hiperinsuflação

Severa lesões epiteliais de vias aérea (hiperplasia, metaplasia esquamosa)

Hiperplasia da musculatura lisa de vias aéreas

Extensa fibroproliferação

Lesões proeminentes de hipertensão vascular

Diminuição interna da área superficial e alveolar

Nova DBP

Grande diminuição e simplificação alveolar (hipoplasia alveolar, complexidade acinar diminuída)

Diminuição e dismorfismo capilar

Variação intersticial, fibroproliferação

Lesão arteríolar menos severa

Lesões epiteliais de vias aéreas desprezíveis

Variação das vias aérea e hiperplasia da musculatura lisa

1.2.6-Sequelas

GROSS et al.(1998) demonstraram em estudos prospectivos que a DBP é responsável pela diminuição da função pulmonar a longo prazo e que as crianças pré-termo sem DBP, apresentam capacidade pulmonar e morbidade semelhantes às das crianças nascidas a termo. Entretanto, os pré-termos de mesma idade, que tiveram ocorrência de DBP, apresentaram duas vezes mais internações e complicações do que as crianças de mesma idade gestacional, em um seguimento até a idade de sete anos. Essas complicações ocorreram principalmente nos dois primeiros anos de vida.

LASSUS et al. (1999) analisando o aspirado traqueal de 44 pacientes pré-termo entubados, com idade gestacional de 27,3 semanas (± 2) e peso de 962g (± 319), encontraram menor fator de crescimento vascular endotelial nas crianças com diagnóstico de DBP do que nas crianças sem DBP. A injúria às células endoteliais é uma característica da SDR e das doenças crônicas pulmonares. O fator de crescimento vascular endotelial é um mitógeno endotelial que repara as células do endotélio.

HAWORTH E HISLOP(2003) relatam que a hipóxia crônica antes e após o parto compromete o desenvolvimento das vias aéreas e dos vasos pulmonares. Ocorrendo antes do parto prejudica a adaptação à vida extra-uterina. A morbidade e mortalidade são altas e a longo prazo o comprometimento das estruturas e funções pulmonares são comuns, particularmente em pré-termos. A DPC ou DBP pode se desenvolver com ou sem cor-pulmonale. A doença com extensa fibrose ou a clássica DBP tem se tornado incomum, com

a melhora dos tratamentos, mas o desenvolvimento pulmonar periférico pode ser comprometido em bebês sobreviventes e imaturos.

Um estudo australiano realizado por SPEER et al. (1998) determinou que a relação entre a função pulmonar aos onze anos de idade, em 154 prematuros sobreviventes de baixo peso, com DBP. As crianças foram divididas em três grupos, com respeito à morbidade neonatal: DBP, ventilação assistida sem DBP, e sem ventilação assistida. Testes de função pulmonar foram realizados por 78% das crianças até onze anos de idade. Algumas variáveis de função pulmonar que refletem o fluxo de ar, estavam significativamente diminuídas no grupo DBP. Além disso, os prematuros com DBP tinham função pulmonar pobre aos 11 anos de idade, enquanto os sobreviventes prematuros de baixo peso, sem DBP, tinham pouca anormalidade da função pulmonar. O mesmo autor, em um estudo muito pequeno (n=10), aos dez anos de idade com sobreviventes de DBP, concluiu que o broncoespasmo induzido pelo exercício ocorreu em 50% das crianças com DBP e em nenhuma saudável e a termo. A obstrução das vias aéreas e a hiperreatividade brônquica tanto quanto a hiperinsuflação, estavam presentes somente nas crianças com DBP.

1.2.7-Desenvolvimento ponderal

JOHNSON D. B. et al. (1998) relatam em seu artigo, a dificuldade de uma avaliação do desenvolvimento ponderal quando se quer comparar com outros trabalhos, pois os mesmos são retrospectivos e realizados antes da era do surfactante e do uso rotineiro do glicocorticóide pós natal como prevenção e tratamento da DBP.

JOHNSON D. B. et al. (1998) e KUSCHEL et al. (1999) relatam que o uso de diuréticos e glicocorticóides têm sido considerados como um dos principais causadores do atraso no crescimento do recém-nascido pré-termo. É sabido que durante a fase crítica em que essas crianças passam logo após o período extra-uterino inicial, o uso desse tipo de medicamento é rotina. Aproximadamente 70% desses recém-nascidos apresentam um “*score-z*” próximo de zero no terceiro mês pós-natal, situação que pode persistir até o sexto mês.

BARCENAS et al. (1994) analisando quatro grupos de recém-nascidos submetidos à ventilação mecânica dividiram em quatro grupos: grupo I < 1.500g com DBP, grupo II < 1.500g sem DBP, grupo III > 1.500g com DBP e grupo IV > 1.500g sem DBP. Os autores observaram que os neonatos do grupo I tiveram um ganho de peso muito inferior ao grupo II quando atingiram a sexta semana de vida pós-uterina, enquanto os grupos III e IV tiveram um ganho de peso muito parecido, mostrando a importância do peso ao nascimento e a influência exercida pela DBP.

DAVIDSON et al. (1990), KENNEDY, J.D. et al. (1999) consideram o peso de nascimento como a variante preditiva mais importante para determinar a evolução de perímetro cefálico, peso e comprimento. As crianças com DBP apresentam menor ganho ponderal, durante o primeiro ano de vida, mas sem significância estatística ao final de 21 meses de idade gestacional corrigida.

MEISELS et al. (1986) estudando um grupo de 37 prematuros num período de 2 anos, o qual apresentava 20 crianças com insuficiência respiratória e 17 com BDP, com avaliações no 12^o e 18^o meses de vida pós-natal, concluíram que as crianças com DBP apresentavam um déficit ponderal inferior ao das crianças com insuficiência respiratória, durante o segundo ano de vida.

1.2.8-Sistema Nervoso Central e Desenvolvimento Neuropsicomotor

MEISELS e colaboradores (1986) estudando o desenvolvimento cognitivo, sensório-motor e linguagem, usando respectivamente os métodos de *Bayley*, *Uzgiris-Hunt*, *Receptive-Expressive Language Scales*, encontraram performance significativamente menor nas crianças com DBP em relação às crianças com insuficiência respiratória, grupo este que apresentava uma performance semelhante à das crianças nascidas a termo, quando comparadas na mesma idade avaliada pelo pesquisador. DAVIDSON et al. (1990) trabalhando com 2 grupos de crianças que nasceram pesando menos de 1.251g, sendo um grupo DBP e outro sem DBP (controle) e usando o método de Denver, encontrou um atraso no desenvolvimento neuropsicomotor bem maior no grupo DBP.

SWANSON et al. (1987) afirmam que a Hemorragia Intra-Ventricular (HIVC) ocorre em 40% dos prematuros com menos de 1.500g. Uma variedade de fatores tem sido postulados como causa de HIVC, incluindo fragilidade do leito capilar do pré-termo, pobre regulação do fluxo sanguíneo cerebral e anormalidade de coagulação.

A flutuação do fluxo cerebral ocorre em resposta à hipocapnia, e pode aumentar o risco de hemorragia intraventricular. GANNON et al. (1998), LOCKRIDGE (1999), MORCILLO et al. (1999) associam a hipocapnia como causa do aumento do fluxo cerebral, o que pode ser um perigo para os pré-termos com delicada rede vascular cerebral. DAVIDSON et al. (1990), KENNEDY, J. D. et al.(1999) associam a baixa oferta de calorias nas duas primeiras semanas de vida como um fator de risco para o atraso do neurodesenvolvimento. RUSH et al.(1992) observaram que as crianças com DBP têm mais HIC e apresentam um atraso no desenvolvimento neuromotor muito importante, quando comparadas com crianças com DBP sem HIC.

VANNUCCI E PERLMAN (1997) relatam que o processo de lesão hipóxico-isquêmico cerebral envolve processos que se iniciam durante o insulto e se estende após o período de ressuscitação (intervalo de reperfusão). O dano tecidual leva a uma outra forma de necrose neuronal ou infarto, e posteriormente a destruição de todos os elementos incluindo neurônios, glias e vasos sanguíneos.

KATZ-SALOMON et al (2000), encontraram maior incidência de HIVC e leucomalácia em crianças de baixo peso ao nascimento e DPC, quando comparadas com crianças com baixo peso ao nascimento, mas sem DPC, respectivamente 40% e 6%.

VOLPE (2003), relata que o dano cerebral em prematuros consiste de múltiplas lesões, principalmente de matriz germinal, HIVC, hidrocefalia pós-hemorragia e leucomalácia. A leucomalácia parece ser o fator mais importante na morbidade e mortalidade neurológica em sobreviventes com peso de nascimento inferior a 1,500g. Desses bebês 10% apresentam paralisia cerebral, 50% déficit cognitivo e comportamental. A ação da necrose focal na substância branca cerebral está correlacionada com a paralisia cerebral, enquanto o déficit cognitivo/ comportamental pode estar relacionado com o dano mais difuso da substância branca, observada na leucomalácia peri-ventricular.

2- JUSTIFICATIVA

A literatura disponível tem apresentado excelentes trabalhos sobre recém nascidos prematuros de muito baixo peso com seqüelas, tanto físicas como neurológicas, após uso prolongado de ventilação mecânica e dependência de oxigênio, de forma retrospectiva. Esse tipo de análise dificulta o entendimento de como e porque aconteceu a lesão.

Embasados em estudos como o do Dr. Northway, sabemos que a prematuridade é o fator desencadeante da Displasia Broncopulmonar (DBP) porém, temos dificuldade em explicar porque prematuros de mesma idade gestacional, peso e até mesmo gêmeos, com história de ventilação mecânica, apresentam evoluções tão diferentes.

Observar o que estaria acontecendo durante a evolução ponderal e neuropsicomotor dessas crianças e quais variáveis estariam influenciando o resultado, e na tentativa de encontrar respostas para essas e outras perguntas, nos propusemos a realizar um trabalho prospectivo para que pudéssemos, em tempo real, acompanhar a evolução dessas crianças, fugindo da análise retrospectiva.

Pesquisas com um número maior de pacientes, normalmente contemplam resultados mais consistentes e significativos. Mas isso nem sempre é possível, no caso do trabalho prospectivo, e tendo o tempo como fator limítrofe.

A proposta desse trabalho é que ele seja o início de uma pesquisa mais abrangente envolvendo mais profissionais e outros centros de atendimento.

3- OBJETIVOS

3.1-OBJETIVO GERAL:

Analisar prospectivamente a evolução ponderal e desenvolvimento neuropsicomotor, ao seis meses de idade gestacional corrigida, de dois grupos de lactentes que nasceram pesando menos de 1.500g, um grupo com DBP, e o outro sem DBP (grupo controle).

3.2-OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1- Descrever comparativamente o crescimento somático e o desempenho no teste de Denver dos grupos DBP e controle
- 2- Observar as principais intercorrências, dessas crianças, no período de estudo.
- 3- Descrever quais variáveis influenciaram no diagnóstico da DBP.

***4- PACIENTES E
MÉTODOS***

4.1-CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

É um estudo de coorte prospectivo, realizado no Hospital Universitário Regional de Maringá, no período de 01 de outubro de 1999 a 30 de junho de 2001, entre 2 grupos de crianças, a saber, grupo DBP e grupo controle.

Este estudo de foi aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá e da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, segundo a resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde - Conselho Federal de Medicina. (anexo1)

Os pais das crianças que participaram desse trabalho foram esclarecidos sobre o objetivo do trabalho e deram seu consentimento por escrito, na presença de mais 2 testemunhas. (anexo 2)

Todas as crianças tinham um prontuário individual (anexo 3), onde foram anotados os dados de interesse dessa pesquisa. Os dados foram coletados pelo pesquisador. As informações foram repassadas normalmente pela mãe, e em algumas situações, pelo pai ou parentes próximos. Os exames colhidos e as condutas, foram as da rotina para os prematuros graves. Não foi colhido nenhum exame específico ou adotadas condutas diferenciadas para esse trabalho.

Os pacientes carentes e que não tinham condições de pagar a passagem do transporte coletivo, foram encaminhados ao serviço de assistência social e recebiam auxílio transporte. As passagens foram doadas pela empresa de Transporte Coletivo Cidade Canção.

4.2-ÁREA DE ABRANGÊNCIA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

A unidade neonatal do Hospital Universitário Regional de Maringá, atende toda a região noroeste do Estado do Paraná (Figura 1), abrangendo uma população aproximada de 1.000.000 de habitantes. Como este serviço está interligado à Central de Leitos da Secretária Estadual de Saúde do Paraná, esporadicamente atende pacientes de outras regiões do Estado. É composto por seis leitos de UTI neonatal, quatro leitos de cuidados

semi-intensivos e três leitos de enfermaria, local onde a mãe fica com seu bebê, sendo preparada para a alta.

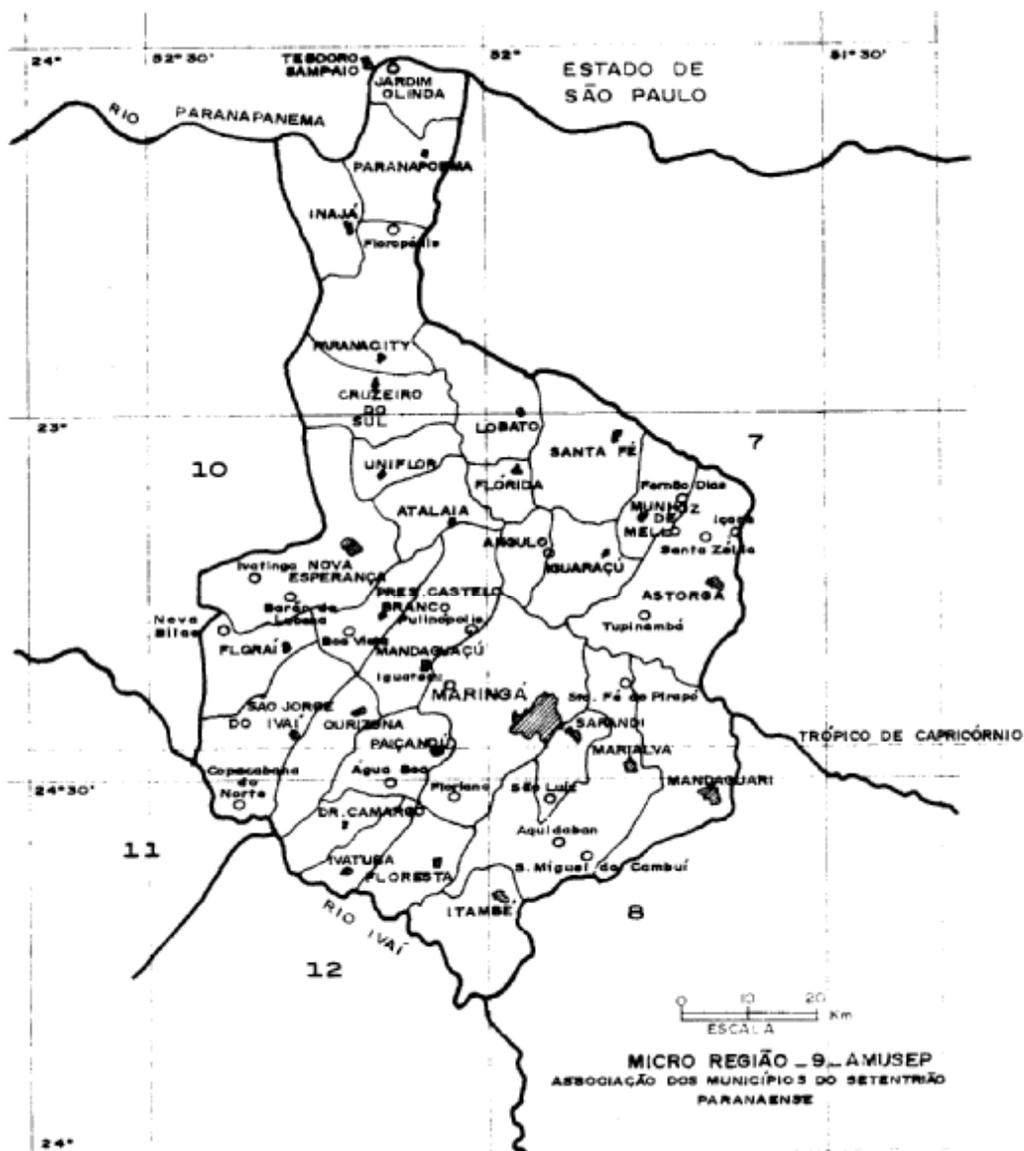


Figura 1-Mapa de Maringá e região noroeste do Estado do Paraná. (Fonte IBGE – Maringá)

4.3-CASUÍSTICA

Foram incluídos recém-nascidos com peso inferior a 1.500g, nascidos entre 1º de outubro de 1999 e 30 de junho de 2001, que deram entrada na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário Regional de Maringá (HURM), nascidos neste serviço

ou para ele encaminhados com menos de 12 horas de vida, e que completaram todas as etapas do protocolo de investigação clínica, após firmarem termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídas crianças que apresentaram malformações congênitas, aberrações cromossômicas, ou que não completassem todas as etapas do protocolo de investigação clínica. Neste período, deram entrada na UTI neonatal 294 recém nascidos, sendo 68 com peso inferior a 1500g. Destes, 22 pacientes preencheram os critérios de inclusão, aceitaram participar do trabalho e completaram todas etapas do protocolo de investigação clínica. Desta forma, 46 pacientes foram excluídos, na maioria das vezes por não aceitarem participar do trabalho ou por não completar todas as etapas do protocolo prospectivo.

4.4-SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os 22 pacientes foram divididos em dois grupos, segundo sua evolução: 1- grupo DBP, composto por sete pacientes. 2- grupo controle, composto por quinze pacientes.

Para definição de DBP, usou-se o critério de SHENNAN et al.(1988) que é a dependência de oxigênio ao completar 36 semanas de idade gestacional corrigida, acompanhada de alterações radiológicas e história de ventilação mecânica. É esse o critério defendido por CRAIG et al. (1999), DAVIDSON et al. (1990), KUSCHEL et al. (1999), RUSH et al. (1992) e o mais aceito para a investigação clínica. O grupo controle foi composto por crianças que nasceram com menos de 1.500g e não preencheram os critérios para serem classificadas como DBP.

4.5-COLETA DOS DADOS

Das crianças que nasceram fora do Hospital Universitário só participaram as que deram entrada na UTI Neonatal do Hospital Universitário antes de completar 12 horas de vida e que tivessem os dados de Apgar e peso ao nascimento devidamente anotados. Nessa condição, participaram do trabalho, 7 crianças.

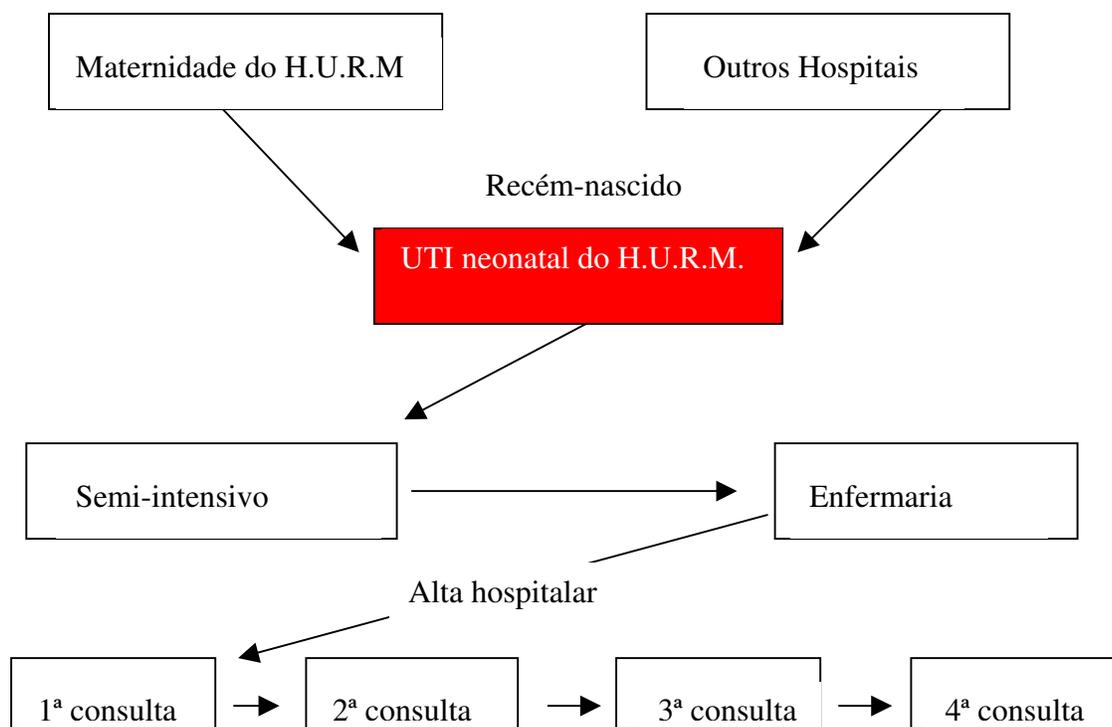


Figura 2-Fluxograma - Etapas. A figura representa o fluxo dos pacientes. A entrada do RN na UTI neonatal se dá através da maternidade do H.U.R.M. ou de outros hospitais de Maringá e região. Após a alta da UTI, o paciente é encaminhado para a unidade de cuidados semi-intensivos e em seguida para a enfermaria (onde permanece com mãe durante todo esse período). Após a alta, o paciente retorna ao hospital entre o 7º e 10º dias para a 1ª consulta. A 2ª consulta ocorre com 2 meses de idade gestacional corrigida, a 3ª consulta com 4 meses de idade gestacional corrigida e a 4ª consulta com 6 meses de idade gestacional corrigida.

4.5.1-Variáveis do período de internamento

As variáveis: peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento, foram coletadas pelas enfermeiras da UTI neonatal previamente treinadas. O Apgar foi pontuado no 1º e 5º minutos. As crianças foram pesadas e medidas nas primeiras seis horas de vida, a idade gestacional foi calculada entre doze e vinte e quatro horas após o nascimento e o

método usado foi de *New Ballard* (anexo 4). Sexo, tipo de parto, idade materna e intercorrência materna, foram anotados na folha de atendimento em sala de parto própria do H.U.R.M. (anexo 6)

O peso de nascimento em relação à idade gestacional foi avaliado como grande para a idade gestacional (GIG), apropriado para idade gestacional (AIG) e pequeno para idade gestacional (PIG), utilizando a curva de crescimento intra-uterino de Lubchenco (anexo 5)

Para o acompanhamento do peso, utilizou-se a curva de crescimento do *National Center for Health Statistics* (NCHS) (anexo 7). As crianças foram pesadas diariamente. O comprimento e o perímetro cefálico foram medidos uma vez por semana.

As crianças foram pesadas em balança digital Filizola com margem de erro \pm 5g, e as medidas de comprimento e perímetro cefálico foram feitas com antropômetros e fitas métricas aferidos pelo IPPEM-Pr (anexo 8)

As crianças tiveram acompanhamento radiológico em todas as etapas do internamento e nas consultas subseqüentes, quando apresentavam queixas respiratórias. O ultra-som de crânio foi realizado entre a primeira e a segunda semana de vida do recém-nascido, ainda dentro da UTI neonatal. O objetivo foi analisar os possíveis danos cerebrais sofridos por esses recém-nascidos. O aparelho usado foi o “TOSHIBA PLF-705S”.

As crianças receberam assistência respiratória por meio do: Respirador, CPAP, Capacete e O₂ inalatório na incubadora conforme a sua necessidade.

Os critérios para indicação de assistência respiratória foram baseados em parâmetros clínicos, oximetria de pulso e gasometria, respaldados nos trabalhos de CARLO et al. (1995), DAVIS et al. (1999), no Manual de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria (1996), no Manual de atendimento ao recém-nascido de risco da Secretária de Estado da Saúde do Estado do Paraná (2002).

O Uso do capacete foi indicado, quando o paciente apresentava retração external leve, mas mantinha uma PaO₂ >50mm/Hg e saturação de oxigênio > 90%. A indicação do CPAP (*continuous positive airway pressure*) foi indicado quando o capacete era insuficiente para manter uma PaO₂ acima de 50 a 60 mmHg em FiO₂ superior a 60 –

70%. O uso do respirador foi indicado quando o CPAP com FiO_2 acima de 60% era insuficiente para manter uma PaO_2 acima de 50 mm/Hg.

A passagem do respirador para o CPAP e deste para o capacete, ocorreram de maneira gradativa, diminuindo a FiO_2 até 21%. Alguns pacientes necessitaram de O_2 sob cateter na incubadora, quando da retirada do capacete para manter uma saturação de O_2 acima de 90%. O respirador usado na UTI neonatal do H.U.R.M. é do tipo “INTER III, MR410” com fluxo contínuo, ciclado a tempo e limitado à pressão.

Foi anotado no prontuário individual da criança (anexo 3), os principais exames laboratoriais coletados durante o período de internamento.

O tratamento da DBP é muito controverso, como já fizemos menção na revisão de literatura. Nosso serviço optou há 5 anos por seguir a conduta adotada por BANCALARI (1979) et al. e BARRINGTON (1998) et al. Os pacientes que apresentassem dependência do respirador por um período superior a duas semanas ou dependência do O_2 por mais de 4 semanas recebiam dexametasona por 9 dias da seguinte maneira: 1º, 2º, 3º dias 0,5mg 4º, 5º, 6º dias 0,25mg 7º, 8º, 9º 0,12mg IV ÷ 12/12h; receberam também, furosemide, 1mg/Kg/dia IV. Essa conduta poderá ser revista diante dos trabalhos recentemente publicados SHORT et al. (2003) e STOELHORST et al (2003)

A indometacina foi usada nos pacientes com diagnóstico de PCA, quando confirmado por meio da ecocardiografia. (0,1mg/Kg/dia, 3 doses), conduta também sugerida por KORHONEN et al. (1999)

O uso do surfactante foi indicado quando sinais e sintomas de SDR estavam presentes, seguindo o protocolo do HURM, adaptado de GONZÁLES et al. (2002) e indicado quando o RN está em VPM com $FiO_2 > 30\%$ ou CPAP nasal com $FiO_2 > 40\%$ para manter a $PaO_2 > 50\%$ e ou saturação $> 90\%$. A administração deve ser o mais precoce possível.

Em nosso serviço o uso do surfactante seguiu a seguinte rotina:

Profilaxia

- RN pesando entre 800 a 1000g, nas primeiras horas de vida.

Tratamento

- O RN deve estar normotenso, com glicemia normal, temperatura corpórea normal e sem acidose grave.
- Se houver diagnóstico clínico/radiológico de pneumotórax, o RN deve ser estabilizado com as medidas apropriadas antes de iniciar a administração.
- Surfactante só deve ser administrado em RN internado em UTI neonatal ou Pediátrica com pessoal médico e de enfermagem treinado em assistência à prematuro e assistência respiratória, com adequada infra-estrutura de laboratório e RX.
- A resposta ao tratamento com surfactante é variável, depende da precocidade do tratamento, grau de imaturidade pulmonar, asfixia perinatal, sobrecarga de líquido.

Critério para o não uso do surfactante:

- Mais de 24 horas de vida
- Não estar internado em UTI
- Acidose grave, hipotermia, pneumotórax sem tratamento.
- Malformações graves.

O uso de antibiótico, foi indicado para as crianças cujas mães tinham tido bolsa rota com mais de vinte e quatro horas antes do parto, infecção e naquelas submetidas a procedimentos invasivos, como entubação endotraqueal e cateterismo umbilical, “intracath” SWANSON et al. (1987). Antes de iniciar o antibiótico, na troca ou quando o paciente apresentasse uma evolução que sugerisse um novo quadro infeccioso, era colhido material para hemocultura, o método utilizado foi o *Sistema de hemocultivo automatizado* (Bactec[®]). A pesquisa de fungo na urina foi realizada uma vez por semana, por meio de saco coletor. Quando a pesquisa se apresentava positiva, foi colhida nova amostra de urina por punção supra púbica para confirmar o diagnóstico.

A alimentação foi iniciada por gavagem, assim que a criança apresentasse um mínimo da estabilização, que normalmente ocorre nas primeiras 48 horas de vida. Se a criança tivesse apresentado anóxia, o início da alimentação era retardado, até que fosse

possível afastar o diagnóstico de enterocolite necrosante, já que a alimentação é um agravante para essa patologia, orientação também seguida por FLETCHER et al. (1999)

Durante todo o internamento, as crianças receberam leite materno da própria mãe ou pelo Banco de Leite Humano do H.U.R.M. A partir de um volume superior a 150mL/dia, foi adicionado ao leite materno um concentrado protéico, com o objetivo de fornecer mais quantidade de caloria por volume, além de aumentar a oferta protéica, que é extremamente importante e escasso para o prematuro nessa fase da vida, MIHATSCH et al.(2002). Tão logo a criança apresentasse sucção e peso em torno de 1.600g, a mãe foi estimulada a oferecer o seio.

As mães receberam orientação para oferecer: o leite materno exclusivo até o sexto mês de vida do lactente e na falta, leite artificial para prematuro. As crianças receberam complementação de vitaminas (A,B,C,D,E) e ácido fólico até o 6^o mês, e ferro até 1 ano de idade.

A nutrição parenteral (NPP) foi indicada nos pacientes em que havia perspectiva de permanecer em jejum prolongando, ou nos quais a oferta calórica fosse insuficiente para manter o aporte calórico mínimo desejado no terceiro dia de vida THUREEN (1999).

O critério de alta da UTI neonatal foi: criança estável com respiração espontânea e peso superior a 1.500g. No cuidado semi-intensivo, o bebê ficava até atingir um peso aproximado de 1.800g, quando então era encaminhado para enfermaria, local esse em que a mãe podia acompanhá-lo 24h por dia, preparando-o para receber alta. Os critérios de alta foram: criança estável, sugando bem e de preferência leite materno com peso aproximado de 2000g.

4.5.2-Variáveis do período ambulatorial

Após a alta da criança, foi feito o agendamento para consulta no ambulatório de alto risco, num período de sete a dez dias. Nessa oportunidade, a criança foi submetida à consulta geral, quando foram anotados em prontuário individual, dados como: tipo de alimentação, intercorrência, peso, altura, perímetro cefálico, para avaliar o desenvolvimento

neuropsicomotor (Teste de Denver – Anexo 9). As consultas subsequentes foram realizadas no segundo, quarto e sexto mês de idade gestacional corrigida.

Para análise do desenvolvimento neuropsicomotor, foi usado o teste de Denver, (anexo 9) realizado pelo pesquisador, o mesmo método adotado por JOHNSON, D.B. et al. (1998) e KENNEDY, J.D. (1999)

Os pacientes foram acompanhados, quando havia intercorrência e necessitaram de internamento no H.U.R.M.. Caso o internamento fosse feito em outro hospital, procedeu-se à anotação do relato da mãe.

4.6-ESTATÍSTICA

Para análise estatística, utilizou-se o programa SAS (versão 8.0) e Statistica (versão 6.0). Foram comparadas a idade gestacional, as variáveis ponderais do período de nascimento e aos 6 meses de idade gestacional corrigida, peso mínimo atingido, adequação do peso para a idade gestacional, tempo de UTI, tempo total de internamento, tempo de dependência de VPM, tempo de dependência de O₂, tempo para iniciar a alimentação, valores de gasometria, uso de medicamentos, Apgar, Teste de Denver, dos grupos DBP com o grupo controle.

Para descrever os grupos, foram apresentadas tabelas de frequência das variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão das variáveis contínuas. Para comparar as variáveis numéricas entre os grupos, foi aplicado o teste de Mann-Whitney, e para comparar as variáveis categóricas entre os grupos foi utilizado o teste de Fischer CONOVE (1971). Para a variável hemocultura positiva, o teste utilizado foi o de proporção.

Para todos os testes, foram considerados significativos os resultados que apresentaram nível descritivo do teste (p-valor) inferior a 5%.

5- RESULTADOS

5.1-DESCRIÇÃO DA COORTE

No período de 1º de outubro de 1999 a 30 de junho de 2001, foram acompanhados 22 pacientes, que completaram todas as etapas desse estudo, de um total de 68 que nasceram pesando menos de 1.500g sendo que sete (10,2%) foram diagnosticados segundo os critérios de SHENNAN (1988) como portador de DBP e quinze sem DBP, que participaram como grupo controle. Todas as crianças que deram entrada na UTI neonatal e foram classificadas com DBP participaram do estudo. (Figura 3)

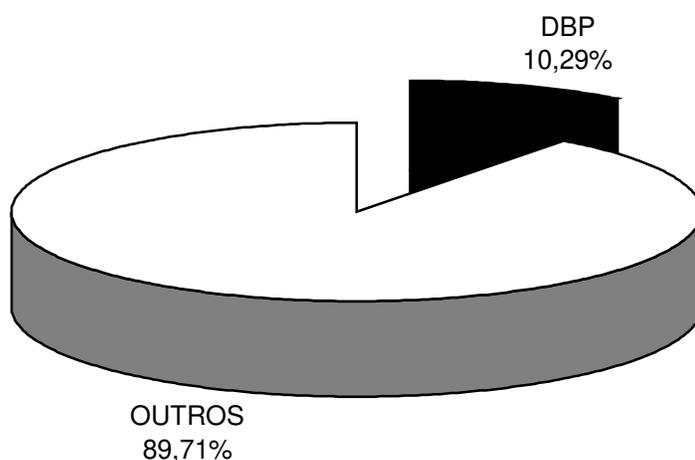


Figura 3-Distribuição relativa dos Pacientes. Distribuição dos 68 RN(s) com menos de 1.500g que deram entrada na UTI neonatal do H.U.R.M no período de estudo: 10,29% evoluíram para DBP, enquanto 89,71% não evoluíram para essa patologia.

TABELA 1-Descrição da coorte (n=22)

As 22 crianças que participaram do trabalho, foram distribuídas em 2 grupos: Grupo DBP (n=7) e Grupo controle (n=15).

	Sexo	Paciente	Peso de nascimento (Kg)	Peso na quarta Consulta (Kg)	Idade gestacional (semanas)	Ventilação Pulmonar Mecânica (dias)
DBP	M*	1	0,910	6,650	30	04
	F#	2	0,900	4,600	27	49
	F	3	0,850	3,665	30	44
	M	4	0,900	5,965	26	12
	F	5	0,750	4,760	28	69
	M	6	0,825	8,350	30	04
	M	7	1,320	6,135	29	13
CONTROLE	M	8	1,370	8,650	29	00
	M	9	1,410	9,740	30	09
	F	10	1,245	7,070	29	08
	F	11	1,095	7,450	29	00
	F	12	1,400	6,800	30	00
	F	13	1,045	5,850	31	02
	M	14	1,140	8,420	31	00
	M	15	1,380	7,850	32	00
	M	16	1,215	6,890	29	14
	M	17	0,870	5,805	28,2	31
	M	18	1,200	6,705	30	31
	F	19	0,885	5,340	28	12
	M	20	1,245	7,400	30	00
	F	21	1,105	6,315	30	04
	F	22	1,205	7,505	30	00

M*= sexo masculino F# = sexo feminino

5.2-DADOS PERINATAIS

Das crianças com diagnóstico de DBP, duas nasceram de parto normal e cinco de parto cesárea, proporção que se manteve para o grupo controle, apresentando cinco partos normais e dez partos cesáreas.

No grupo DBP houve 2 casos de bolsa rota, sem corioamnionite e no grupo controle 4 casos de bolsa rota, sendo 1 com corioamnionite.

No grupo DBP, quatro crianças eram do sexo masculino e três do feminino, no grupo controle oito crianças eram do sexo masculino e sete do sexo feminino. Ao nascimento, a idade gestacional média das crianças com DBP foi de 28,57 semanas ($\pm 1,62$), enquanto a do grupo controle foi de 29,7 semanas ($\pm 1,08$). Para verificar se havia diferença significativa entre caso e controle utilizou-se o teste de Mann-Whitney. O p-valor foi igual a $0,1357 > 0,05$. Não houve diferença significativa quanto à idade gestacional.

Analisando o Apgar no 1º e 5º minuto observamos valores muito semelhantes. Grupo DBP mediana 5 (8-0) e 8 (9-5) respectivamente, e o grupo controle 4 (9-0) e 7(10-3) respectivamente. Antes da primeira hora de vida, 2 crianças do grupo DBP, já estão em VPM e no grupo controle nenhuma. No grupo DBP somente uma criança não teve diagnóstico de SDR (Tabela 5), sendo que em quatro casos desse grupo, foi necessário o uso de surfactante. No grupo controle, o diagnóstico de SDR foi feito em seis casos e o uso de surfactante foi necessário em quatro casos. (Figura 4).

A dexametosona foi usada em 7 crianças do grupo DBP, e em 4 crianças do grupo controle (Tabela 5).

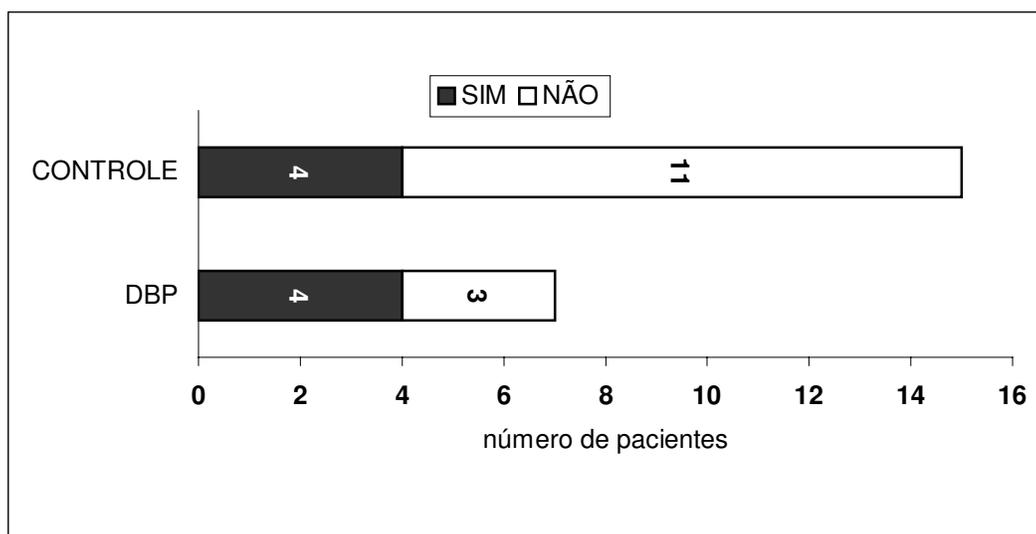


Figura 4-Uso do Surfactante nos grupos DBP e controle. Dos 22 pacientes que participaram do trabalho, 4 do grupo DBP, e 4 do grupo controle necessitaram de surfactante .

5.3-ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA

No grupo controle, 7 casos não necessitaram de VPM. O tempo médio de uso do respirador foi maior no grupo DBP, 27,9 dias ($\pm 25,9$), e no grupo-controle, de 13,9 dias ($\pm 11,3$). O teste de Mann-Whitney, o p valor foi igual a 0,3479. Não houve diferença estatisticamente significativa (Figura 5) e (Tabela 2)

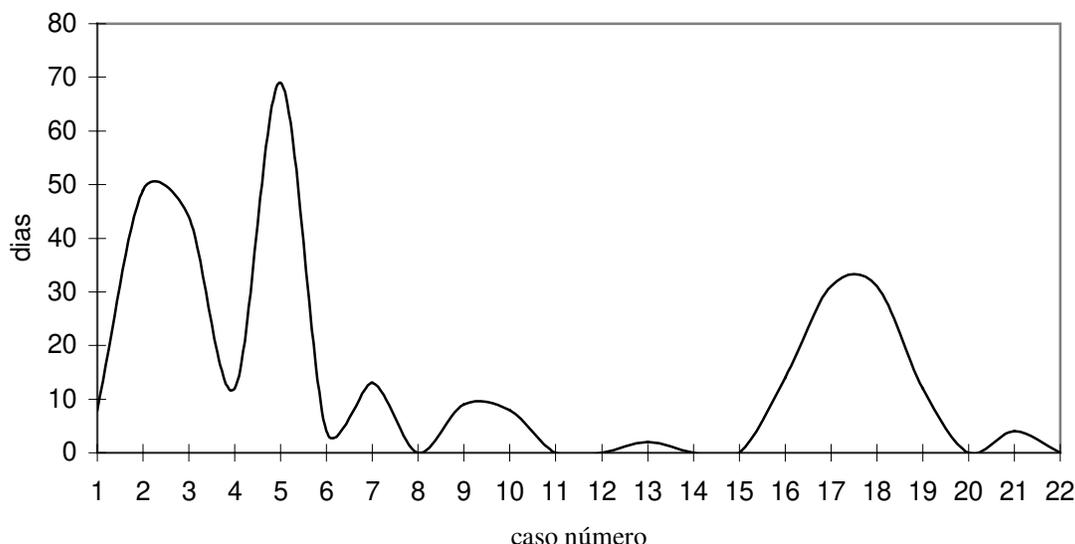


Figura 5-Tempo de ventilação pulmonar mecânica. Tempo em dias de ventilação pulmonar mecânica que cada paciente necessitou.

As crianças do grupo DBP necessitaram de mais tempo de CPAP, em média 14,5 dias ($\pm 14,8$), já as crianças do grupo controle, de 2,43 dias($\pm 1,7$). Houve diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann-Whitney, sendo que o p valor foi igual a 0,0040 .

O tempo de dependência média de O₂ total (VPM + CPAP + Capacete + O₂ na incubadora) foi maior no grupo DBP, 59,7 dias ($\pm 14,6$), e no grupo controle, foi de 13,5 dias ($\pm 11,6$), teste de Mann-Whitney o p valor foi igual a 0,0001, portanto houve uma diferença significativa. (Tabela 2)

Nenhuma das 22 crianças apresentou diagnóstico de pneumotórax. O grupo DBP necessitou concentrações maiores de FiO₂, 74,3% ($\pm 20,7$) e o grupo-controle de FiO₂, 46,7 ($\pm 0,6$). O grupo DBP, além de necessitar concentrações maiores de O₂, foi submetido

a um tempo maior de altas concentrações de O₂ (maior que 70%) 2,4 dias ($\pm 2,6$), se comparado com o grupo controle 0,6 dias ($\pm 0,6$).

As crianças com DBP apresentaram uma média de PaO₂ máxima maior do que o grupo controle, 182mm/Hg ($\pm 34,2$) e 155,5 mm/Hg ($\pm 38,4$) respectivamente. O teste de Mann-Whitney revelou que o p valor foi igual a 0,0880. Em relação à PaCO₂, os resultados apresentaram picos de PaCO₂ tanto máxima quanto mínima maiores no grupo DBP. Máxima no grupo DBP 81,5 mm/Hg (± 37) e grupo controle 58,2 mm/Hg (± 35), o teste de Mann-Whitney apresentou p valor igual a 0,0319. Mínima 18,1 mm/Hg ($\pm 2,6$) e 25,8 mm/Hg ($\pm 7,2$), respectivamente, e teste de Mann-Whitney cujo p valor foi igual a 0,0089. Resultados tanto da máxima como mínima de PaCO₂ foram estatisticamente significantes. (Figura 6) e (Tabela 2)

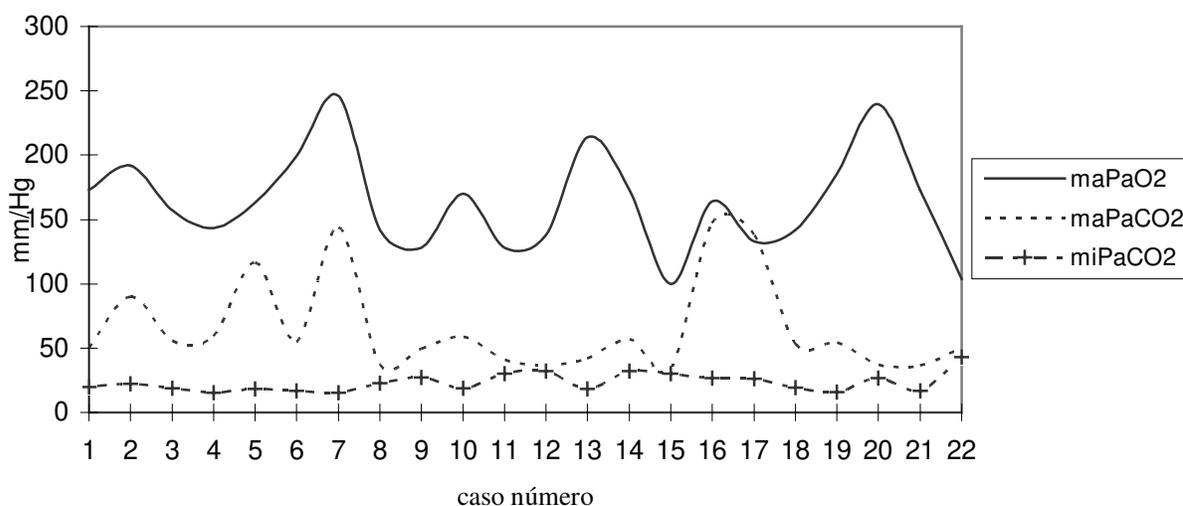


Figura 6-Variação máxima de PaO₂ e máxima e mínima de PaCO₂, que cada paciente esteve sujeito no período de internamento.

maPaO₂= máxima pressão parcial do oxigênio - maPaCO₂= máxima pressão parcial do dióxido de carbono - miPaCO₂= mínima pressão parcial do dióxido de carbono

5.4-EVOLUÇÃO PONDERAL

Os sete casos de DBP apresentaram um peso médio de nascimento de 0,922Kg ($\pm 0,18$), enquanto os 15 casos controle apresentaram um peso médio de nascimento de 1,187Kg ($\pm 0,17$). Utilizando o teste de Mann-Whitney, encontrou-se um p-valor igual a $0,0102 < 0,05$, mostrando que as crianças com DBP, têm peso de nascimento menor do que o grupo controle.

As crianças do grupo DBP demoraram mais tempo para recuperar o peso de nascimento em média 20,9 dias ($\pm 6,6$), em relação às crianças do grupo controle, 13,4 dias ($\pm 5,5$), p-valor = 0,0160(Mann-Whitney). O peso mínimo médio atingido pelo grupo DBP foi de 0,784 Kg ($\pm 0,134$), valor menor do que o grupo controle, que apresentou 1,051 Kg ($\pm 0,167$). p-valor = 0,0008 (Mann-Whitney).

Com seis meses de idade gestacional corrigida, o grupo DBP apresentou um peso médio de 5,73Kg ($\pm 1,55$), valor menor do que o apresentado pelo grupo controle de 7,19Kg ($\pm 1,17$), p-valor = 0,0319 (Mann-Whitney). Tabela 2

Tabela 2-Evolução ponderal dos grupos: DBP e controle. Grupo de variáveis relacionadas ao desenvolvimento ponderal, analisadas durante o período de internamento, até a última consulta ambulatorial no 6º mês de idade gestacional corrigida.

VARIÁVEL	DBP	CONTROLE	P
Média da idade gestacional	28,57 (± 1,62)	29,75 (± 1,08)	0,1357*
Média do peso/nascimento(Kg)	0,922 (± 0,18)	1,187 (± 0,17)	0,0102*
Média do peso/4ª consulta(Kg)	5,73 (± 1,55)	7,19 (± 1,17)	0,0319*
Média do comprimento/nascimento(cm)	33,71 (± 2)	37,23 (± 1,78)	0,0019*
Média do comprimento/ 4ª consulta (cm)	60 (± 3,8)	64 (± 2,9)	0,0263*
Média do perímetro cefálico/nascimento (cm)	24,36 (± 1,99)	26,43 (± 1,78)	0,0267*
Média do perímetro cefálico/4ª consulta (cm)	40,71 (± 2,02)	43,3 (± 1,5)	0,0097*
AIG	(n) 3	(n)14	
PIG	(n) 4	(n)1	0,0207†
Peso mínimo (Kg)	0,784 (± 0,134)	1,051 (± 0,167)	0,0006*
Peso da alta (Kg)	2,060 (±0,148)	1,948 (±0,085)	
Tempo p/ recuperar peso de nascimento (dias)	20,9 (± 6,6)	13,4 (± 5,5)	0,0160*

*Teste de Mann-Whitney; † Teste exato de Fischer

Quando avaliamos a adequação do peso para a idade gestacional, temos o seguinte resultado: Grupo DBP 4 casos classificados como PIG, 3 AIG. No grupo controle 14 foram classificados como AIG e um como PIG.

Para verificar se existe associação entre DBP e grupo controle com a classificação AIG e PIG, utilizamos o teste exato de Fisher em nível de 5% de significância. O p-valor foi igual a $0,0207 < 0,05$, portanto concluímos que existe associação entre os grupos e a classificação, e ainda que as crianças PIG têm mais chance de serem encontradas no grupo DBP, bem como as crianças AIG, foram encontradas em maior número no grupo controle.

O comprimento de nascimento no grupo DBP foi menor, média de 33,71cm (± 2), e no grupo controle, 37,23cm ($\pm 1,78$) p-valor = 0,0019 (Mann-Whitney), variável que se manteve proporcionalmente menor até a última medida, tomada no sexto mês de idade gestacional corrigida, 60cm ($\pm 3,8$) e 64cm ($\pm 2,9$), respectivamente; p-valor = 0,0263 (Mann-Whitney). Tabela 2

O perímetro cefálico médio ao nascimento foi menor no grupo DBP, 24,36 cm ($\pm 1,99$), enquanto no grupo controle o perímetro cefálico médio foi de 26,43 cm ($\pm 1,78$), p-valor = 0,0267 (Teste de Mann-Whitney). No sexto mês de idade gestacional corrigida, o perímetro cefálico médio foi respectivamente de 40,71cm ($\pm 2,02$) e de 43,30 ($\pm 1,5$); p-valor = 0,0097 (Teste Mann-Whitney) para os grupos DBP e controle, mostrando que o PC tanto inicial como final do grupo DBP é menor do que no grupo controle.

As crianças do grupo DBP apresentaram menor desenvolvimento ponderal em relação ao grupo controle, revelando uma tendência a se acentuar com o passar do tempo (Figuras 7 e 8).

Evolução do Peso

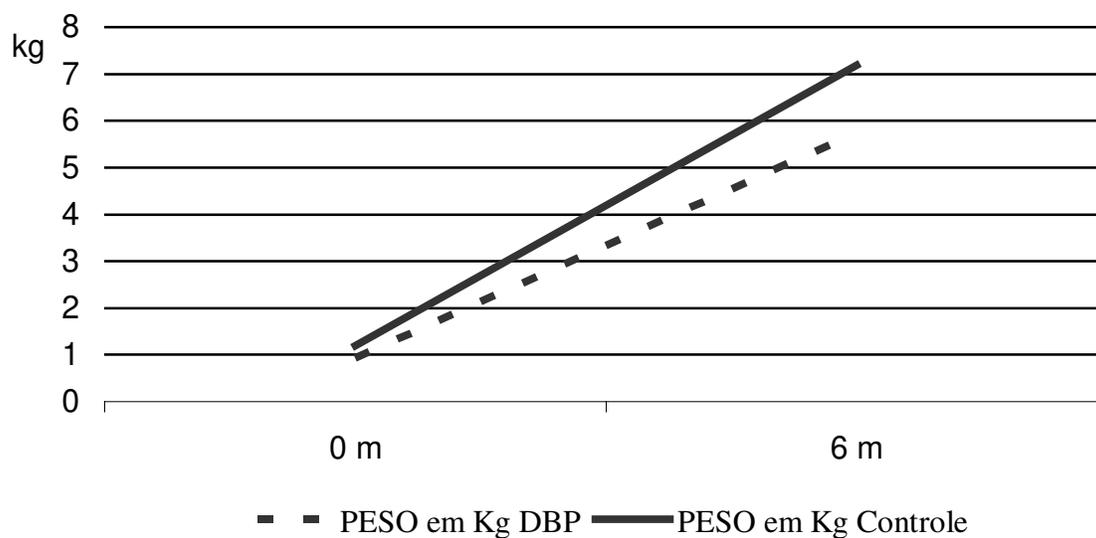


Figura 7-Evolução do peso, das crianças do grupo DBP e controle, desde o nascimento até o 6º mês de idade gestacional corrigida, mostrando uma tendência de aumentar a diferença entre os pesos com passar do tempo.

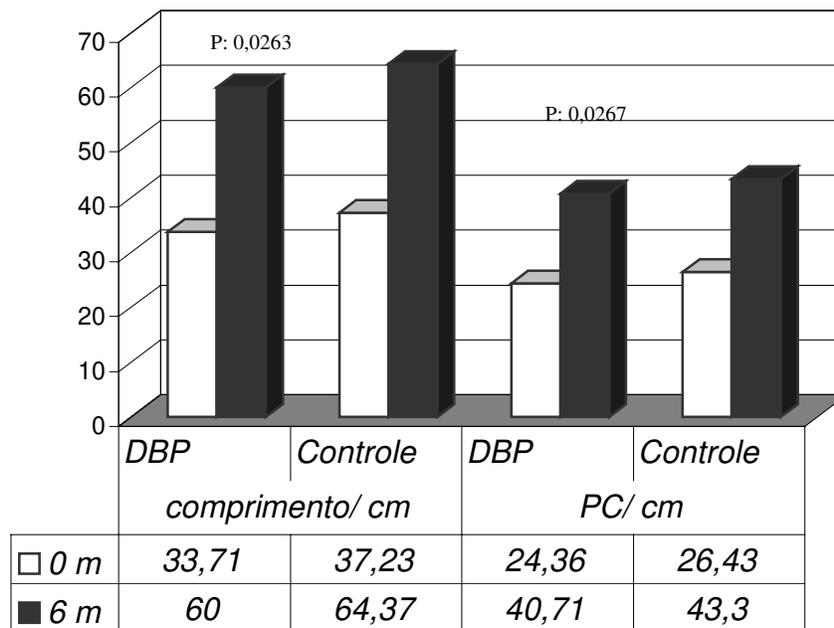


Figura 8-Evolução do comprimento e perímetro cefálico. Evolução do comprimento e perímetro cefálico. A tendência de aumento da diferença ao nascimento se acentua no 6º mês de idade gestacional corrigida.

PC= Perímetro cefálico

5.5-DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

Na análise do ultra-som de crânio, observamos um maior comprometimento do grupo DBP, dos 7 casos desse grupo 6 apresentavam algum tipo de lesão. No grupo controle dos 15 casos somente 5, apresentavam algum tipo de comprometimento. O grupo DBP apresentou dois casos com diagnóstico de hemorragia intraventricular (HIVC). O paciente N°1 apresentava hemorragia de ventrículos laterais grau III e IV, o paciente N° 6 apresentava hemorragia sub-ependimária a direita grau I, três casos de leucomalácia, um caso com moderada dilatação do sistema ventricular com hiperecogenicidade subependimária e áreas anecóides em núcleos da base, principalmente à direita (essa criança desenvolveu posteriormente hidrocefalia) e um caso classificado como normal. O

grupo controle apresentou três casos de HIVC, um caso de leucomalácia, um caso descrito como lesões hiponecróides difusas observadas nos lobos occipitais (lesão hipóxico-esquêmica), sistema ventricular sem alterações significativas. Dez casos foram classificados como normais.

Na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor, através do teste de Denver, (Tabela 4) constatamos que todas as crianças do grupo DBP apresentavam algum tipo de alteração, algumas com sérios comprometimentos; já no grupo controle, somente o caso nº 19 apresentou alteração no desenvolvimento motor adaptativo (a criança não passava um cubo de uma mão para a outra) e alteração no desenvolvimento motor (a criança não sentava sem apoio).

Tabela 3-Deficiências do Teste de Denver aos 6 meses, nas crianças do grupo DBP. Todas as crianças do grupo DBP, apresentavam ao final do 6º de idade gestacional corrigida, algum tipo de alteração do Teste de Denver.

Paciente	Deficiências
1	Motor adaptativo: Não passa um cubo de uma mão para outra Motor:Puxado para sentar não mantém a cabeça
2	Pessoal social: Não ri espontaneamente Motor: Não consegue manter algum peso nas pernas
3	Pessoal social: Não ri espontaneamente Motor adaptativo:Não senta Linguagem: Não grita Motor: Não sustenta a cabeça, não senta
4	Linguagem: Não grita Motor: não mantém algum peso nas pernas
5	Pessoal social: Não ri espontaneamente Linguagem: Não grita Motor:Não sustenta a cabeça, não mantém algum peso nas pernas
6	Motor adaptativo: Não junta as mão, não passa um cubo de uma mão para outra. Motor Não sustenta a cabeça, não mantém algum peso/pernas
7	Pessoal social: Não ri espontaneamente, Motor adaptativo: Não segue 180º Linguagem: Não vocaliza Motor; Não sustenta a cabeça, não rola

5.6-TEMPO DE INTERNAMENTO

No grupo DBP, o tempo médio de permanência na UTI foi maior, 65,4 dias ($\pm 14,7$), enquanto o grupo controle foi de 32,5 dias ($\pm 16,4$), p-valor = 0,0017 (Teste Mann-Whitney). Na alta da UTI, as crianças com DBP apresentavam uma idade pós concepcional média de 38,5 ($\pm 2,2$ semanas), e o grupo controle, de 34,7 semanas ($\pm 1,95$).

O tempo total de permanência das crianças do grupo DBP no hospital também foi maior, em média de 81,1 dias ($\pm 19,7$) e o grupo controle com 48,6 ($\pm 17,8$) dias, p-valor = 0,0030 (Teste Mann-Whitney).

5.7-RADIOLOGIA

Todos os lactentes com diagnóstico de DBP, ao final do primeiro mês de vida, apresentaram alterações radiológicas, mostrando sinais de enfisema intersticial, obstrução alveolar e opacidade (aspecto de cronicidade). No grupo controle, no final do primeiro mês de vida, seis lactentes apresentaram RX de tórax normal, quatro apresentaram leves alterações (tênue opacificação de algum campo pulmonar) e cinco apresentaram alterações radiológicas com aspecto de cronicidade.

5.8-ECOCARDIOGRAMA

O ecocardiograma foi feito entre o 2º e 4º mês de idade gestacional corrigida. Quando havia suspeita de persistência do canal arterial (PCA), o ecocardiograma foi feito dentro da UTI. Três crianças apresentavam diagnóstico de PCA no grupo DBP e duas no grupo controle.

5.9-ALIMENTAÇÃO

Foi necessário um dia a mais em média, para iniciar a alimentação no grupo DBP, 4,5 dias em comparação com o grupo controle 3,4 dias (Tabela 5). Esse cálculo foi baseado na média harmônica, pois o paciente nº 5 apresentava uma discrepância em relação aos demais pacientes, uma vez que só foi possível iniciar sua alimentação por gavagem no 23º dia, devido à grande instabilidade que o paciente apresentava. A nutrição parenteral nesse paciente, foi iniciada no 6º dia de vida.

No grupo DBP, seis pacientes necessitaram de nutrição parenteral (NPP). Na 4ª consulta (6 meses de idade gestacional corrigida), todas as crianças estavam sendo alimentadas por meio de aleitamento artificial, sucos e papinha salgada. A criança do caso (3), na 4ª consulta, permaneceu internada no H.U.R.M. com obstrução da válvula liquórica e foi alimentada por meio de nutrição parenteral.

No grupo controle, dez pacientes necessitaram de NPP. Na 4ª consulta, doze pacientes estavam recebendo aleitamento artificial, dois pacientes com aleitamento misto (leite materno + leite artificial) e somente um com leite materno exclusivo. Além do leite, todos os pacientes estavam recebendo sucos e papinha salgada.

5.10-QUADRO INFECCIOSO E HEMATOLÓGICO

O nível médio mínimo de hemoglobina foi menor no grupo DBP $7,7\text{g/cm}^3$ ($\pm 0,7$) em relação ao grupo controle, $10,1\text{ g/cm}^3$ ($\pm 3,5$), sendo que as crianças do grupo DBP necessitaram quatro vezes mais transfusão sangüínea do que o grupo controle. (Anexo 11)

O tempo de uso do antibiótico no grupo DBP foi maior do que no grupo controle, 35,9 dias (± 12), 16,5 dias ($\pm 10,3$), respectivamente, p-valor = 0,0147 (Teste Mann-Whitney). (Anexo 11)

No grupo DBP, 6 crianças (85,7%) apresentaram resultados de hemocultura positiva e 2 (28,5%) apresentaram pesquisa positiva para fungo na urina. No grupo controle 4 (28,5%) crianças apresentaram hemocultura positiva e 1 (7,1%), pesquisa positiva para fungo na urina. (Tabela 4)

Das dez hemoculturas positivas, nove foram encontradas em pacientes que estiveram em VPM. Dos pacientes que necessitaram de VPM, 60% apresentaram hemocultura positiva. O estafilococo coagulase negativo esteve presente em nove casos (90%) casos de hemoculturas positiva e o *Staphylococcus aureus* em um caso.

Em um caso (paciente nº 20), não foi necessário o uso de antibiótico, portanto não foi colhido material para hemocultura e pesquisa de fungos na urina.

Tabela 4-Hemoculturas e pesquisa de fungos na urina nos 22 pacientes

	Paciente	Hemocultura	Pesquisa de fungo na urina
DBP	1	Negativo	Negativo
	2	Estafilococos coagulase negativo	Negativo
	3	Estafilococos áureos	Positivo
	4	Estafilococos coagulase negativo	Negativo
	5	Estafilococos coagulase negativo	Positivo
	6	Estafilococos coagulase negativo	Negativo
	7	Estafilococos coagulase negativo	Negativo
Grupo Controle	8	Negativo	Negativo
	9	Negativo	Negativo
	10	Negativo	Negativo
	11	Negativo	Negativo
	12	Negativo	Negativo
	13	Negativo	Negativo
	14	Estafilococos coagulase negativo	Negativo
	15	Negativo	Negativo
	16	Estafilococos coagulase negativo	Negativo
	17	Negativo	Negativo
	18	Negativo	Positivo
	19	Estafilococos coagulase negativo	Negativo
	20	Não realizado	Não realizado
	21	Estafilococos coagulase negativo	Negativo
	22	Negativo	Negativo

5.11-INTERCORRÊNCIAS APÓS A ALTA HOSPITALAR

Do grupo DBP, o paciente nº 3 foi submetido a vários internamentos no Hospital Universitário, devido a uma obstrução da válvula liquórica; o paciente nº 4 foi submetido a dois internamentos, devido a uma gastroenterite e o outro devido a uma pneumonia; o paciente nº 5 foi internado uma vez por pneumonia, o paciente nº 6 ficou internado uma vez com diagnóstico de broncoespamo, o paciente nº 7 foi acometido de pneumonia, mas foi tratado ambulatorialmente. No grupo controle, houve um caso de

pneumonia tratado ambulatorialmente, dois casos de traqueobronquite e vários casos de infecção de vias aéreas superiores sem gravidade.

Tabela 5-Evolução das variáveis relacionados ao internamento e ao desenvolvimento neuropsicomotor. Os dados se referem aos pacientes do grupo DBP(7) e aos pacientes do grupo controle (15)

VARIÁVEL	DBP	CONTROLE	P
Média/tempo de UTI (dias)	65,4 (± 14,7)	32,5 (± 16,4)	0,0017#
Média/tempo de internamento (dias)	81,1 (± 19,7)	48,6 (± 17,8)	0,0030#
Apgar 1º minuto (Mediana)	5 (8-0)	4 (9-0)	
Apgar 5º minuto (Mediana)	8 (9-5)	7 (10-3)	
Alteração P/ Teste de DENVER (n)	7	1	
Tempo para iniciar a alimentação (dias)	4,5	3,4	
Uso da dexametasona (n)	7	4	
SDR* (n)	6	6	
Uso do surfactante (n)	4	4	
Média tempo/de antibiótico (dias)	35,9 (±12)	16,5 (±10,3)	0,0147#
Hemocultura positiva (n)	6	4	0,0481§

* Síndrome do desconforto respiratório - #Mann-Whitney § Teste de proporção

6- DISCUSSÃO

Dentre as patologias em que a prematuridade é a condição primordial para o seu desencadeamento, a DBP talvez seja a mais estudada. Uma quantidade enorme de eventos está relacionada à DBP. Alguns desses fatores estão bem fundamentados e são defendidos por um grande número de estudiosos na área, DAVIDSON et al. (1990), EVANS et al. (1998), JOBE et al. (1998), JACOB et al. (1998), KENNEDY J.D. (1999), KIRPALANI (1999), LOMBET (1998), MIHATSCH et al. (2002), ROSSI et al. (1998), SAUGSTAD (1998), SWANSON et al. (1987), TAPIA et al. (1990) citam além da prematuridade, o tempo de dependência do O₂ e sua toxicidade e o peso de nascimento, como fatores de risco para essa patologia. Algumas outras situações, citadas por SAUGSTAD (1999), como a degradação dos tubos endotraqueais, são colocadas como prováveis, mas necessitam comprovação científica mais criteriosa.

6.1-DISTRIBUIÇÃO DA COORTE

No período 01 de outubro de 1999 a 30 de junho de 2001, 68 pacientes pesando menos de 1.500 g, deram entrada na UTI neonatal do H.U.R.M, 22 pacientes aceitaram e preencheram os critérios para participar do trabalho. Os pacientes foram divididos em 2 grupos conforme a evolução que apresentaram durante o período de estudo: grupo DBP com 7 pacientes e grupo controle com 15 pacientes.

A presença de sete pacientes com DBP, num grupo total de 68 nascidos com menos de 1.500g, vai de encontro aos dados de literatura DAVIDSON et al.(1990), JOBE et al.(1998), KIRPALANI (1999), LOMBET.(1998), MIHATSCH et al. (2002), ROSSI et al. (1998), SAUGSTAD (1999), SWANSON (1987) e TAPIA et al. (1990), que estimam em 9 a 10% de DBP em recém-nascidos de baixo peso (<1.500g). Trabalhos de acompanhamentos de DBP como os de CRAIG et al. (1999), DAVIDSON et al. (1990), HOWLING et al. (2000), JOBE et al.(1998), JOBE (1999), KENNEDY, T.S. (1999), RAMSAY (1998) et al., STROMBERG et al. (1999) com grupo controle, têm apresentado uma amostra muito semelhante, variando de 5 a 30 pacientes e nesse último caso JOBE (1999), por um período de 3 anos. A amostra é significativa para o tempo e tipo de metodologia adotados, que foi o estudo prospectivo, possui respaldo na literatura mundial e

é estatisticamente viável e correta, como mostrou a metodologia estatística usada nesse trabalho.

Houve um discreto predomínio do sexo masculino em relação ao sexo feminino (4/3) nos pacientes com DBP. Essa distribuição de sexo é semelhante aos dados de literatura pesquisados neste trabalho KORHONEN (1999) et al., KUBOTA et al. (1998), MEISELS et al. (1986), MENEZES et al. (1991), NORTHOWAY et al. (1967).

6.2-DADOS PERINATAIS

A proporção de partos normais e cesáreas foi muito semelhante nos grupos, DBP (2/5), controle (5/10) respectivamente (Anexo 10), dados estes que entram em conflito com a literatura observados por DAVIDSON et al. (1990), KORHONEN et al.(1999) que apresentam um número maior de parto cesárea nas crianças com DBP e que coloca essa situação como fator de risco.

A idade gestacional foi menor no grupo DBP, mas estatisticamente insignificantes entres os dois grupos. A idade gestacional média nos dois grupos foi de 29,37 semanas. O método usado para avaliação gestacional foi o de *New Ballard*, que apresenta uma margem de erro de ± 2 semanas e que pode ter influenciado na exatidão dessa variável. O resultado é semelhante ao encontrado por MEISELS et al.(1986) e TONINI et al. (1997) que ao estudar crianças com DBP e peso menor que 1.500g, encontraram idade gestacional de 27 semanas (± 3). Nesse estudo, as crianças com DBP tinham 28,57 semanas ($\pm 1,62$), de idade gestacional. Ao mesmo tempo em que as novas técnicas de atendimento aos recém-nascidos se sofisticaram, proporcionando aos grandes prematuros melhora na morbimortalidade, os prematuros de extremo baixo peso (<1.000g), que antes dessas novas técnicas não sobreviviam, passaram a sobreviver, sofrendo porém, seqüelas severas. Hoje, o grande número de pacientes com DBP encontra-se nesse grupo. RUSH (1992) calcula que sua incidência nos extremamente prematuros (<1.000g) chega a ser 7 vezes maior que incidência da fibrose cística pulmonar e 15 vezes maior do que a doença intersticial pulmonar crônica ou malformação pulmonar congênita.

A evolução desfavorável das crianças com DBP começa a se manifestar já nas primeiras observações. Antes de completar uma hora de vida, duas crianças do grupo DBP, estão em VPM e o do grupo controle permanece inalterada, evidenciando que as crianças

com DBP apresentam desde o início de suas vidas um período maior e mais severo de anóxia em relação às crianças sem DBP. Resultado semelhante foi observado por DAVIDSON et al. (1990), JOHNSON, D. E. et al. (1988), KORHONEN et al. (1999), LASSUS et al. (1999), MEISELS et al. (1986), RAMSAY et al. (1998).

No grupo DBP, somente um caso (caso nº 3) não teve diagnóstico de SDR, sendo que em quatro casos, nesse grupo foi necessário o uso de surfactante. No grupo controle, o diagnóstico de SDR foi feito em seis casos e o uso de surfactante foi necessário em quatro casos. O uso do surfactante não tem sido relacionado com o aumento ou diminuição dos casos de DBP, mas sim com a diminuição dos casos de mortalidade infantil das crianças com SDR.

6.3-ASSISTÊNCIA VENTILATÓRIA

O tempo de ventilação mecânica foi maior no grupo DBP. No grupo controle, 7 casos não necessitaram de VPM; enquanto que o grupo DBP precisou de 27,9 dias ($\pm 25,9$) e no grupo controle, de 13,9 dias ($\pm 11,3$). O grupo DBP necessitou concentrações maiores de FiO_2 , do que o grupo controle 74,3% ($\pm 20,7$), e 46,7 ($\pm 0,6$) respectivamente. A necessidade de concentrações maiores de O_2 , juntamente com o maior tempo de VPM, são fatores que estão associados ao risco de DBP. JACOB et al. (1998) trabalhando com quinze crianças com DBP durante seis anos e usando um grupo controle de idade gestacional parecida, obtiveram o seguinte resultado: 56 dias em média, de ventilação assistida para o grupo DBP e 8 dias para o grupo controle, muito semelhante portanto, aos resultados obtidos nesse trabalho.

DAVIDSON et al. (1990), no estudo com crianças com peso entre 500 a 1250g, encontraram um tempo médio de VPM de 31 dias para as crianças com DBP, e um tempo de dependência de O_2 de mais 44 dias após extubação. No estudo em pauta, a dependência média de O_2 total (VPM + CPAP + Capacete + O_2 na incubadora) no grupo DBP, foi de 59,7 dias ($\pm 14,6$) e no grupo controle foi de 13,5 dias ($\pm 11,6$).

BANCALARI et al. (1979), DAVIDSON et al. (1990), JACOB et al. (1998), NORTHOWAY et al. (1967), SHENNAN et al. (1988) associam a VPM e o tempo de dependência do O_2 , como as variáveis mais envolvidas no risco e na confirmação do

diagnóstico de DBP. No estudo em pauta, ficou evidente que as crianças com DBP, necessitaram de um tempo maior de O₂, bem como do uso do ventilador.(Tabela 6)

As crianças com DBP estão mais expostas aos extremos da PaCO₂ tanto em relação ao pico máximo bem como ao mínimo, variáveis essas associadas expressivamente com fatores de risco para a DBP, observações essas também relatadas por: BARRINGTON et al. (1998), GANNON et al. (1998), JACOB et al. (1998), KORHONEN et al. (1999), KORC et al. (1995), JOBE et al. (1998), LOCKRIDGE et al. (1999), MORCILLO et al. (1999), MORTON et al. (1998), NAVA et al.(1994).

GANNON et al. (1998) e MORCILLO et al.(1999) demonstraram em seus trabalhos que, os pacientes que apresentassem nas primeiras 96 horas de vida valores de PaCO₂ menores de 30mm/Hg, estavam mais sujeitos à DBP e a lesões cerebrais do que os pacientes que mantinham uma PaCO₂ entre 45 a 55mm/Hg, mostrando os riscos tanto da hiperóxia como hipocapnia para o fluxo cerebral do recém-nascido. No estudo em pauta, as crianças com DBP estavam expostas a variações do PaCO₂ tanto acima com abaixo, maiores do que as crianças sem DBP. No grupo DBP todas as 7 crianças apresentaram PaCO₂ abaixo de 30mm/Hg e no grupo controle, 10 das 15 crianças também apresentaram PaCO₂ abaixo de 30mm/Hg. As crianças com DBP apresentaram média máxima da PaCO₂ de 81,5mm/Hg(±37), média mínima de 18,1mm/Hg (±2,6) e o grupo controle, média máxima 58,2 de mm/Hg(±35,3%), média mínima de 25,8mm/Hg(±7,2). Essas variações ocasionam grandes mudanças no fluxo cerebral, predispondo à HIVC. As crianças com DBP foram submetidas a processo de hiperóxia (182mm/Hg, ±34,2) maior do que as crianças do grupo controle (155mm/Hg, ±38,4), valores esses referentes à média máxima. Resultados também semelhantes são apresentados por Nava et al., nas crianças com DBP, PaO₂ máxima de 120mm/Hg (±32) e PaCO₂ máxima de 72 mm/Hg (±15). Esses resultados são muito importantes para o prognóstico dessas crianças, e levam à reflexão sobre a importância de se evitar esses picos de PaO₂ e PaCO₂, mostrando que é possível aceitar uma hipercapnia em torno de 45 a 55mm/Hg sem causar danos ao cérebro desses pequenos seres humanos, valores aceitos e defendidos por GANNON et al. (1998), MORCILLO et al. ((1999) e NAVA et al. (1994).

6.4-EVOLUÇÃO PONDERAL

Em relação à adequação do peso para a idade, o grupo DBP se associou a maior frequência de FIG. Observa-se que somente 42,8% das crianças com DBP estavam com peso adequado para idade gestacional (AIG), enquanto 93,3% das crianças do grupo controle foram classificadas como AIG. Observamos que a idade gestacional quando associada ao baixo peso ao nascimento compromete o peso no 6º mês de idade gestacional corrigida. Nesse estudo, a relação peso de nascimento e idade gestacional é conflitante com o trabalho de KORHONEN et al.(1999) que apresenta as crianças pequenas para a idade gestacional com menos chance de DBP. Essa diferença talvez possa ser explicada porque no trabalho em pauta, a variação da idade gestacional foi insignificante, já a idade gestacional das crianças no estudo do autor supra citado, trabalhando com crianças de peso idêntico ao desse trabalho, era de 27 semanas (± 2) e 29 semanas (± 2) para as crianças com DBP e sem DBP, respectivamente.

As crianças do grupo DBP necessitaram em média 7 dias a mais do que o grupo controle para recuperar o peso de nascimento. A dificuldade para iniciar espontaneamente a respiração, a alimentação inadequada e a grande quantidade de intercorrências, são situações que podem ter influenciado na recuperação do peso de nascimento e levado essas crianças a apresentarem um peso mínimo inferior ao das crianças do grupo controle.

A variável comprimento, tanto ao nascimento como na última avaliação, acompanhou de maneira muito semelhante a variável peso.

No estudo em pauta, o perímetro cefálico (PC) ao nascimento e no sexto mês de idade gestacional corrigida foi significativamente menor no grupo DBP. No sexto mês de idade gestacional corrigida, o PC médio foi de 40,71 cm ($\pm 2,02$) para o grupo DBP e 43,30cm ($\pm 1,5$) para o grupo controle. DAVIDSON et al. (1990) trabalhando com crianças de peso e idade semelhantes, encontraram o mesmo resultado.

Os menores valores antropométricos das crianças com DBP em relação ao grupo controle, peso, comprimento e perímetro cefálico, na 4ª consulta, realizada no 6º mês de idade gestacional corrigida, não devem ser creditados unicamente à influência do peso de nascimento, mas também é fundamental considerar a influência que o menor peso observado, o maior tempo para recuperar o peso de nascimento, a demora para iniciar a

alimentação e a limitação na oferta de nutrientes, o maior tempo de ventilação mecânica que, além de apresentarem mais problemas infecciosos do que o grupo controle, possam ter influenciado no resultado final.

6.5-DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR

As seqüelas neurológicas foram maiores no grupo DBP, que apresentou dois casos de HIVC, três casos de leucomalácia, um caso com moderada dilatação do sistema ventricular com hiperecogenicidade subependimária e áreas anecóides em núcleos da base principalmente à direita, o que levou essa criança a desenvolver hidrocefalia, e um caso classificado como normal. O grupo controle apresentou três casos de HIVC, um caso de leucomalácia, um caso descrito como lesões hipocóides difusas observadas nos lobos occipitais (lesão hipóxico-isquêmica), sistema ventricular sem alterações significativas, mas a maioria (10) dos casos foi classificada como normal.

SWANSON et al. (1987) encontraram em seu estudo, 40% de hemorragia ventricular nos pré-termos, que nasceram pesando menos de 1.500g. Vários fatores têm sido responsabilizados, incluindo a fragilidade do leito capilar do pré-termo, a pobre regulação do fluxo sanguíneo cerebral a anormalidade de coagulação. MENT et al. (1999) afirmam que a DBP é um fator de risco para a hemorragia ventricular.

No Brasil poucos serviços têm experiência com outro tipo de avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor, que não o teste de *Denver*. O teste de *Denver* apesar de ser muito usado tem limitações, pois é mais um teste de triagem de problemas neurológicos do que exame para diagnóstico de atraso no desenvolvimento neuropsico-motor. Nos Estados Unidos o método mais usado é o de *Bayley*, embora alguns autores como DAVIDSON et al. (1990), JOHNSON D. B. et al. (1998), KENNEDY T. S (1999), et al., também usem o teste de *Denver* para triagem de problemas neurológicos. Constatamos que todas as crianças do grupo DBP tinham alterações do desenvolvimento neuropsicomotor pelo Teste de *Denver*. No grupo controle somente o caso nº 19 apresentava atraso no motor adaptativo (ela não passava um cubo de uma mão para a outra) e atraso no motor (não sentava sem apoio).

DAVIDSON et al. (1990), JOHNSON D.B. et al.(1998) e KENNEDY T. S. et al. (1999) usando o mesmo método (*Denver*), encontraram o mesmo resultado. MEISELS et al.(1986) , REYES et al. (1995), SWANSON et al.(1987) usando o método de *Bayley*, chegaram ao mesmo resultado, isto é, as crianças de idade gestacional e peso semelhantes com DBP, quando comparadas com um grupo controle sem DBP, apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

É sabido que vários fatores podem influenciar no desenvolvimento neuropsicomotor dos recém nascidos. Em nosso trabalho as variáveis: PIG, reinternações, sepse, uso do corticóide, HIVC e leucomalácia, podem ter sido fatores de “confundimento” e influenciado o desenvolvimento dessas crianças. O peso que cada uma delas exerceu no resultado final é difícil de avaliar devido ao pequeno número de pacientes estudados.

6.6-TEMPO DE INTERNAMENTO

No grupo DBP, o tempo médio de permanência na UTI foi de 65,4 dias ($\pm 14,7$), enquanto no grupo controle, foi de 32,5 dias ($\pm 16,4$). Esse tempo maior deveu-se em grande parte, à instabilidade que essas crianças apresentaram no internamento em relação às crianças sem DBP. As crianças com DBP, ao mesmo tempo que necessitavam maiores concentrações de O₂ e maior tempo de VPM, apresentavam mais intercorrências. DAVIDSON et al. (1990) estudando 71 crianças com peso de nascimento entre 500 a 1250g, observaram que as crianças com DBP recebiam alta hospitalar com idade média de 123 dias, enquanto as crianças que não apresentaram DBP, recebiam alta com idade média de 76 dias. No trabalho em pauta, as crianças do grupo DBP receberam alta hospitalar com idade média de 81,1 dias e o grupo controle com 48,6 dias, comprovando que as crianças com DBP necessitam de mais tempo de UTI e recebem conseqüentemente alta hospitalar mais tarde. As crianças que permanecem mais tempo internadas ficam mais sujeitas à infecção, privadas de contato materno mais assíduo, queda do equilíbrio emocional, levando a alteração do vínculo mãe-filho. Situações essas que terminam interferindo no desenvolvimento da criança como um todo.

6.7-RADIOLOGIA

NORTHWAY et al., em 1967, chamavam a atenção para as crianças que apresentavam dependência de O₂ e concomitantemente apresentavam lesões pulmonares visíveis ao RX com aspecto de cronicidade.

NORTHWAY et al.(1967) apresentaram em seu trabalho pioneiro, as alterações radiológicas do estágio IV com aspecto de hiperinsuflação e fibrose disseminada. Esse conceito de cronicidade é aceito e defendido também por EVANS et al. (1998), HOWLING et al. (2000), JOBE (1999), KUBOTA et al. (1998), MARTINEZ et al. (1998), STROMBERG et al. (1999) e TERRIE (1999). As crianças do nosso estudo que apresentaram DBP, ao final do primeiro mês de vida apresentavam lesões observadas ao RX do tipo hiperinsuflação, opacidade e fibrose disseminada. Confirmando a cronicidade das lesões.

As crianças do grupo controle apresentaram menos alterações radiológicas do que as crianças do grupo DBP. Os mesmos resultados são relatados por outros autores JOBE (1999), KUBOTA et al. (1998), NORTHWAY et al. (1967) que creditam a essas lesões o maior tempo de exposição ao O₂ e à VPM.

6.8-ALIMENTAÇÃO

Nas crianças com DBP, o início da alimentação foi retardado em relação às demais. Entre os fatores que influenciam esse retardo, o respirador e a anóxia importante que ocorre no período perinatal, desempenharam um papel importante para que isso ocorresse. Foi necessário um dia a mais em média, para iniciar a alimentação no grupo DBP, ou seja, 4,5 dias enquanto que no grupo controle foram necessários 3,4 dias. Esse cálculo foi baseado na média harmônica, pois o paciente nº 5 apresentou discrepância em relação aos demais, sendo que só foi possível iniciar sua alimentação por gavagem, no 23º dia, devido à grande instabilidade que o mesmo apresentava.

As crianças com DBP têm necessidades de um aporte calórico maior, sendo que alguns autores como JOHNSON D. B. et al. (1998) estimam um acréscimo de 10 a 20%. Como na grande maioria das vezes isso não é possível, o seu desenvolvimento pode ficar

comprometido. ALAGAPPAN et al.(1998) observaram que muitos desses problemas são causados pelas drogas usadas no período de internamento, tais como diuréticos e a dexametasona, que induzem a hiperglicemia e a hiperinsulinemia. BHANDARI et al. (1999), BRUNTON et al. (1998) observaram que essas crianças apresentam mais dificuldade de mineralização óssea.

BERNSTEIN et al.(1998) afirmam que as crianças com DBP necessitariam de 160 Kcal/kg/dia, para manterem um crescimento normal, mas têm dificuldade em conseguir essa quantidade de caloria devido ao comprometimento da coordenação motora, apnéia e grande instabilidade. As crianças com DBP consomem mais oxigênio, aumentando o trabalho da respiração e diminuindo o aproveitamento energético. As crianças com DBP, ficam então expostas a uma necessidade maior de energia, que terminam não conseguindo devido a uma série de fatores já citados, sofrendo ainda com o aproveitamento inadequado das calorias absorvidas.

No grupo DBP, 85,7% das crianças necessitaram nutrição parenteral (NPP), e no grupo controle, 66,6%. A necessidade de maior aporte calórico, o mau aproveitamento energético, e a dificuldade de iniciar a alimentação levam a uma somatória de fatores, que terminam influenciando negativamente o desenvolvimento desse grupo de crianças. Somente uma criança pertencente ao grupo controle, do total das vinte e duas crianças estudadas (DBP + controle), ao final do sexto mês de idade gestacional corrigida, mantinha o aleitamento materno exclusivo. Quando da 4ª consulta (6 meses de idade gestacional corrigida), todas as outras crianças recebiam aleitamento artificial, mais sucos e papinha salgada. A criança do caso nº 3 na 4ª consulta, estava internada no H.U.R.M. com obstrução da válvula liquórica, sendo alimentada com nutrição parenteral. A dificuldade em manter o aleitamento é uma realidade em nosso meio, independente das doenças ou grupos pesquisados. No período em que as crianças permaneceram internadas, quer seja na UTI, médio risco ou enfermaria, elas recebiam leite materno da própria mãe ou do banco de leite materno do H.U.R.M. As mães inquiriam constantemente os médicos deste estudo por que seus bebês não recebiam um “leite mais forte”, que segundo elas deveria ser o leite de vaca mais uma farinha qualquer. As orientações sobre a alimentação foram feitas pelos alunos (dos cursos de medicina e enfermagem), residentes, psicólogos, fonoaudiólogos,

fisioterapeutas e médicos pediatras, equipe que, apesar de preparada (o hospital é detentor da placa amigo da criança), não conseguiu manter o aleitamento materno fora do hospital.

6.9-QUADRO INFECCIOSO E HEMATOLÓGICO

As crianças com DBP apresentaram níveis de hemoglobina e hematócrito muito baixo e necessitaram quatro vezes mais transfusão sangüínea do que as crianças que não apresentam DBP. As sucessivas transfusões sangüíneas que as crianças com DBP, são submetidas, inibem a eritropoiese.

Do total das 22 crianças estudadas, 10 apresentaram hemocultura positiva, sendo que 9 (90%) dessas crianças foram submetidas à VPM. Das crianças com hemocultura positiva, 6 (60%) pertenciam ao grupo DBP. As crianças submetidas à VPM, são aquelas, que proporcionalmente ficaram mais tempo na UTI, sofreram mais intercorrências, necessitaram maior tempo e mudanças de antibiótico e também precisaram de mais de uma coleta de hemocultura. A bactéria mais encontrada na hemocultura foi o estafilococo coagulase negativo em 9 casos (90%), resultado semelhante àquele encontrado por FANAROFF et al. (1994). O estafilococos coagulase negativo é a bactéria que vem predominando nas hemoculturas positivas no setor de neonatologia do H.U.R.M., nos últimos anos, independente da patologia da criança. O maior tempo de internamento e as intercorrências que as crianças com DBP estão sujeitas levam a mais coletas sangüíneas refletindo numa queda da hemoglobina e hematócrito e conseqüentemente numa maior necessidade de transfusão sangüínea. Mais tempo de VPM, UTI, associadas às diversas intercorrências já citadas, completam um quadro muito desfavorável, levando esses bebês prematuros e bastante fragilizados a desenvolver infecções graves dentro das unidades neonatais, podendo produzir seqüelas permanentes.

6.10-INTERCORRÊNCIAS APÓS A ALTA HOSPITALAR

As crianças com DBP apresentaram mais complicações que as crianças do grupo controle, comprovado pelo maior número reinternamentos naquele grupo. A maioria dos internamentos se deveu a complicações respiratórias. MEISELS et al. (1986)

acompanharam trinta e sete prematuros, vinte com insuficiência respiratória e dezessete com DBP durante doze a dezoito meses, e encontraram muito mais complicações no grupo DBP. Outros autores GROSS et al.(1998), LOMBET et al. (1998), MEISELS et al. (1986), RESCH et al. (1998), SWANSON et al. (1987), WELLIVER et al. (1998) afirmam que as doenças pulmonares crônicas são muito mais comuns nas crianças com DBP e que o número de reinternações durante os dois primeiros anos é o dobro em relação às crianças de igual idade gestacional sem DBP.As crianças com DBP sofrem de má oxigenação dos tecidos no início, devido a anóxia neonatal com tendência a se manter durante parte de sua vida.

BARRINGTON et al.(1998) e RUSH et al. (1992) observaram que os prematuros e principalmente as crianças DBP são muito suscetíveis a doenças como a retinopatia da prematuridade e a infecção pelo vírus sincicial.

Nosso laboratório ainda não esta apto a fazer tipagem do vírus sincicial, portanto, mesmo aqueles casos atendidos no H.U.R.M. com suspeita de infecção viral de vias áreas, não obtiveram confirmação da presença desse agente etiológico.

Em nosso estudo, constatamos que realmente as crianças com DBP, apresentaram muitos mais intercorrências, principalmente pulmonares do que as crianças do grupo controle.

A falta de estrutura do H.U.R.M. no momento da realização desse trabalho impediu que as crianças fossem submetidas à avaliação oftalmológica e otológica. Atualmente, as crianças não deixam mais a UTI sem exames oftalmológico completo.

6.11-TRATAMENTO

BARRINGTON et al. (1998) apresentam a prevenção como a melhor medida contra a DBP, ou seja, a prevenção do parto prematuro, da infecção materna, controle do peso, uso do corticóide ante-natal, para garantir à gestante deve ter garantido um pré-natal de qualidade.

Infelizmente observamos uma falha importante no nosso serviço de atendimento a gestante, no que concerne às anotações do seu prontuário, que estava incompleto. Quando essa gestante foi atendida no pronto socorro, essa ficha de atendimento

não foi anexada ao seu prontuário de pré-natal. Isto inviabilizou o conhecimento com exatidão, se a paciente havia ou não recebido corticóide ante-natal, uma vez que algumas gestantes afirmavam ter tomado, outras não sabiam ou não tinham certeza.

Entendemos que a prevenção deve continuar no período neonatal, auxiliando e cobrando da equipe de enfermagem que a exata e restrita oferta de líquido prescrita, seja oferecida de forma correta, evitando longos períodos de pausa, devido à perda do acesso venoso, seguido de oferta em excesso, levando ora a hipoglicemia ora a hipervolemia, provocando o desequilíbrio hidroeletrólítico, resultando em sérios danos a esses delicados seres. JOBE (1998) alerta ainda, sobre a necessidade do correto manuseio do respirador, evitando o barotrauma e picos tanto do O₂ como da PaCO₂.

A alimentação é fundamental para a estabilização e recuperação das crianças com DBP, uma vez que elas necessitam de uma oferta calórica rica em proteína, e 10 a 20% a mais de energia. Essa é uma questão difícil de resolver, ao mesmo tempo em que temos uma criança com restrição líquida, com dificuldade de deglutir e inaptidão para aproveitar oferta calórica oferecida. Necessitamos oferecer um aporte calórico maior do que o ofertado a uma criança saudável.

O uso de diurético, dexametasona, broncodilatadores, antioxidantes como a vitamina A e E tem sido preconizado. Especificamente quanto ao uso da dexametasona, TAPIA et al. (1990) observaram a diminuição da dependência de O₂ após 36 semanas de idade pós-concepcional. Outros apresentam resultados duvidosos, BARRINGTON et al.(1998). Em estudos recentes SHORT et al. (2003) e STOELHORST et al. (2003) demonstraram que, além da ineficiência do tratamento, efeitos colaterais gravíssimos podem ocorrer, como atraso no desenvolvimento ponderal e neuropsicomotor.

Apesar da orientação aos nossos pacientes, para que procurassem nosso serviço de pronto atendimento ou os postos de saúde nas intercorrências, principalmente respiratório, não houve um suporte domiciliar de oxigênio, o que pode ter causado hipoxemia e conseqüentemente comprometimento no seu desenvolvimento.

RUSH et al.(1992) cita que a oxigenoterapia é a mais eficiente de todas as propostas de tratamento, embora certamente a menos glamourosa.

BERTRAND et al. (1998) acompanharam um serviço de atendimento domiciliar a pacientes pediátricos com DPC, que oferecia suporte ventilatório domiciliar, obtendo bons resultados. Acreditamos tratar-se de uma proposta viável, que poderia melhorar muito a qualidade de vida desses pacientes, com custo acessível ao serviço público.

7- CONCLUSÕES

Concluimos por meio desse estudo prospectivo, que os lactentes nascidos com peso inferior a 1.500g que evoluíram com DBP, apresentaram menor desenvolvimento ponderal e maior frequência de falhas no Teste de Denver, no sexto mês de vida com frequência significativamente mais elevada que nos lactentes nascidos com peso inferior a 1.500g, mas sem DBP.

As crianças com DBP apresentaram mais intercorrência do que as crianças do grupo controle, sendo que elas necessitaram mais tempo de internação, maior tempo de VPM e apresentaram mais reinternações, principalmente decorrentes de problemas respiratórios.

As variáveis que estiveram mais associadas aos resultados foram peso ao nascimento, PIG e tempo de dependência do oxigênio. As crianças com DBP apresentaram maior frequência de problemas no sistema nervoso central (HIVC e leucomalácia).

***8- REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

- ALAGAPPAN, A.; MALLOY, M. H. Systemic hypertension in very low-birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. **Am J Perinatol**, 15(1): 3-8, 1998.
- AMIN, S. B.; SINKIN, R. A.; MCDERMOTT, M. P.; KENDING, J. W. Lipid intolerance in neonates receiving dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 153: 795-800, 1999.
- AVERY, M. E.; TOOLEY, W. H.; KELLER, J. B.; HURD, S. S.; BRYAN, M. H.; COTTON, R. B.; EPSTEIN, M. F.; FITZHARDINGE, P. M.; HANSEN, C. B.; HANSEN, T. N. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. **Pediatrics**, 79: 26-30, 1987.
- AWASTHI, S. J.; COALSON, J. J.; CROUCH, E.; YANG, F.; KING, R. J. Surfactant proteins A and D in premature baboons with chronic lung injury (Bronchopulmonary Dysplasia). **Am J Respir Crit Care Med**, 160: 942-49, 1999.
- BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; WANG, L.; EILERS-WALSMAN, B. L.; LIPP, R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **J Pediatr**, 119: 417, 1991.
- BANCALARI, E.; ABDENOUR G. E.; FELLER, R.; GANNOR, J. Bronchopulmonary dysplasia: clinic presentation. **J Pediatr**, 95: 819-23, 1979.
- BANCALARI, E. Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. **Eur J Pediatr**, 157(1): 31-37, 1998.
- BANCALARI, E.; CLAURE, N.; SOSENKO, I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. **Seminars in Neonatology**, 8: 63-71, 2003
- BANKS, A. B.; ISCHIROPOULOS, H.; MCCLELLAND, P.; BALLARD, P. L.; BALLARD, R. A. Plasma 3-nitrotyrosine is elevated in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics**, 101(5): 870-74, 1998.
- BARCENAS, J. G.; GONZÁLES, H. A. B.; PEREZ, J. A. C. Velocidad media de crecimiento em neonatos com DBP. **Perinatolog Reprod Hum**, 8 (3): 135-41, 1994.
- BARRINGTON, K. J.; FINER, N. N. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. **Clin Perinatol**, 25 (1):177- 203, 1998.

- BAUMGART, S; COSTARINO, A. T. Water and electrolyte metabolism of the micropremie. **Clin Perinatol**, 27 (1):131-47, 2000.
- BERSTEIN, S.; HEIMLER, R.; SASIDHARAN, P. Approaching the management of the neonatal intensive care unit graduate through history and physical assessment. **Pediatr Clin North Am**, 45 (1): 79-105, 1998.
- BERTRAND, P. A.; ALVAREZ, C. G.; FABRES, J. R.; SIMONETTI, M. F.; SÁNCHEZ, I. D. Oxigenoterapia domiciliaria en niños con insuficiência respiratória crônica. **Rev Méd Chil**, 126: 284-92, 1998.
- BHANDARI, V.; FALL, P.; RAISZ, L.; ROWE, J. Potential biochemical growth markers in premature infants. **Am J Perinatol**, 16 (7):339-56, 1999.
- BOECK, K.; SMITH, J.; LIERDE, S. V.; DEVLIEGER, H. Response to bronchodilators in clinically stable 1-year-old patients with bronchopulmonary dysplasia. **Eu J Pediatr**, 157 (1): 75-79, 1998.
- BRUNTON, J. A.; SAIGAL. S.; ATKINSON, A. Growth an body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months correct age: A randomized trial of a high-energy nutrient-enriched formula fed after hospital discharge. **J Pediatr**, 133 (3): 340-45, 1998.
- CARLO, W. A. Ventilação Assistida. In KLAUS&FANAROFF. **Alto Risco em Neonatologia**, 4. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p.192-208.
- CHARAFEDDINE, L.; D'ANGIO, C. T.; PHELPS,D. L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. **Pediatrics**, 100 (4): 759-65, 1999.
- COALSON, J. C. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. **Seminars in Neonatology**, 8: 73-81, 2003
- COLE, C. H; COLTON, T; SHAH,B. L; ABBASI, S; MACKINNON, B. L; DEMISSIE, S; et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. **N Engl J Med**, 340(13): 1005-10, 1999.
- CONOVE, W. J. Practical nonparametric statistics. New York: John Wiley & Sons. 1971.
- CRAIG, C. M.; LEE, D. N.; FREER, Y. N.; LAING, I. A. Modulation in breathing patterns during intermittent feeding in term infants with bronchopulmonary dysplasia. **Dev Med Child Neur**, 41: 616-624, 1999.

- DAVIDSON, S.; SCHRAYER, A.; WIELUNSKY, E.; KRIKLER, R.; LILOS, P.; REISNER, H. Energy intake, growth, and development in ventilated very-Low-birth-weight Infants with an without Bronchopulmonary Dysplasia. **Am J Dis Child**, 144: 553-59, 1990.
- DAVIS, M. J.; ROSENFELD, W. N.; Doença pulmonar crônica. In: AVERY, G. B.; FLETCHER, M. A.; MacDONALD, M. G. **Neonatologia Fisiopatologia e Tratamento do Recém-Nascido**. 4.ed, Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 1999. p.455-78.
- EVANS, M.; PATTA, M.; SADEK, M.; WEINSTEIN, M. R.; PETERS, M. E. Association between family history of asthma in very birth weight children. **Am J Epidemiol**, 148(5): 460-66, 1998.
- EGRETEAU, L; PAUCHARD, J. Y; SEMAMA, D. S; MATIS, J; LISKA, A; ROMEO, B; et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: Incidence and risk factors. **Pediatrics** [artigo eletrônico] 2001; 108(2). Disponível em: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/2/e26>. Acessado: 4 de dezembro de 2003.
- FANAROFF, A. A; KORONES, S. B.; WRIGHT, L. L.; WRIGHT, E. C.; POLAND, R. L.; BAUER, C. B. et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low birth-weight infants. **N Engl J Med**, 330(6): 1107-13, 1994.
- FERRARI, L. S. L. Displasia Broncopulmonar In: CARVALHO, A.B.R. (Org.) **Rotinas de Neonatologia**. Londrina: Editora – U.E.L., 2002. p. 137-41.
- FLETCHER, A. B. Nutrição In AVERY, B. G.; FLETCHER, A .B.; MACDONALD, M. G. **Neonatologia – Fisiopatologia e Tratamento do Recém-Nascido**, 4.ed. Rio de Janeiro; Médica e Científica, 1999. C 24, p. 331-59.
- GANNON, C. M; WISWELL, T. E.; SPITZER, A. R. Volotrauma, PaCO₂ levels, and neurodevelopmental sequelae following assisted ventilation. **Clin Perinatol**, 25(1):159-75,1998.
- GARLAND, J. S.; BUCK, R. K.; ALLRED, E. N.; LEVITON; A. Hypocarbica Before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 149: 617- 22, 1995.

- GONZÁLES, M.R.C.; FERRARI, L. S. L. Síndrome do Desconforto Respiratório do Recém-nascido In: CARVALHO, A.B.R. (Org.) **Rotinas de Neonatologia**, Londrina: Editora – U.E.L., 2002. p. 117-128.
- GROSS, J. S.; INANNUZZI, D. M.; KVESELIS, D. A.; ANBAR, R. D. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: A prospective controlled study. **J Pediatr**, 133 (2): 188-92, 1998.
- HALLMAN, M.; MERRITT, T. A.; BRY, K. Surfactant protein A, phosphatylcholine, and surfactant inhibitors in epithelial lining fluid. **Am Rev Respir Dis**, 41:1311-19, 1991.
- HALLMAN, M.; HAATAJA, R. Genetic influences and neonatal lung disease. **Seminars in Neonatology**, 8: 19-27, 2003.
- HAWORTH, S. G.; HISLOP, A.A. Lung development-the effects of chronic hypoxia. **Seminars in Neonatology**, 8: 1-8, 2003.
- HISLOP, A. A.; WIGGLESWORTH, J. S.; DESAI, R. Alveolar development in the human fetus infant. **Early Hum Dev**, 13: 1-11, 1986.
- HOWLING, S. J.; NORTHWAY J. R, W. H.; HANSELL, D. M.; MOSS,R. B.; WARD, S.; MULLER, N. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: High-Resolution CT Findings. **Am J Roentgenol**, 174: 1323-26, 2000.
- HUSSAIN, N. A.; SIDDIQUI, N. H.; STOCKER, J. R. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. **Hum Pathol**, 29 (7): 710-717, 1998.
- JACOB, S. V.; COATES, A. L.; LANDS, L. C.; MACNEISB, C. F.; RILERY, S. P.; HORNBY, L. et al. Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr**, 133(2):193-200, 1998.
- JAQUELINE, J.; COALSON, V.T; SILER-KHODR, T.; YODER, B. A.; Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. **Am J Respir Crit Care Med**, 160:1333-46, 1999.
- JEKEL, J. F.; ELMORE, J. G; KATZ, D. L. **Epidemiologia, Bioestatística e Medicina Preventiva**, Porto Alegre: Artmed, 1999.
- JOBE, A. H.; MACHIKO, I. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. **Early Hum Dev**, 53: 81-94, 1998.

- JOBE, A. H. Antenatal factor and the development of bronchopulmonary dysplasia. **Seminars in Neonatology**, 8: 9-17, 2003.
- JOBE, A. J. The New BPD: An arrest of the lung development. **Pediatr Res**, 46(6): 641-643, 1999.
- JOHNSON, D. B.; CHENEY, C.; MONSEN, E. R. Nutrition and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia after initial hospital discharge: Risk factor for growth failure. **J Am Diet Ass**, 98 (6): 649-56, 1998.
- JOHNSON, D. E.; WOBKEN, J. D.; LANDRUM, B. G. Changes in bombesin, calcitonin, and serotonin immunoreactive pulmonary neuroendocrine cells in cystic fibrosis after prolonged mechanical ventilation. **Am Rev Resp Dis**, 137: 123-31, 1988.
- KAO, L. C.; WARBURTON, D.; SARGENT, C. W. Furosemide acutely decrease airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr**, 103: 624-629, 1983.
- KATZ-SALAMON, M.; GERNER, E. M.; JONSSON, B.; LAGERCRANTZ, H. Early motor and mental development in very preterm infants with chronic lung disease. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, 83: F1-F6, 2000.
- KENNEDY, J. D. Lung function outcome in children of premature birth. **J. Paediatr Child Health**, 35:516-21.1999.
- KENNEDY, T. S.; OAKLAND, M. J.; SHAW, R. D. Growth patterns and nutritional factors associated with increased circumference at 18 months in normally developing, low-birth-weight infants. **J Am Diet Ass**, 99 (12):1522-26, 1999.
- KIRPALANI, H. Alpha 1 proteinase inhibitor in the newborn - A comment. **Can Respir J**, 6 (2):136- 37, 1999.
- KNIGHT, J. M.; ELIOPOULUS, C.; KLEIN, J.; GREENWALD, M.; KOREN, G. Pharmacokinetic predisposition to nicotine from environmental tobacco smoke: a risk factor for pediatric. **J Asthma**, 35: 113-17, 1998.
- KORC, I.; BIDEGAIN, M.; MARTELL, M. Radicales libres bioquímica y sistemas antioxidantes implicância em la patologia neonatal. **Rev Med Uruguay**, 11(2):121-35, 1995.
- KORHONEN, P.; TAMMELA, O.; KOIVISTO, A. M.; LAIPPALA, P.; IKONEN, S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in cohort of very low birth weight infants. **Early Hum Dev**, 54:245-58, 1999.

- KRAYBILL, E.N.; RUNYAN, D.K.; BOSE, C. L.; KHAN J.H. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. **J. Pediatr**, 115(1): 115-20, 1989.
- KUBOTA, J.; OHKI, Y.; INOUE, T.; SAKURAI, M.; SHIGETA, M.; MOCHIZUKI, H. et al. Ultrafast CT scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia reproducibility and clinical correlation. **Radiat Med**, 16 (3): 167-74, 1998.
- KUSCHEL, C. A.; HARDING, J. E. Delay of catch-up growth in very low birth weight infants. **New Zealand Med J**, 1084 (112): 94-96, 1999.
- LASSUS, A.; RISTIMÄKI, A.; YLIKORKALA, O.; VIINIKKA, L.; ANDERSSON, S. Vascular endothelial growth factor in human preterm lung. **Am J Respir Crit Care Med**, 159(5): 1429-33, 1999.
- LOCKRIDGE, T. Following the learning curve: The evolution of kinder, gentler Neonatal Respiratory Technology. **J Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, 28(4): 443-55, 1999.
- LOMBET, J. Prise em charge à domicile de la dysplasie bronchopulmonaire. **Arch Pediatr**, 5(4) 442-8, 1998.
- LORCH, S. A.; FOUST R. III.; GOW, A.; ARKOVITZ, A.; SALZMAN, A. L.; SZABO, C. et al. Immunohistochemical localization of protein 3- nitrotyrosine and S nitrosocysteine in murine model of inhaled nitric oxide therapy. **Pediatr Res**, 47 (6): 798- 805, 2000.
- LUBCHENCO, L. O; HASMAN, C; DRESSLER, M; BOYD, E. Intrauterine growth as estimated from live born birth birth-weight data at 24 to 42 weeks gestation. **Pediatrics**, 32: 793, 1963.
- MARCONDES, E. **Desenvolvimento da Criança: Desenvolvimento Biológico – Crescimento** – Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 1994.
- MARTINEZ, E. B.; QUIRÓZ A. B.; GARROTE, J. A.; OYAGÜEZ P.; CALVO, J. L. F. Citocinas y displasia broncopulmonar. **An Esp Pediatr**, 49:116-119, 1998.
- MCCANN, E. M.; LEWIS, K.; DEMING, D. D.; Controlled trial of furosemide therapy in infants with chronic lung disease. **J Pediatr**, 106: 957, 1985.
- MEISELS, J. S; PLUNKETT, J. W. ; ROLOFF, D. W.; PASICK, P. L.; STIEFEL, G. S. Growth and development of preterm infants with respiratory distress syndrome in bronchopulmonary displasia. **Pediatrics**, 77 (3): 345-52, 1986.

MENT, L.R; VOHR, B.; ALLAN, W.; WESTERVELD, M.; KATZ, K. H.; SCHNEIDER, K. C. et al. The etiology and outcome of cerebral ventriculomegaly at term in very low birth preterm infants. **Pediatrics**, 104 (2): 243-48, 1999.

MENEZES, D. M. F.; PAULA, A. Displasia broncopulmonar. **JBM**, 60 (1/2): 24-36, 1991.

MERZ, U.; PESCHGENS, T.; KUSENBACH, G.; HÖRNCHEN, H. Early versus late dexamethasone treatment in preterm infants at risk for chronic lung disease: a randomized pilot study. **Eur J Pediatr**, 158:318-22, 1999.

MIHATSCH, W. A.; FRANZ, A. R.; POHLANDT, F. Hydrolyzed protein accelerates advancement in very low birth weight infants. **Pediatrics**, 110(6): 1190-203, 2002.

MORCILLO, F.; GUTIÉRREZ, A.; EZQUIERDO, I.; RODRÍGUEZ, J. P.; QUERO, J.; ELORZA, M. D.; et al. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria como estrategia de escape en el recién nacido. Estudio multicéntrico español. I. **An Esp Pediatr**, 50(3); 269-74, 1999.

MORTON, L. R.; IKLÉ, D.; WHITE, C. W. Loss of lung mitochondrial aconitase activity due to hyperoxia in bronchopulmonary dysplasia in primate. **Am J Physiol**, 274(1): 127-33, 1998.

NARAYANAN, M.; SCBLUETER, M.; CLYMAN, R. I. Incidence and outcome of a 10-fold indomethacin overdose in premature infants. **J Pediatr**, 135(1): 105-107, 1999.

NAVA, G. F.; PEREZ, A. G.; ROY, H. J. Displasia Broncopulmonar. Experiencia de seis años del Hospital de Ginecologobstetricia “ Luis Castelazo Ayala” IMSS. **Perinatolog Reprod Hum**, 8 (3): 153-57, 1994.

NORTHWAY JUNIOR, W. H.; ROSAN, R. C.; PORTER, D. Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. **N Engl J Med**, 276 (7):357-68, 1967.

OPPENHEIM, C.; MAMOU-MANI, T.; SAYEGH, N.; BLIC, J.; SCHEINMANN, P.; LALLEMAND, D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. **Am. J. Roentgenol**, 163: 169-172, 1994.

PARKER, T. A.; STEVEN H. ABMAN. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. **Seminars in Neonatology**, 8: 51-62, 2003.

RAMSAY, L. P.; SMITH, O. E. HEGEMIER, S.; WELTRY, S. E. Early Clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: Soluble E. selectin and ICAM-1. **Pediatrics**, 102 (4):927-32, 1998.

- REISS, I.; LANDMANN, E.; HECKMANN, M.; MISSELWITZ, B.; GORTNER, L. Increased risk bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational. **Arch Gynecoloy Obstet**, 269(1):40-4, 2003.
- RESCH, B.; EBER, E.; ZACH, M. Chronische interstitielle lungenerkrankungen im kindesalter: Bronchopulmonale dysplasie und exogen allergische alveolitis. **Klinische Pädiatr**, 210: 331-39, 1998.
- REYES, R. H. B.; CORROCERA, L. A. F.; CORONA, E. O.; CRUZ, C. M.; PÉREZ, L. R.; REYES, M. P. I. Neurodesarrollo al año de vida en pacientes com displasia broncopulmonar. **Bol Med Hosp Infant Mex**, 52(10): 572 - 81, 1995.
- ROSSI, F. S.; VAZ, F. A. C.; RAMOS, J. L. A. Displasia broncopulmonar e vitamina A: certezas e incertezas no manuseio do recém-nascido de muito baixo peso. **Pediatria (São Paulo)**, 20 (1): 27- 37, 1998.
- RUSH, M.G; HAZINSKI, T. A. Current therapy of bronchopulmonary dysplasia. **Clin Perinatol**, 19 (3): 563- 91, 1992.
- SAUGSTAD, O. D. Chronic lung disease the role of oxidative stress. **Biol Neonat**, 74 (1):21-28, 1998.
- SAUGSTAD, O. D. Material degradation in endotracheal tubes: a potential contributor to bronchopulmonary dysplasia. **Acta Paediatr**, 88:1174, 1999.
- SAUGSTAD, O. D. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. **Seminars in Neonatology**, 8: 39-49, 2003.
- SCHULLER, H. M.; JULL, B. A.; SHEPPARD, B. J.; PLUMMER III, H. K. Interaction of tobacco-specific toxicants with the neuronal α_7 nicotinic acetylcholine and its associated mitogenic signal transduction pathway: potential role in lung carcinogenesis an pediatric lung disorders. **Eur J Pharmacol**, 393: 265-77, 2000.
- SECRETÁRIA DE SAÚDE DO ESTADO PARANÁ. **Manual de atendimento ao recém nascido de risco**. SESA. Curitiba, 2002.
- SHENNAN, A.T.; DUNN, M. S.; OHLSSON, A.; LENNOX, K.; HOSKINS, E. M. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. **Pediatrics**, 82:527-32, 1988.

SHORT, E.J.; KLEIN, N.K.; LEWIS, B.A.; FULTON, S.; EISENGART, S.; KERESMAR, C.; et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. **Pediatrics**, [artigo eletrônico] 2003; 112 (5) Disponível em <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/5/e359>. Acessado: 4 de dezembro de 2003

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Manual de Reanimação Neonatal**. São Paulo, 1996.

SPEER, C. P.; SILVERMAN, M. Issue relating to children born prematurely. **Eur Respirat J**, 12 (27): 13s-16s,1998.

SPEER, C. P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. **Seminars in Neonatology**, 8: 29-38, 2003.

STAHLMAN, M. T.; GRAY, M. E.; HULL, W. M.; WHITSET, J. A. Immunolocalization of surfactant Protein-D(SP-D) in Human fetal, Newborn, and Adult Tissues. **J Histochem Cytochem**, 50 (5): 651-60, 2002.

STISKAL, J. A.; O'BRIEN, K. K. E.; KELLY, E. N.; DUNN, S. M.; MAWR, B. Reducing neutrophil elastase-induced lung injury. **Can Respir J**, 6 (2): 138-40, 1999.

STOELHORST, G. M. S. J.; RIJKEN, M.; MARTENS, S. E.; ZWIETEN, P. H. T. V.; FAEENSTRA, J.; ZWINDERMAN, A. H.; WIT, J. W.; et al. Developmental outcome at 18 and 24 months of age in very preterm children: a cohort study from 1996 to 1997. **Early Hum Dev**, 72 (2): 83-95, 2003.

STROMBERG, B.; PERSSON, K.; EDWALD, U.; HAMMARLUND, K.; JONZON, A.; KJARTANSSON, S.; Short-term outcome of perinatal care in Swedish County. **Upsala J Med Sci**, 104: 25-48, 1999.

SWANSON, J. A.; BERSETH, C. Continuing Care for the Preterm Infant After Dismissal from the neonatal intensive care unit. **Mayo Clin Proc**, 62: 613-22, 1987.

TABBASIAN, A. R.; NYLEN, E. S.; LINNOILA, I. R.; CASSIDY, M.; MOORE, C.; BECKER, K. L. Stimulation of pulmonary neuroendocrine cells and their associated peptides by repeated exposure to cigarette smoke. **Am Rev Resp**, 40: 436-40, 1989.

TAPIA, J. L.;SANCHÉZ, I.; Lara, X. S.; AGUAYO, G. Incidência de displasia broncopulmonar. **Rev Chil Pediatr**, 61(3): 130-33, 1990.

- TERRIE, L. Following the learning curve: The evolution of kinder, gentler neonatal respiratory technology. **J Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, 28(4):443-55, 1999.
- THUREEN, P.J. Early Aggressive nutrition in the neonate. **Pediatr Rev**, 20: 45-55, 1999.
- TONINI, G.; PAHOR, T.; COLONNA, F; VONDERWEID, U. Growth hormone does not prevent catabolic side effects of dexamethasone in extremely low birth weight preterm infants with bronchopulmonary dysplasia - A Pilot Study. **J Pediatr Endocrinol Metab**, 10 (3): 191- 94, 1997.
- VANNUCCI, R. C.; PERLMAN, J. M. Intervention for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Pediatrics**, 100 (6): 1004-14, 1997
- VOLPE, J. J. Cerebral white matter injury of the premature infant - more common than you think. **Pediatrics**, 112 (1):176-80, 2003.
- VIERSBACH, R. C.; MUJAES, C. P. Influencia de las enfermedades respiratorias crónicas en el crecimiento y desarrollo. **Bol Esc Med, P. Universidad Católica de Chile**, 20(3):194-95, 1991.
- VOLPE, J. J. Cerebral white matter injury of the premature infant - more common than you think, **Pediatrics**, 112 (1):176-80, 2003.
- WELLIVER, R. C. Respiratory syncytial virus immunoglobulin and monoclonal antibodies in the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. **Semin Perinatol**, 22 (1): 87-95, 1998.
- YOUNG, T. E.; KRUYER, S. L.; MARSHALL, D. D.; BOSE, C. L. Population-based study of chronic lung disease in very low birth weight infants in North Carolina in 1994 with Comparison with 1984. **Pediatrics**, 104 (2): 292-93, 1999.

9- ANEXOS

Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos

Conselho Nacional de Saúde

Resolução 196/96

Texto da Resolução

O Conselho Nacional de Saúde, no uso da competência que lhe é outorgada pelo Decreto n° 93933 de 14 de janeiro de 1987, resolve: Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos: I - PREÂMBULO A presente Resolução fundamenta-se nos principais documentos internacionais que emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos: o Código de Nuremberg (1947), a Declaração dos Direitos do Homem (1948), a Declaração de Helsinque (1964 e suas versões posteriores de 1975, 1983 e 1989), o Acordo Internacional sobre Direitos Cívicos e Políticos (ONU, 1966, aprovado pelo Congresso Nacional Brasileiro em 1992), as Propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/OMS 1982 e 1993) e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (CIOMS, 1991). Cumpre as disposições da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 e da Legislação brasileira correlata: Código de Direitos do Consumidor, Código Civil e Código Penal, Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei Orgânica da Saúde 8.080, de 19/09/90 (dispõe sobre as condições de atenção à saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes), Lei 8.142, de 28/12/90 (participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde), Decreto 99.438, de 07/08/90 (organização e atribuições do Conselho Nacional de Saúde), Decreto 98.830, de 15/01/90 (coleta por estrangeiros de dados e materiais científicos no Brasil), Lei 8.489, de 18/11/92, e Decreto 879, de 22/07/93 (dispõem sobre retirada de tecidos, órgãos e outras partes do corpo humano com fins humanitários e científicos), Lei 8.501, de 30/11/92 (utilização de cadáver), Lei 8.974, de 05/01/95 (uso das técnicas de engenharia genética e liberação no meio ambiente de organismos geneticamente modificados), Lei 9.279, de 14/05/96 (regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial), e outras.

Esta Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado.

O caráter contextual das considerações aqui desenvolvidas implica em revisões periódicas desta Resolução, conforme necessidades nas áreas tecnocientífica e ética.

Ressalta-se, ainda, que cada área temática de investigação e cada modalidade de pesquisa, além de respeitar os princípios emanados deste texto, deve cumprir com as exigências setoriais e regulamentações específicas.

II - TERMOS E DEFINIÇÕES. A presente Resolução, adota no seu âmbito as seguintes definições:

II.1- Pesquisa - classe de atividades cujo objetivo é desenvolver ou contribuir para o conhecimento generalizável. O conhecimento generalizável consiste em teorias, relações ou princípios ou no acúmulo de informações sobre as quais estão baseados, que possam ser corroborados por métodos científicos aceitos de observação e inferência.

II.2 - Pesquisa envolvendo seres humanos - pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.

II.3 - Protocolo de Pesquisa - Documento contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais, informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e à todas as instâncias responsáveis.

II.4 - Pesquisador responsável - pessoa responsável pela coordenação e realização da pesquisa e pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa.

II.5 - Instituição de pesquisa - organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada na qual são realizadas investigações científicas.

II.6 - Promotor - indivíduo ou instituição, responsável pela promoção da pesquisa.

II.7 - Patrocinador - pessoa física ou jurídica que apoia financeiramente a pesquisa.

II.8 - Risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente.

II.9 - Dano associado ou decorrente da pesquisa - agravo imediato ou tardio, ao indivíduo ou à coletividade, com nexos causal comprovado, direto ou indireto, decorrente do estudo científico.

II.10 - Sujeito da pesquisa - é o(a) participante pesquisado (a), individual ou coletivamente, de caráter voluntário, vedada qualquer forma de remuneração.

II.11- Consentimento livre e esclarecido - anuência do sujeito da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previsto, potenciais riscos e o incômodo que esta possa

acarretar, formulada em um termo de consentimento, autorizando sua participação voluntária na pesquisa.

II.12 - Indenização - cobertura material, em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa ao ser humano a ela submetida.

II.13 - Ressarcimento - cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da participação do sujeito na pesquisa.

II.14 - Comitês de Ética em Pesquisa - CEP - colegiados interdisciplinares e independentes, com “munus público”, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

II.15 - Vulnerabilidade - refere-se a estado de pessoas ou grupos, que por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido.

II.16 - Incapacidade - Refere-se ao possível sujeito da pesquisa que não tenha capacidade civil para dar o seu consentimento livre e esclarecido, devendo ser assistido ou representado, de acordo com a legislação brasileira vigente.

III - ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

As pesquisas envolvendo seres humanos devem atender às exigências éticas e científicas fundamentais.

III.1 - A eticidade da pesquisa implica em: a) consentimento livre e esclarecido dos indivíduos-alvo e a proteção a grupos vulneráveis e aos legalmente incapazes (autonomia). Neste sentido, a pesquisa envolvendo seres humanos deverá sempre tratá-lo em sua dignidade, respeitá-lo em sua autonomia e defendê-lo em sua vulnerabilidade;

b) ponderação entre riscos e benefícios, tanto atuais como potenciais, individuais ou coletivos (beneficência), comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos;

c) garantia de que danos previsíveis serão evitados (não maleficência);

d) relevância social da pesquisa com vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária (justiça e equidade).

III.2 - Todo procedimento de qualquer natureza envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa e,

portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente Resolução. Os procedimentos referidos incluem entre outros, os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica.

III.3 - A pesquisa em qualquer área do conhecimento, envolvendo seres humanos deverá observar as seguintes exigências:

a) ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder a incertezas;

b) estar fundamentada na experimentação prévia realizada em laboratórios, animais ou em outros fatos científicos;

c) ser realizada somente quando o conhecimento que se pretende obter não possa ser obtido por outro meio;

d) prevalecer sempre a probabilidade dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis;

e) obedecer a metodologia adequada. Se houver necessidade de distribuição aleatória dos sujeitos da pesquisa em grupos experimentais e de controle, assegurar que, a priori, não seja possível estabelecer as vantagens de um procedimento sobre outro através de revisão de literatura, métodos observacionais ou métodos que não envolvam seres humanos;

f) ter plenamente justificada, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica;

g) contar com o consentimento livre e esclarecido do sujeito da pesquisa e/ou seu representante legal;

h) contar com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do sujeito da pesquisa, devendo ainda haver adequação entre a competência do pesquisador e o projeto proposto;

i) prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;

j) ser desenvolvida preferencialmente em indivíduos com autonomia plena. Indivíduos ou grupos vulneráveis não devem ser sujeitos de pesquisa quando a informação desejada possa ser obtida através de sujeitos com plena autonomia, a menos que a investigação possa trazer benefícios diretos aos vulneráveis. Nestes casos, o direito dos indivíduos ou grupos que queiram participar da pesquisa deve ser assegurado, desde que seja garantida a proteção à sua vulnerabilidade e incapacidade legalmente definida;

l) respeitar sempre os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, bem como os hábitos e costumes quando as pesquisas envolverem comunidades;

m) garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão. O projeto deve analisar as necessidades de cada um dos membros da comunidade e analisar as diferenças presentes entre eles, explicitando como será assegurado o respeito às mesmas;

n) garantir o retorno dos benefícios obtidos através das pesquisas para as pessoas e as comunidades onde as mesmas forem realizadas. Quando, no interesse da comunidade, houver benefício real em incentivar ou estimular mudanças de costumes ou comportamentos, o protocolo de pesquisa deve incluir, sempre que possível, disposições para comunicar tal benefício às pessoas e/ou comunidades;

o) comunicar às autoridades sanitárias os resultados da pesquisa sempre que os mesmos puderem contribuir para a melhoria das condições de saúde da coletividade, preservando, porém, a imagem e assegurando que os sujeitos da pesquisa não sejam estigmatizados ou percam a auto-estima;

p) assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;

q) assegurar aos sujeitos da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento ou de orientação, conforme o caso, nas pesquisas de rastreamento; demonstrar a preponderância de benefícios sobre riscos e custos;

r) assegurar a inexistência de conflito de interesses entre o pesquisador e os sujeitos da pesquisa ou patrocinador do projeto;

s) comprovar, nas pesquisas conduzidas do exterior ou com cooperação estrangeira, os compromissos e as vantagens, para os sujeitos das pesquisas e para o Brasil, decorrentes de sua realização. Nestes casos deve ser identificado o pesquisador e a instituição nacionais co-responsáveis pela pesquisa. O protocolo deverá observar as exigências da Declaração de Helsinque e incluir documento de aprovação, no país de origem, entre os apresentados para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição brasileira, que exigirá o cumprimento de seus próprios referenciais éticos. Os estudos patrocinados do exterior também devem responder às necessidades de treinamento de pessoal no Brasil, para que o país possa desenvolver projetos similares de forma independente;

t) utilizar o material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo;

u) levar em conta, nas pesquisas realizadas em mulheres em idade fértil ou em mulheres grávidas, a avaliação de riscos e benefícios e as eventuais interferências sobre a fertilidade, a gravidez, o embrião ou o feto, o trabalho de parto, o puerpério, a lactação e o recém-nascido;

v) considerar que as pesquisas em mulheres grávidas devem, ser precedidas de pesquisas em mulheres fora do período gestacional, exceto quando a gravidez for o objetivo fundamental da pesquisa;

x) propiciar, nos estudos multicêntricos, a participação dos pesquisadores que desenvolverão a pesquisa na elaboração do delineamento geral do projeto; e

z) descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que a aprovou.

IV - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.

IV.1 - Exige-se que o esclarecimento dos sujeitos se faça em linguagem acessível e que inclua necessariamente os seguintes aspectos:

a) a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa; b) os desconfortos e riscos possíveis e os benefícios esperados; c) os métodos alternativos existentes; d) a forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis; e) a garantia de esclarecimento, antes e durante o curso da pesquisa, sobre a metodologia, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo; f) a liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado; g) a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa; h) as formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa; e i) as formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

IV.2 - O termo de consentimento livre e esclarecido obedecerá aos seguintes requisitos: a) ser elaborado pelo pesquisador responsável, expressando o cumprimento de cada uma das exigências acima; b) ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa que referenda a investigação; c) ser assinado ou identificado por impressão dactiloscópica, por todos e cada um dos sujeitos da pesquisa ou por seus representantes legais; e d) ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.

IV.3 - Nos casos em que haja qualquer restrição à liberdade ou ao esclarecimento necessários para o adequado consentimento, deve-se ainda observar: a) em pesquisas envolvendo crianças e adolescentes, portadores de perturbação ou doença mental e sujeitos em situação de substancial diminuição em suas capacidades de consentimento, deverá haver justificativa clara da escolha dos sujeitos da pesquisa, especificada no protocolo, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e cumprir as exigências do consentimento livre e esclarecido, através dos representantes legais dos referidos sujeitos, sem suspensão do direito de informação do indivíduo, no limite de sua capacidade; b) a liberdade do consentimento deverá ser particularmente garantida para aqueles sujeitos que, embora

adultos e capazes, estejam expostos a condicionamentos específicos ou à influência de autoridade, especialmente estudantes, militares, empregados, presidiários, internos em centros de readaptação, casas-abrigo, asilos, associações religiosas e semelhantes, assegurando-lhes a inteira liberdade de participar ou não da pesquisa, sem quaisquer represálias; c) nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado com explicação das causas da impossibilidade e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa; d) as pesquisas em pessoas com o diagnóstico de morte encefálica só podem ser realizadas desde que estejam preenchidas as seguintes condições: - documento comprobatório da morte encefálica (atestado de óbito); - consentimento explícito dos familiares e/ou do responsável legal, ou manifestação prévia da vontade da pessoa; - respeito total à dignidade do ser humano sem mutilação ou violação do corpo; - sem ônus econômico financeiro adicional à família; - sem prejuízo para outros pacientes aguardando internação ou tratamento; - possibilidade de obter conhecimento científico relevante, novo e que não possa ser obtido de outra maneira; e) em comunidades culturalmente diferenciadas, inclusive indígenas, deve-se contar com a anuência antecipada da comunidade através dos seus próprios líderes, não se dispensando, porém, esforços no sentido de obtenção do consentimento individual; f) quando o mérito da pesquisa depender de alguma restrição de informações aos sujeitos, tal fato deve ser devidamente explicitado e justificado pelo pesquisador e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa. Os dados obtidos a partir dos sujeitos da pesquisa não poderão ser usados para outros fins que os não previstos no protocolo e/ou no consentimento.

V - RISCOS E BENEFÍCIOS

Considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade.

V.1 - Não obstante os riscos potenciais, as pesquisas envolvendo seres humanos serão admissíveis quando:

a) oferecerem elevada possibilidade de gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar um problema que afete o bem-estar dos sujeitos da pesquisa e de outros indivíduos; b) o risco se justifique pela importância do benefício esperado; c) o benefício seja maior, ou no mínimo igual, a outras alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento.

V.2 - As pesquisas sem benefício direto ao indivíduo devem prever condições de serem bem suportadas pelos sujeitos da pesquisa, considerando sua situação física, psicológica, social e educacional.

V.3 - O pesquisador responsável é obrigado a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento. Do mesmo modo, tão logo constatada a superioridade de um método em estudo sobre outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime.

V.4 - O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.

V.5 - O pesquisador, o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

V.6 - Os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização.

V.7 - Jamais poderá ser exigido do sujeito da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O formulário do consentimento livre e esclarecido não deve conter nenhuma ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao sujeito da pesquisa abrir mão de seus direitos legais, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais.

VI - PROTOCOLO DE PESQUISA

O protocolo a ser submetido à revisão ética somente poderá ser apreciado se estiver instruído com os seguintes documentos, em português:

VI.1 - folha de rosto: título do projeto, nome, número da carteira de identidade, CPF, telefone e endereço para correspondência do pesquisador responsável e do patrocinador, nome e assinaturas dos dirigentes da instituição e/ou organização;

VI.2 - descrição da pesquisa, compreendendo os seguintes itens: a) descrição dos propósitos e das hipóteses a serem testadas; b) antecedentes científicos e dados que justifiquem a pesquisa. Se o propósito for testar um novo produto ou dispositivo para a saúde, de procedência estrangeira ou não, deverá ser indicada a situação atual de registro junto a agências regulatórias do país de origem; c) descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística, resultados esperados e bibliografia); d) análise crítica de riscos e benefícios; e) duração total da pesquisa, a partir da aprovação; f) explicação das responsabilidades do pesquisador, da instituição, do promotor e do patrocinador; g) explicitação de critérios para suspender ou encerrar a pesquisa; h) local da pesquisa: detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; i) demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender eventuais problemas dela resultantes, com a concordância documentada da instituição; j) orçamento financeiro detalhado da pesquisa: recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador; l) explicitação de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas, demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos, tão logo se encerre a etapa de patenteamento; m) declaração de que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não; e n) declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados.

VI.3 - informações relativas ao sujeito da pesquisa: a) descrever as características da população a estudar: tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Expor as razões para a utilização de grupos

vulneráveis; b) descrever os métodos que afetem diretamente os sujeitos da pesquisa; c) identificar as fontes de material de pesquisa, tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos. Indicar se esse material será obtido especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins; d) descrever os planos para o recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos. Fornecer critérios de inclusão e exclusão; e) apresentar o formulário ou termo de consentimento, específico para a pesquisa, para a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa, incluindo informações sobre as circunstâncias sob as quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza da informação a ser fornecida aos sujeitos da pesquisa; f) descrever qualquer risco, avaliando sua possibilidade e gravidade; g) descrever as medidas para proteção ou minimização de qualquer risco eventual. Quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos. Descrever também os procedimentos para monitoramento da coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção à confidencialidade; e h) apresentar previsão de ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa. A importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na autonomia da decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa.

VI.4 - qualificação dos pesquisadores: “Curriculum Vitae” do pesquisador responsável e dos demais participantes.

VI.5 - termo de compromisso do pesquisador responsável e da instituição de cumprir os termos desta Resolução.

VII - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa.

VII.1 - As instituições nas quais se realizem pesquisas envolvendo seres humanos deverão constituir um ou mais de um Comitê de Ética em Pesquisa -CEP, conforme suas necessidades.

VII.2 - Na impossibilidade de se constituir CEP, a instituição ou o pesquisador responsável deverá submeter o projeto à apreciação do CEP de outra instituição, preferencialmente entre os indicados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS).

VII.3 - Organização - A organização e criação do CEP será da competência da instituição, respeitadas as normas desta Resolução, assim como o provimento de condições adequadas para o seu funcionamento.

VII.4 - Composição - O CEP deverá ser constituído por colegiado com número não inferior a 7(sete) membros. Sua constituição deverá incluir a participação de profissionais da área de saúde, das ciências exatas, sociais e humanas, incluindo, por exemplo, juristas, teólogos, sociólogos, filósofos, bioeticistas e, pelo menos, um membro da sociedade representando os usuários da instituição. Poderá variar na sua composição, dependendo das especificidades da instituição e das linhas de pesquisa a serem analisadas.

VII.5 - Terá sempre caráter multi e transdisciplinar, não devendo haver mais que metade de seus membros pertencentes à mesma categoria profissional, participando pessoas dos dois sexos. Poderá ainda contar com consultores “ad hoc”, pessoas pertencentes ou não à instituição, com a finalidade de fornecer subsídios técnicos.

VII.6 - No caso de pesquisas em grupos vulneráveis, comunidades e coletividades, deverá ser convidado um representante, como membro “ad hoc” do CEP, para participar da análise do projeto específico.

VII.7 - Nas pesquisas em população indígena deverá participar um consultor familiarizado com os costumes e tradições da comunidade.

VII.8 - Os membros do CEP deverão se isentar de tomada de decisão, quando diretamente envolvidos na pesquisa em análise.

VII.9 - Mandato e escolha dos membros - A composição de cada CEP deverá ser definida a critério da instituição, sendo pelo menos metade dos membros com experiência em pesquisa, eleitos pelos seus pares. A escolha da coordenação de cada Comitê deverá ser feita pelos membros que compõem o colegiado, durante a primeira reunião de trabalho. Será de três anos a duração do mandato, sendo permitida recondução.

VII.10 - Remuneração - Os membros do CEP não poderão ser remunerados no desempenho desta tarefa, sendo recomendável, porém, que sejam dispensados nos horários de trabalho do Comitê das outras obrigações nas instituições às quais prestam serviço, podendo receber ressarcimento de despesas efetuadas com transporte, hospedagem e alimentação.

VII.11 - Arquivo - O CEP deverá manter em arquivo o projeto, o protocolo e os relatórios correspondentes, por 5 (cinco) anos após o encerramento do estudo.

VII.12 - Liberdade de trabalho - Os membros dos CEPs deverão ter total independência na tomada das decisões no exercício das suas funções, mantendo sob caráter confidencial as informações recebidas. Deste modo, não podem sofrer qualquer tipo de pressão por parte de superiores hierárquicos ou pelos interessados em determinada pesquisa, devem isentar-se de envolvimento financeiro e não devem estar submetidos a conflito de interesse.

VII.13 - Atribuições do CEP:

a) revisar todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, inclusive os multicêntricos, cabendo-lhe a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas; b) emitir parecer consubstanciado por escrito, no prazo máximo de 30 (trinta) dias, identificando com clareza o ensaio, documentos estudados e data de revisão. A revisão de cada protocolo culminará com seu enquadramento em uma das seguintes categorias: · aprovado; com pendência: quando o Comitê considera o protocolo como aceitável, porém identifica determinados

problemas no protocolo, no formulário do consentimento ou em ambos, e recomenda uma revisão específica ou solicita uma modificação ou informação relevante, que deverá ser atendida em 60 (sessenta) dias pelos pesquisadores; · retirado: quando, transcorrido o prazo, o protocolo permanece pendente; não aprovado; e aprovado e encaminhado, com o devido parecer, para apreciação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP/MS, nos casos previstos no capítulo VIII, item 4.c. c) manter a guarda confidencial de todos os dados obtidos na execução de sua tarefa e arquivamento do protocolo completo, que ficará à disposição das autoridades sanitárias; d) acompanhar o desenvolvimento dos projetos através de relatórios anuais dos pesquisadores; e) desempenhar papel consultivo e educativo, fomentando a reflexão em torno da ética na ciência; f) receber dos sujeitos da pesquisa ou de qualquer outra parte denúncias de abusos ou notificação sobre fatos adversos que possam alterar o curso normal do estudo, decidindo pela continuidade, modificação ou suspensão da pesquisa, devendo, se necessário, adequar o termo de consentimento. Considerar-se como anti-ética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou; g) requerer instauração de sindicância à direção da instituição em caso de denúncias de irregularidades de natureza ética nas pesquisas e, em havendo comprovação, comunicar à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP/MS e, no que couber, a outras instâncias; e h) manter comunicação regular e permanente com a CONEP/MS.

VII.14 - Atuação do CEP:

a) a revisão ética de toda e qualquer proposta de pesquisa envolvendo seres humanos não poderá ser dissociada da sua análise científica. Pesquisa que não se faça acompanhar do respectivo protocolo não deve ser analisada pelo Comitê. b) Cada CEP deverá elaborar suas normas de funcionamento, contendo metodologia de trabalho, a exemplo de: elaboração das atas; planejamento anual de suas atividades; periodicidade de reuniões; número mínimo de presentes para início das reuniões; prazos para emissão de pareceres; critérios para solicitação de consultas de experts na área em que se desejam informações técnicas; modelo de tomada de decisão, etc.

VIII - COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP/MS)

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP/MS é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde.

O Ministério da Saúde adotará as medidas necessárias para o funcionamento pleno da Comissão e de sua Secretaria Executiva.

VIII.1 - Composição: A CONEP terá composição multi e transdisciplinar, com pessoas de ambos os sexos e deverá ser composta por 13 (treze) membros titulares e seus respectivos suplentes, sendo 05 (cinco) deles personalidades destacadas no campo da ética na pesquisa e na saúde e 08 (oito) personalidades com destacada atuação nos campos teológico, jurídico e outros, assegurando-se que pelo menos um seja da área de gestão da saúde. Os membros serão selecionados, a partir de listas indicativas elaboradas pelas instituições que possuem CEP registrados na CONEP, sendo que 07 (sete) serão escolhidos pelo Conselho Nacional

de Saúde e 06 (seis) serão definidos por sorteio. Poderá contar também com consultores e membros “ad hoc”, assegurada a representação dos usuários.

VIII.2 - Cada CEP poderá indicar duas personalidades.

VIII.3 - O mandato dos membros da CONEP será de quatro anos com renovação alternada a cada dois anos, de sete ou seis de seus membros.

VIII.4 - Atribuições da CONEP - Compete à CONEP o exame dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas atinentes. A CONEP consultará a sociedade sempre que julgar necessário, cabendo-lhe, entre outras, as seguintes atribuições: a) estimular a criação de CEPs institucionais e de outras instâncias; b) registrar os CEPs institucionais e de outras instâncias; c) aprovar, no prazo de 60 dias, e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais tais como: 1 - genética humana; 2 - reprodução humana; 3 - fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações; 4 - equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país; 5 - novos procedimentos ainda não consagrados na literatura; 6 - populações indígenas; 7 - projetos que envolvam aspectos de biossegurança; 8 - pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior; e 9 - projetos que, a critério do CEP, devidamente justificado, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP; d) prover normas específicas no campo da ética em pesquisa, inclusive nas áreas temáticas especiais, bem como recomendações para aplicação das mesmas; e) funcionar como instância final de recursos, a partir de informações fornecidas sistematicamente, em caráter ex-ofício ou a partir de denúncias ou de solicitação de partes interessadas, devendo manifestar-se em um prazo não superior a 60 (sessenta) dias; f) rever responsabilidades, proibir ou interromper pesquisas, definitiva ou temporariamente, podendo requisitar protocolos para revisão ética inclusive, os já aprovados pelo CEP; g) constituir um sistema de informação e acompanhamento dos aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos em todo o território nacional, mantendo atualizados os bancos de dados; h) informar e assessorar o MS, o CNS e outras instâncias do SUS, bem como do governo e da sociedade, sobre questões éticas relativas à pesquisa em seres humanos; i) divulgar esta e outras normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos; j) a CONEP juntamente com outros setores do Ministério da Saúde, estabelecerá normas e critérios para o credenciamento de Centros de Pesquisa. Este credenciamento deverá ser proposto pelos setores do Ministério da Saúde, de acordo com suas necessidades, e aprovado pelo Conselho Nacional de Saúde; e l) estabelecer suas próprias normas de funcionamento.

VIII.5 - A CONEP submeterá ao CNS para sua deliberação: a) propostas de normas gerais a serem aplicadas às pesquisas envolvendo seres humanos, inclusive modificações desta norma; b) plano de trabalho anual; c) relatório anual de suas atividades, incluindo sumário dos CEP estabelecidos e dos projetos analisados.

IX - OPERACIONALIZAÇÃO IX.1 - Todo e qualquer projeto de pesquisa envolvendo seres humanos deverá obedecer às recomendações desta Resolução e dos documentos endossados em seu preâmbulo. A responsabilidade do pesquisador é indelegável. Indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

IX.2 - Ao pesquisador cabe: a) apresentar o protocolo, devidamente instruído ao CEP, aguardando o pronunciamento deste, antes de iniciar a pesquisa; b) desenvolver o projeto conforme delineado; c) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; d) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; e) manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; f) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; g) justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

IX.3 - O Comitê de Ética em Pesquisa institucional deverá estar registrado junto à CONEP/MS.

IX.4 - Uma vez aprovado o projeto, o CEP passa a ser co-responsável no que se refere aos aspectos éticos da pesquisa.

IX.5 - Consideram-se autorizados para execução, os projetos aprovados pelo CEP, exceto os que se enquadrarem nas áreas temáticas especiais, os quais, após aprovação pelo CEP institucional deverão ser enviados à CONEP/MS, que dará o devido encaminhamento.

IX.6 - Pesquisas com novos medicamentos, vacinas, testes diagnósticos, equipamentos e dispositivos para a saúde deverão ser encaminhados do CEP à CONEP/MS e desta, após parecer, à Secretaria de Vigilância Sanitária.

IX.7 - As agências de fomento à pesquisa e o corpo editorial das revistas científicas deverão exigir documentação comprobatória de aprovação do projeto pelo CEP e/ou CONEP, quando for o caso.

IX.8 - Os CEP institucionais deverão encaminhar trimestralmente à CONEP/MS a relação dos projetos de pesquisa analisados, aprovados e concluídos, bem como dos projetos em andamento e, imediatamente, aqueles suspensos.

X. DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

X.1 - O Grupo Executivo de Trabalho -GE, constituído através da Resolução CNS 170/95, assumirá as atribuições da CONEP até a sua constituição, responsabilizando-se por: a) tomar as medidas necessárias ao processo de criação da CONEP/MS; b) estabelecer normas para registro dos CEP institucionais;

X.2 - O GET terá 180 dias para finalizar as suas tarefas.

X.3 - Os CEP das instituições devem proceder, no prazo de 90 (noventa) dias, ao levantamento e análise, se for o caso, dos projetos de pesquisa em seres humanos já em andamento, devendo encaminhar à CONEP/MS, a relação dos mesmos.

X.4 - Fica revogada a Resolução 01/88.

TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro para os devidos fins médicos, que fui devidamente orientado sobre o trabalho em que meu filho(a) vai participar, e que será coordenado pelo Dr. José Carlos Amador, com título: Displasia Broncopulmonar.

Nome do menor: _____

NOME: _____
(Responsável pelo menor)

1- Testemunha _____

2- Testemunha _____

Maringá _____ / _____ / _____

PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DA TESE DE DOUTORADO

Endereço: Rua _____ N° _____ Quadra _____
Conj _____ Ponto de referência _____
Cidade _____ Fone(s) _____,
Trabalho do pai _____ Fone _____
Endereço da avó _____ Fone _____
Endereço de um vizinho _____ Fone _____
Hospital que encaminhou _____ Fone _____
Local de nascimento: H.U. Outro Hospital
Nome da mãe _____ RG _____ Grupo DBP Grupo controle
Idade da mãe _____ anos Idade do pai _____ anos Tipo de união _____
Tipo sanguíneo materno _____ VDRL _____ Outros exames _____
Nome da criança _____ Sexo _____ RG _____
DN ____/____/____ D.U.M. _____ s IG _____ s APGAR 1° mi ____ APGAR 5° mi ____ APGAR 20° mi ____
Intercorrências na sala de parto _____

Tipo de parto _____ Antecedente de parto prematuro Sim Não N° de filhos vivos _____
N° de mortos _____ N° abortos _____ Posição do RN na família _____
PN _____ g AN _____ cm PC _____ cm Tipo sanguíneo do RN _____ VDRL _____

Período de UTI - _____ dias

Ventilação mecânica: Sim Não
FiO₂ max _____ % Tempo: _____ dias FR _____ Tempo _____ PIPmax _____ Tempo _____ dias
DMH: Sim Não Surfactante: Sim Não Quantas vezes: _____

CPAP: Sim Não
Max de FiO₂ _____ % Tempo: _____ dias PEP max _____ Tempo _____ dias

Halo:
Max de FiO₂ _____ % Tempo: _____ dias O₂ na incubadora: Sim Não Tempo _____ dias

Hb min _____ g Ht min _____ % Tansfusão: Sim Não Papa de Hemácia N°: _____ Sangue total N° _____
Plasma N° _____ Outros hemoderivados _____
Tempo para recuperar o PN _____ dias Pmi _____ g Palta _____ g
Altura da alta _____ cm PC da alta _____ cm Cateterismo umbilical: Sim Não
Fototerapia: Sim Não Tempo _____ dias Max BD _____ Max BI _____ Exasanguíneo: Sim Não
PO₂ max _____ PO₂ min _____ PCO₂ max _____ PCO₂ min _____ pH max _____ pH min _____
Hipoglicemia: Sim Não _____ mg/dl Hiperglicemia: Sim Não _____ mg/dl
Hiponatremia: Sim Não _____ mEq/l Hipernatremia: Sim Não _____ mEq/l
Hipopotassemia: Sim Não _____ mEq/l Hiperpotassemia: Sim Não _____ mEq/l
Hipocalcemia: Sim Não _____ mEq/l Acidose: Sim Não Alcalose: Sim Não
Drogas vaso-ativa: Sim Não Tempo _____ dias PCA: Sim Não Indometacina: Sim Não
NPP: Sim Não Tempo _____ dias
Antibióticos: Sim Não 1 _____ Tempo _____ dias 2 _____
_____ Tempo _____ dias 3 _____ Tempo _____ dias
4 _____ Tempo _____ dias 5 _____ Tempo _____ dias

Culturas positivas: Hemo: data da coleta _____ Agente(s): _____
_____ Uro: data da coleta _____ Agente(s): _____
Cânulas e sondas: data da coleta _____ Agente(s): _____

Ultra-som de crânio: Laudo: _____

RX de tórax: Laudo: _____

Início da alimentação _____ ° dia Tipo _____ p/SOG Início do FM 85 _____ ° dia
V.O _____ ° dia Polivitaminas: _____ ° dia Fe: _____ ° dia Ca: _____ ° dia Ac. Fólico: _____ ° dia

Principais intercorrências: _____

Avaliação da Psicóloga: Em anexo

Diagnósticos na UTI: 1- _____ 2- _____ 3- _____

4- _____ 5- _____ 6- _____ 7- _____

Berçário de médio risco: Permanência: _____ dias alta em ___/___/___ c/idade corrigida de _____

P: _____ g A: _____ cm PC: _____ cm Alimentação da alta _____

Intercorrências: _____

1º RETORNO

Data: ___/___/___ Idade corrigida _____ P: _____ g A: _____ cm PC: _____ cm

Quem esta cuidando da criança: _____

Alimentação: _____

Medicamentos: _____

Intercorrências: _____

Queixas: _____

Observações mais Ex. Físico: _____

Exames pedidos: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

Resultado de exames: _____

RX de tórax Laudo: _____

2º RETORNO

Data: ___/___/___ Idade corrigida _____ P: _____ g A: _____ cm PC: _____ cm

Quem esta cuidando da criança: _____

Alimentação: _____

Medicamentos: _____

Intercorrências: _____

Queixas: _____

Observações mais Ex. Físico: _____

Exames pedidos: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____
Resultado de exames: _____

RX de tórax Laudo: _____

3º RETORNO

Data: ___/___/___ Idade corrigida _____ P: _____ g A: _____ cm PC: _____ cm

Quem esta cuidando da criança: _____

Alimentação: _____

Medicamentos: _____

Intercorrências: _____

Queixas: _____

Observações mais Ex. Físico: _____

Exames pedidos: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

Resultado de exames: _____

RX de tórax Laudo: _____

Laudo da Cardiologia: _____

4º RETORNO

Data: ___/___/___ Idade corrigida _____ P: _____ g A: _____ cm PC: _____ cm

Quem esta cuidando da criança: _____

Alimentação: _____

Medicamentos: _____

Intercorrências: _____

Queixas: _____

Observações mais Ex. Físico: _____

Exames pedidos: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

Resultado de exames: _____

RX de tórax Laudo: _____

Laudo da Oftalmologia: _____

Avaliação neurológica: _____

Resumo da avaliação da Psicóloga: _____

AVALIAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL (NEW BALLARD)

NOME : _____
 PESO NASC. : _____ ESTATURA : _____ PC. : _____
 IDADE AO EXAME : _____

MATURIDADE NEUROMUSCULAR

	-1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ângulo do punho	 >90°	 90°	 80°	 45°	 30°	 0°	
Encolhimento do braço		 180°	 140° - 180°	 110° - 140°	 90° - 110°	 <90°	
Ângulo popliteo	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 <90°
Sinal do canelal							
Calcanear na palma							

MATURIDADE FÍSICA

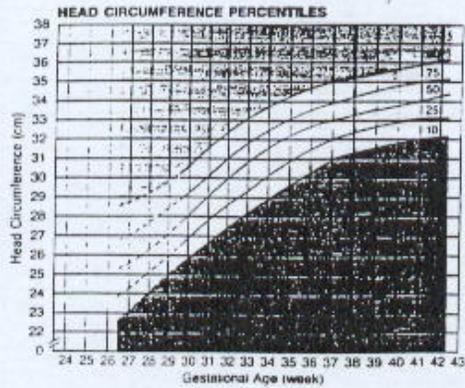
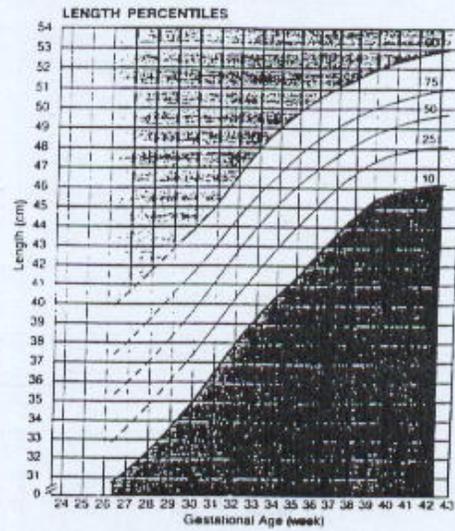
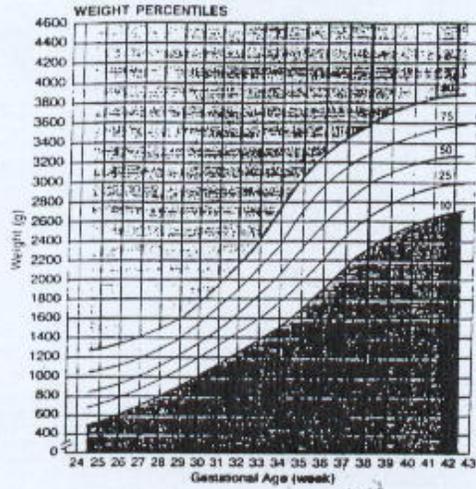
Pele	Pegajos leve/transparente	peleiros vermelha, translúcida	lisa, macia, veias visíveis	descamação superficial e/ou erupção, poucas veias	rachaduras áreas palmas, crista veias	peripartório, rachaduras profundas, nenhum vaso	conexões, rachaduras, enrugamento
Lanugem	nenhuma	escassa	abundante	afinamento	áreas despididas	mancha despidida	
Superfície Plantar	calcanear-deco 40-50 mm - 1<40 mm: - 2	>50 mm nenhuma prega	marcas vermiculares desordenadas	somente pregas transversas anteriores	pregas 2/3 anteriores	pregas sobre toda a sola	
Mamas	imperceptíveis	claramente perceptíveis	aréola chata sem botão	aréola pontiaguda, botão 1-2 mm	aréola elevada, botão 3-4 mm	aréola complexa, botão 5-10 mm	
Olhos/Orelhas	palpebras cotadas, trouxas - 1 rija - 2	palpebras abertas, pele crista pregueada	pele curva mole, porém ríspida lento	pele curva mole, porém ríspida rápido	formada e firme, com reflexo instantâneo	cartilagem espessa, orelha rija	
Banida msc.	escuro visido, sem rugas	escuro chato, rugas escuros	testículos no canal sucoero, poucas rugas	testículos descendendo, poucas rugas	testículos baixos, boas rugas	testículos pendulares, rugas profundas	
Banida lab n.	olhos proeminentes, lábios achatados	olhos proeminentes, pequenos lábios maiores	olhos proeminentes, lábios menores aumentando	grandes e pequenos lábios igualmente proeminentes	pequenos lábios maiores, dentes lábios menores	pequenos lábios cobrem dentes e peles lábios	

AVALIAÇÃO DA MATURIDADE

Índice	Semanas
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Referência:
 Ballard, J., Kraybill, J.C., Bhandal, A., et al. New Ballard Score, standardized to estimate gestational age.
 Obstet. Gynecol. 1991; 118:417-423. Reprinted by permission of Dr. Ballard and MGH - 1989 Book, Inc.

CLASSIFICAÇÃO DOS RN POR PESO NASCIMENTO / IDADE GESTACIONAL



CLASSIFICATION OF INFANT*

	Weight	Length	Head Circ.
Large for Gestational Age (LGA) (>90th percentile)	X		
Appropriate for Gestational Age (AGA) (10th to 90th percentile)		X	
Small for Gestational Age (SGA) (<10th percentile)			X

*Place an "X" in the appropriate box (LGA, AGA or SGA) for weight, for length and for head circumference.

References
 1. Battaglia FC, Liggins CC. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1963; 73:156-163.
 2. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd D. Intrauterine growth in infants and head circumference as associated with the birth of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 37:433-438.

Reprinted by permission from Dr. Battaglia or Liggins, *Journal of Pediatrics and Pediatrics*.



FICHA DO RECÉM-NASCIDO

RN de _____ Reg. _____
 Data do Nascimento: ____/____/____ Hora: _____ Sexo: _____ Cor: _____
 Pai - Idade: _____ Saúde atual: _____
 Mãe - Idade: _____ Est. civil: _____ Tipo sanguíneo: _____ Rh: _____
 Sorologia p/ Lúes: _____ Data: _____ Tratamento: _____
 Tuberculose na família: _____
 Última menstruação: ____/____/____ DPV: ____/____/19____

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Nº gestações: _____ Nº filhos vivos: _____ Abortos: _____
 Natimortos: _____ Época e causa dos abortos: _____
 Filhos mortos: _____ Idade e causa: _____
 Partos anteriores: Normais _____ Operatórios _____

GRAVIDEZ ATUAL

Doença nesta gestação: _____
 Hipertensão Toxemia Diabetes Cardiopatia Nefropatia
 Infecção (tipo, qdo, tratamento): _____
 Perdas sanguíneas Quando: _____
 Pré-natal Onde: _____ Fumante Nº cig./dia: _____
 Amniocentese Data: _____ Dados: _____

TRABALHO DE PARTO

Ruptura de Membranas: Artificial Espontânea Tempo antes do parto: _____
 Líquido amniótico (cor, odor, quantidade): _____
 Apresentação: _____ Parto fácil Difícil
 Tipo de parto: Espontâneo Induzido Cesariana
 Motivo da indução ou cesária: _____
 Duração do período de dilatação: _____ horas. Duração período expulsivo: _____ minutos
 Taquicardia fetal > 160 bpm Bradicardia < 100 bpm Dips Tipo: _____
 Fórceps Tipo: _____ Indicação: _____
 Cordão: Circular Nó Procelência Clampeado aos _____ minutos
 Placenta: Peso _____ grs. Anormalidades: _____
 Drogas usadas para sedação e analgesia (dose e tempo antes do parto): _____
 Anestesia: Local Regional Epidural Geral
 RECÉM-NASCIDO: Bem Mal Regular
 Reanimação: Máscara Pressão positiva Tubo Endotraqueal
 Movimentos iniciais aos _____ minutos. Respiração regular aos _____ minutos.
 Aspirado gástrico _____ ml. Material obtido: _____
 Nº artérias umbilicais: _____

APGAR	1 min.	5 min.	20 min.
Fc			
Respiração			
Tonus			
Cor			
Reflexos			
Total			

DIAGNÓSTICOS DE SALA DE PARTO

Responsável p/ atendimento _____

POLEGAR DIREITO DA MÃE

PÉ DIREITO DO RN

1º EXAME COMPLETO

Peso ao nascer _____	Data _____
Estatura _____	Idade em horas _____
PC _____ PT _____	Urinou: Sim/não _____
IG (DUM) _____	Eliminou meconio: Sim/Não _____
IG (Exame) _____	Sugou: Sim/Não _____

DESCRIÇÃO DE ANORMALIDADES

Postura		
Cor (incluindo cianose, icterícia, palidez)		
Pele		
Nutrição (tec. subcutâneo)		
Edema		
Crânio (incluindo suturas e fontanelas)		
Facies		
Orelhas		
Olhos		
Nariz / Permeabilidade		
Boca e Palato		
Pescoço (incluindo clavículas)		
Tórax		
Respiração FR		
Ausculta Pulmonar		
Batimentos Cardíacos FC		
Sopros		
Pulsos Femorais		
Umbigo		
Abdome (incluindo fígado, baço, rins)		
Genitalia		
Anus		
Coluna		
Braços/Mãos (incluindo pregas palmares)		
Quadril		
Pernas/Pés		
Comportamento/atividade		
Tonus Muscular		
Movimentos		
Choro		
Reflexos (especificar):		

Normal = N

Anormal = X

Diagnósticos: _____

Condição: _____

Exame feito por: _____

- EVOLUÇÃO -

The image shows a vertical sheet of light blue lined paper. At the top center, the text '- EVOLUÇÃO -' is printed. Below this header, the page is filled with approximately 30 horizontal ruling lines, spaced evenly down the page. The paper is otherwise blank, with no handwriting or other markings.

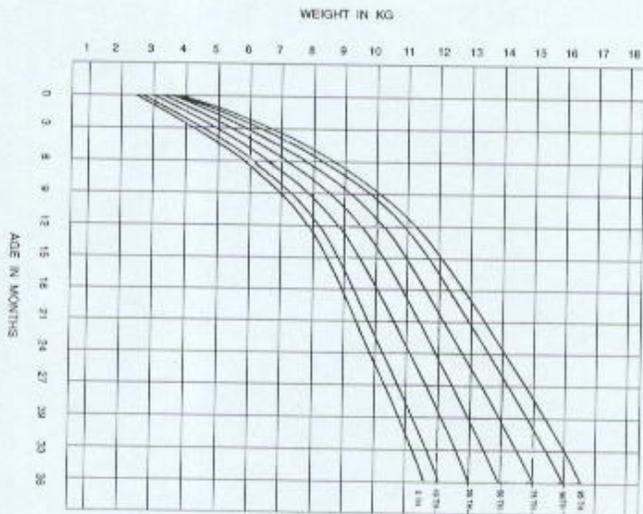


Figura 15. Peso por idade, percentis para meninos de zero a 36 meses de idade. Dados do NCHS.

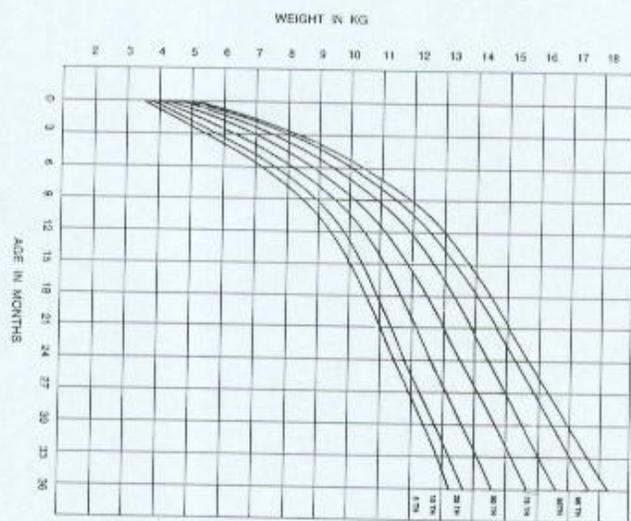


Figura 16. Peso por idade, percentis para meninas de zero a 36 meses de idade. Dados do NCHS.



INSTITUTO DE PESOS E MEDIDAS DO ESTADO DO PARANÁ

LAUDO DE EXAME

Instrumento : Fita métrica para uso doméstico .

Identificação : 01 à 10

PROCEDIMENTO DE CALIBRAÇÃO: A calibração foi realizada pelo método de comparação direta, com padrão rastreado aos padrões nacionais. Durante a calibração a temperatura foi mantida em 22 ° C .

PADRÃO UTILIZADO : N° 4757/98 CERTIFICADO DE CALIBRAÇÃO N° 24523

RESULTADOS

Identificação	Valo de Referência em cm					
	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	150,0
1	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	150,0
2	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	149,9
3	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	149,8
4	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	149,9
5	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	149,9
6	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	149,9
7	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	150,0
8	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	149,9
9	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	150,0
10	10,0	20,0	30,0	50,0	100,0	149,9

Data da calibração : 02/07/00

Técnico Executor:

MICHEL A. R. TAVARES
A. Metrologista
IPEM-PP-MATRÍCULA 1.160

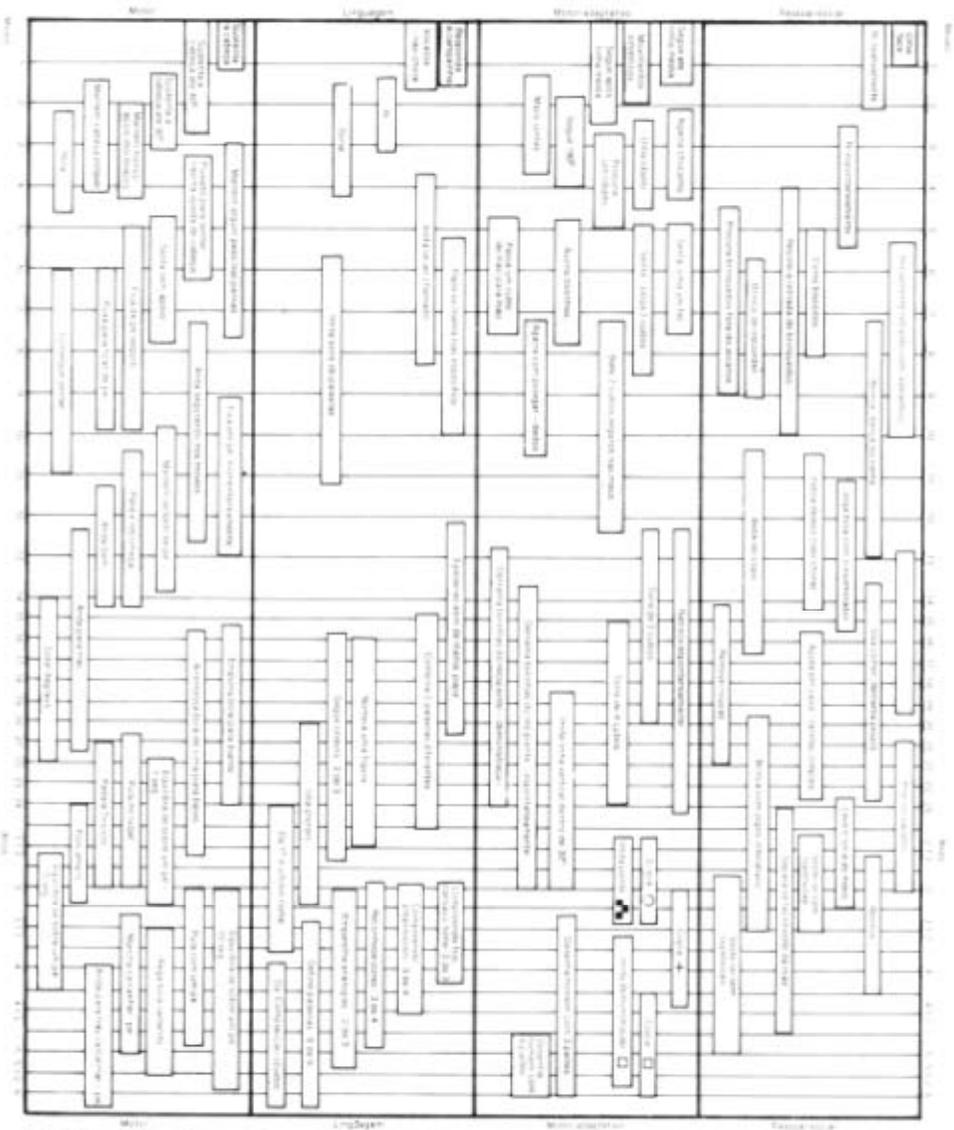
Supervisor:

MARCO AURÉLIO DINIZ MACIEL
Tecnólogo em Metrologia - CREA 31894/D
GERENTE TÉCNICO DE LAB. DE PADRÕES MISTAS - IPEM - PR

Teste do Desenvolvimento de Denver

Instruções

1. O teste baseia-se na observação direta do que a criança pode fazer e no relato dos pais (ou da pessoa que lida habitualmente com a criança).
2. A criança deve ficar bem a vontade antes de se iniciar o teste e não deve ser cobrado um desempenho.
3. Nas faixas etárias mais avançadas deve-se começar o teste com alguns itens abaixo da idade para que a criança seja bem sucedida no início e sinta-se estimulada a prosseguir.
4. Deve-se evitar distrair a criança com outros materiais que não os do teste.
5. Cada item é representado por uma taxa indicativa da época em que uma criança normal pode começar a realizar aquela função.
6. A parte sombreada da faixa indica a idade em que 75 a 90% das crianças tornam-se capazes de executar o item de teste.
7. A incapacidade de realizar um item ultrapassado por 90% das crianças da mesma idade deve ser considerada importante, principalmente quando há várias falhas em um setor.
8. O teste não faz diagnósticos. Alerta quanto à presença de deficiências e indica a necessidade de investigação mais aprofundada.



VARIÁVEIS

Pacien- te	I.Mat	Sexo	Parto	IG.	PN	P4	CN	CN4	PCN	PCN4	Pmi	T.rec	P.alta	VPM	Dep.	Max	Max	Min	T.UTI	T.Inter	Corti	Den	
Nº	anos	M/F	C/N	sem	kg	Kg	cm	cm	cm	cm	Kg	PN	Kg	dias	O2	PO2	PCO2	PCO2	2	dias	dias	p/nat	Alt.
1	34	M	C	30	0,910	6,650	35,5	64	24,5	44	0,740	18	2,000	4	43	173	50,1	20	46	59	Sim	Alt.	
2	32	F	C	27	0,900	4,600	34	57	25,5	39,5	0,740	26	2,020	49	56	192	90,1	22,4	70	82	Sim	Alt.	
3	19	F	N	30	0,850	3,665	33	55	23	38,5	0,720	21	2,005	44	75	157,3	56	19	69	82	Sim	Alt.	
4	23	M	C	26	0,900	5,965	31	63	23	41	0,820	28	2,375	12	70	143,4	59,4	15,4	90	105	Sim	Alt.	
5	27	F	N	28	0,750	4,760	32,5	56	22	38,5	0,650	16	2,050	69	78	163	116,7	18,2	69	107	Sim	Alt.	
6	28	M	C	30	0,825	8,350	33	63	24,5	42	0,755	10	1,910	4	44	199	54,9	16,8	65	76	Sim	Alt.	
7	27	M	C	29	1,320	6,135	37	62	28	41,5	1,065	27	2,115	13	52	246	143,6	15,2	49	57	Sim	Alt.	
8	19	M	N	29	1,370	8,650	39	70	28	44	1,315	0	1,885	0	5	141,9	36,9	22,8	10	21	Não	Norm	
9	23	M	N	30	1,410	9,740	37	69	28	46,5	1,190	19	1,885	9	12	128,2	49,4	27,4	22	22	Não	Norm	
10	15	F	N	29	1,245	7,070	36,5	61	27	44	1,110	19	2,095	8	18	170	58,7	19	35	50	Não	Norm	
11	23	F	C	29	1,095	7,450	38	67	23	43,5	0,935	15	1,860	0	7	128	41	30	26	45	Não	Norm	
12	19	F	C	30	1,400	6,800	37,5	65	27,5	43	1,255	6	1,935	0	2	137,7	36,4	32,1	49	62	Não	Norm	
13	29	F	N	31	1,045	5,850	36	62	24,5	43	0,830	15	1,920	2	8	214	42	18,5	36	52	Não	Norm	
14	18	M	C	31	1,140	8,420	35	67	26	44,5	0,920	10	1,980	0	7	172,8	56,9	32	33	63	Não	Norm	
15	30	M	C	32	1,380	7,850	39	63	28	44,5	1,270	17	1,900	0	6	100	34,2	30,1	17	32	Não	Norm	
16	27	M	C	29	1,215	6,890	38	64	27	44	1,070	23	2,165	14	27	164,1	147,1	26,6	49	57	Sim	Norm	
17	25	M	C	28,2	0,870	5,805	37	63	25	42	0,780	10	1,980	31	37	133	137,9	26	55	82	Sim	Norm	
18	22	M	C	30	1,200	6,705	38	63	28,5	43,5	1,115	9	1,980	31	35	141,9	53,1	19,5	33	49	Sim	Norm	
19	24	F	N	28	0,885	5,340	37	60	23,5	40,5	0,870	8	1,850	12	22	185,5	54,3	16	62	73	Sim	Alt	
20	30	M	C	30	1,245	7,400	39,5	64,5	28,5	43,5	1,125	15	1,905	0	2	239,5	37,3	26,9	4	28	Não	Norm	
21	17	F	C	30	1,105	6,315	32,5	62	26	41	0,945	16	1,940	4	9	172,5	36,5	17	35	51	Não	Norm	
22	26	F	C	30	1,205	7,505	38,5	65	26	42	1,030	16	1,940	0	5	104	50,6	42,8	22	42	Não	Norm	

VARIÁVEIS

Paciente Nº	Hemoglobina mínima	Nº de Transfusões.	Tempo(dias) Antibiótico	Hemocultura
1	8,5	4	11	Negativo
2	6,9	7	50	Estafilococos coagulase negativo
3	7,1	5	54	Estafilococos áureos
4	7,5	10	34	Estafilococos coagulase negativo
5	7,6	14	50	Estafilococos coagulase negativo
6	8,9	5	31	Estafilococos coagulase negativo
7	7,3	4	21	Estafilococos coagulase negativo
8	16,5	0	10	Negativo
9	10,1	1	15	Negativo
10	9,6	1	14	Negativo
11	8,0	1	10	Negativo
12	12	2	15	Negativo
13	12,2	0	11	Negativo
14	7,2	6	32	Estafilococos coagulase negativo
15	11	0	10	Negativo
16	7,6	4	25	Estafilococos coagulase negativo
17	7,6	3	35	Negativo
18	8,1	4	34	Negativo
19	8,3	2	14	Estafilococos coagulase negativo
20	18,6	0	0	Não realizado
21	6,5	1	14	Estafilococos coagulase negativo
22	8,5	0	8	Negativo