



Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas

Strategies to minimize lung injury in extremely low birth weight infants

Cleide Suguihara¹, Andrea Cacho Lessa²

Resumo

Objetivo: Apresentar uma revisão das principais causas da nova displasia broncopulmonar e as estratégias utilizadas para diminuir sua incidência nos prematuros extremos.

Fontes dos dados: Para essa revisão, pesquisas foram feitas na MEDLINE (1996 a outubro de 2004), no *Cochrane Database*, em resumos da *Society for Pediatric Research* e recentes conferências sobre o tema.

Síntese dos dados: A tecnologia e os novos conhecimentos científicos têm aumentado significativamente a sobrevida de prematuros extremos. Esse aumento da sobrevida resultou em aumento da incidência de displasia broncopulmonar. Atualmente, a displasia broncopulmonar é mais freqüentemente observada em recém-nascidos < 1.200 g. As características da displasia broncopulmonar nesses prematuros extremos, atualmente chamada de "nova" displasia broncopulmonar, são bastante diferentes da clássica descrita por Northway. A nova displasia broncopulmonar tem etiologia multifatorial, como volutrauma, atelectrauma, toxicidade ao oxigênio e reação inflamatória. Terapias como corticosteróide pré-natal, surfactante exógeno, pressão aérea positiva contínua nasal, novos tipos de ventilação mecânica e uma ventilação mais gentil têm sido usadas para tentar diminuir a gravidade da lesão pulmonar.

Conclusões: Para prevenir a lesão pulmonar em prematuros extremos, é necessário minimizar os vários fatores que desencadeiam a displasia broncopulmonar e utilizar estratégias terapêuticas menos agressivas. O melhor conhecimento desses fatores de risco da displasia broncopulmonar poderá gerar novas terapêuticas, que, conjuntamente com o tratamento utilizado atualmente para minimizar a lesão pulmonar, serão fundamentais para uma melhor evolução clínica desses prematuros extremos.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S69-S78: Prematuro, displasia broncopulmonar, ventilação mecânica.

Introdução

Com o avanço da tecnologia e de novos conhecimentos e estratégias terapêuticas, como o uso de corticosteróide pré-natal, de surfactante exógeno e avanços na ventilação

Abstract

Objective: To review the main causes of new bronchopulmonary dysplasia and the strategies utilized to decrease its incidence in extremely low birth weight infants.

Sources of data: For this review a MEDLINE search from 1966 to October 2004, the Cochrane Database, abstracts from the Society for Pediatric Research and recent meetings on the topic were used.

Summary of the findings: The survival of extremely low birth weight infants has increased significantly due to improvement in both scientific knowledge and technology. This improvement in survival has therefore resulted in an increased incidence of bronchopulmonary dysplasia. The characteristics of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants, the so called "new" bronchopulmonary dysplasia are quite different from the classic bronchopulmonary dysplasia described by Northway. This new bronchopulmonary dysplasia has a multifactorial etiology, which includes volutrauma, atelectrauma, oxygen toxicity and lung inflammation. Therapy such as prenatal corticosteroids, exogenous surfactant, nasal continuous positive airway pressure, new mechanical ventilation modalities and gentle ventilation have been used in attempts to decrease lung injury severity.

Conclusions: In order to prevent lung injury in extremely low birth weight infants, it is necessary to minimize several factors that induce bronchopulmonary dysplasia and to utilize less aggressive therapeutic strategies. In addition to the current therapy used to decrease lung injury, knowledge of these causative factors may create new therapies that may be fundamental in improving the clinical outcomes of premature infants.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S69-S78: Extremely low birth weight infant, bronchopulmonary dysplasia, mechanical ventilation.

mecânica, recém-nascidos cada vez mais prematuros têm sobrevivido. Com o aumento da sobrevida de prematuros extremos, a incidência de displasia broncopulmonar (DBP) vem se mantendo elevada¹⁻⁴. Em neonatos com peso entre 500-1.000 g, a incidência de DBP gira em torno de 43%⁴. Porém, na unidade de terapia intensiva neonatal do Jackson Memorial Hospital da Universidade de Miami, a incidência de DBP é significativamente menor, ocorrendo em torno de 23% dos prematuros extremos⁵.

O quadro clínico e a fisiopatologia da DBP no prematuro extremo são diferentes do que foi classicamente descrito

1. Professora associada. Diretora do Laboratório de Pesquisa Neonatal, Departamento de Pediatria, Divisão de Neonatologia, Escola de Medicina, Universidade de Miami, Miami, FL, EUA.

2. Pesquisadora associada, Departamento de Pediatria, Divisão de Neonatologia, Escola de Medicina, Universidade de Miami, Miami, FL, EUA.

Como citar este artigo: Suguihara C, Lessa AC. Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S69-S78.

por Northway, sendo a entidade denominada de “nova” DBP. A nova DBP é definida como dependência de oxigênio na 36ª semana de idade pós-menstrual (com dependência de oxigênio ≥ 28 dias). A histopatologia da lesão pulmonar é diferente porque o pulmão do prematuro extremo encontra-se em um estágio de desenvolvimento menos avançado. O grau de desenvolvimento de um pulmão de 24-26 semanas é muito diferente do que o de 30-32 semanas de idade gestacional. Com 24 semanas, o pulmão encontra-se no estágio de desenvolvimento canalicular, que se estende de 16 a 26 semanas de idade gestacional e se caracteriza pela diferenciação dos pneumócitos tipo 2, pelo início do desenvolvimento da circulação pulmonar e o de sáculos finos que futuramente formarão os alvéolos. Nesse estágio, o pulmão começa a ser viável para troca gasosa. Com 30 semanas, o pulmão encontra-se no estágio sacular. Esse período desenvolve-se entre 26-28 a 32-36 semanas de idade gestacional e caracteriza-se pelo aumento desses sáculos e diminuição do espaço intersticial. O estágio alveolar estende-se de 32-36 semanas de idade gestacional até mais ou menos 2 anos de vida⁶. Assim, o parto prematuro e o estabelecimento da respiração interrompem o desenvolvimento normal dos alvéolos e da vasculatura pulmonar destes recém-nascido.

A DBP clássica descrita por Northway et al.⁷ ocorria após o uso de ventilação mecânica para a insuficiência respiratória grave secundária à síndrome do desconforto respiratório (SDR). Naquele período, recém-nascidos eram submetidos a uma ventilação mecânica mais agressiva, sendo o baro-

trauma e a toxicidade ao oxigênio as principais causas de DBP. Essa DBP caracterizava-se, na fase inicial, por edema intersticial e alveolar, que evoluíam para um processo inflamatório com fibrose significativa. Em contraste, a nova DBP, observada nos prematuros extremos, é resultado de vários fatores, como a imaturidade pulmonar e a ineficiência da musculatura e da caixa torácica, levando à necessidade de um tempo mais prolongado de permanência no respirador, o que aumenta a possibilidade de colonização das vias aéreas por bactérias, iniciando assim uma reação inflamatória. As lesões da nova DBP apresentam-se com menos fibrose, há aeração mais uniforme e, principalmente, diminuição do número de alvéolos e capilares^{1,5,8} (Tabela 1).

Causas de lesão pulmonar

A lesão pulmonar pode ser causada por fatores pré-natais ou que ocorrem após o nascimento.

Fatores pré-natais

Observa-se que prematuros expostos à corioamnionite no período neonatal apresentam elevadas concentrações de mediadores inflamatórios e que essa condição pode levar à maturação pulmonar e, em consequência, à diminuição da incidência de DBP. Porém, se esses prematuros, ao nascimento, desenvolvem a SDR e necessitam de ventilação mecânica, a incidência de DBP aumenta significativamente⁹⁻¹¹.

Tabela 1 - Características da displasia broncopulmonar clássica e da nova displasia broncopulmonar

Displasia broncopulmonar clássica

Síndrome de desconforto respiratório grave
 Insuficiência respiratória grave
 Alta mortalidade
 Hipertensão pulmonar grave
 Ventilação mecânica agressiva (barotrauma/volutrauma)
 Raio X com hiperdistensão e enfisema
 Áreas de atelectasias contrastando com áreas de hiperdistensão alveolar
 Diminuição da área interna dos alvéolos
 Lesões graves do epitélio das vias aéreas (hiperplasia e metaplasia)
 Hiperplasia da musculatura lisa das vias aéreas
 Grande fibroproliferação
 Lesões vasculares

Nova displasia broncopulmonar

Síndrome de desconforto respiratório moderada
 Insuficiência respiratória leve a moderada
 Menor mortalidade
 Ventilação mecânica gentil, ventilação prolongada
 Raio X com menos distensão e enfisema
 Aeração mais uniforme
 Alvéolos grandes e em número reduzido, estrutura simplificada (hiperplasia e metaplasia, diminuição do complexo acinar)
 Lesões menores do epitélio das vias aéreas
 Hiperplasia variável da musculatura lisa das vias aéreas
 Fibroproliferação intersticial variável

Fatores pós-natais

Estabilidade alveolar inadequada

O pulmão do recém-nascido prematuro é geralmente deficiente em surfactante, o que desencadeia a atelectasia alveolar e a diminuição da complacência pulmonar. O uso de ventilação mecânica para o recrutamento dos alvéolos atelectáticos pode causar lesão pulmonar¹².

Volutrauma/barotrauma

Estudos têm demonstrado que a ventilação mecânica com volume corrente elevado aumenta o número de neutrófilos e citocinas no pulmão, como também a permeabilidade da membrana capilar, levando ao edema pulmonar. Estas lesões inflamatórias podem se associar à DBP¹³⁻¹⁵. O elevado volume corrente provoca hiperdistensão dos alvéolos, desencadeando lesão pulmonar. O volutrauma associado à tendência à atelectasia alveolar e à insuficiência de surfactante aumenta a possibilidade da lesão. Nesses casos, o pulmão não é ventilado simetricamente. Por exemplo, se o pulmão está sendo ventilado com um volume corrente de 10 ml/kg e apenas um terço dele está expandindo, então esta parte do pulmão está sendo ventilada, na realidade, com o equivalente a um volume de 20-30 ml/kg. O barotrauma, atualmente, é menos comum, porém, alguns serviços ainda insistem em usar pressões elevadas durante a ventilação mecânica, causando esse tipo de lesão.

Toxicidade do oxigênio

Estudos experimentais demonstraram que a ventilação mecânica e o oxigênio podem interferir no desenvolvimento alveolar e vascular de animais prematuros¹⁶⁻¹⁸. Em prematuros, a atividade das enzimas antioxidantes, como a super-óxido desmutase, a catalase e a peroxidase, é relativamente deficiente, tornando-os mais vulneráveis à toxicidade ao oxigênio¹⁹. Os metabólitos do oxigênio podem saturar o sistema antioxidante, inibir a síntese de proteínas e de DNA e diminuir a síntese de surfactante. A exposição prolongada a elevadas concentrações de oxigênio pode levar à inflamação e à lesão alveolar difusa. Os prematuros que foram expostos a altas concentrações de oxigênio para manter saturações elevadas apresentam lesão pulmonar mais persistente²⁰.

Reação inflamatória

Recentemente, tem sido demonstrado na literatura que mediadores inflamatórios, como o FNT-alfa e as interleucinas, aumentam durante a ventilação mecânica, principalmente quando se empregam volumes correntes elevados^{13,14,21-25}. Naik et al. observaram que o início da ventilação mecânica em ovelhas prematuras desencadeou o aumento dos níveis de mediadores inflamatórios, sugerindo que bastam alguns ciclos de ventilação mecânica no prematuro para causar a lesão pulmonar¹⁵. A sepsis e a persistência do canal arterial também podem iniciar a reação inflamatória e estão associadas ao aumento da incidência de DBP^{26,27}.

Estratégias para minimizar a lesão pulmonar do prematuro extremo

Como pode ser observado, os fatores que desencadeiam a lesão pulmonar no recém-nascido prematuro são múltiplos. Os cuidados para evitar essas lesões devem começar ainda no período pré-natal e, se o parto prematuro não poder ser evitado, estenderem-se até o período neonatal.

Cuidados pré-natais

O acompanhamento no período pré-natal é crítico para que seja feito o diagnóstico e o tratamento precoce das possíveis infecções maternas que levam à corioamnionite. Como já abordado, a corioamnionite, quando associada à SDR, é um dos fatores de risco para a DBP.

Quando o parto prematuro é inevitável, o uso do corticosteróide pré-natal é fundamental. O corticosteróide administrado antes do nascimento estimula a maturação pulmonar, aumentando a produção de surfactante e acelerando o desenvolvimento das estruturas alveolares e capilares, o que reduz a gravidade da doença de membrana hialina (DMH) e a necessidade de ventilação mecânica^{28,29}.

Cuidados pós-natais

O cuidado com o recém-nascido prematuro nas primeiras horas de vida pode ser fundamental para minimizar a lesão pulmonar aguda e suas complicações, como a DBP.

A introdução de novas tecnologias e o desenvolvimento de modernos respiradores têm proporcionado diferentes modalidades de ventilação e monitorização, que, juntamente com o uso do corticosteróide pré-natal e do surfactante exógeno, têm melhorado significativamente o prognóstico destes pacientes³⁰⁻³².

Terapia com surfactante

O pulmão do prematuro, deficiente em surfactante, é altamente suscetível à lesão pulmonar, podendo desencadear uma importante reação inflamatória³³. A função do surfactante é recrutar alvéolos e prevenir atelectasias. O tratamento com surfactante diminui a necessidade de suporte ventilatório para manter uma adequada troca gasosa, reduzindo assim o risco de volutrauma e de toxicidade do oxigênio. O seu uso ainda está associado ao aumento da capacidade residual funcional (CRF), à melhora do coeficiente ventilação-perfusão e à diminuição do *shunt* intrapulmonar³⁴. Estudos clínicos demonstram que o surfactante reduz a ocorrência da SDR, de pneumotórax, assim como a gravidade da doença pulmonar crônica³⁴⁻⁴¹.

A grande discussão em torno do surfactante é quando se deve administrar a primeira dose. Estudos controlados e randomizados demonstram que o tratamento de reposição de surfactante é eficaz tanto se usado de forma profilática, logo após o nascimento para prevenir a SDR, como quando administrado seletivamente, isto é, somente se o recém-nascido apresenta algum sinal da doença. Soll & Morley observaram, em uma revisão para a Cochrane que incluiu

2.800 prematuros, uma menor incidência de pneumotórax e redução da taxa de mortalidade nos recém-nascidos tratados profilaticamente com o surfactante natural, comparados aos que só recebiam o surfactante após o diagnóstico estabelecido de SDR⁴¹. Apesar desses estudos, muitos centros ainda preferem usar o surfactante apenas quando há sinais de SDR, com a justificativa de que nem todos os prematuros necessitam de surfactante exógeno, principalmente aqueles que receberam corticosteróide pré-natal.

Quanto ao uso de surfactante natural ou sintético, Soll & Blanco concluíram, após uma revisão de vários trabalhos, que tanto o surfactante natural quanto o sintético são eficazes na prevenção e no tratamento da SDR. Porém, com o surfactante natural, há uma diminuição mais rápida da necessidade de ventilação mecânica, um menor número de casos de pneumotórax e uma redução mais acentuada da taxa de mortalidade, comparado ao sintético⁴². Pesquisas clínicas e experimentais estão sendo realizadas com novos surfactantes sintéticos, como o rSP-C (Venticute), o KL4 (Surfaxin), o HL 10 (Rotterdam) e o SP-C33 (Stockholm).

Assistência ventilatória não-invasiva

Na pressão aérea positiva contínua (CPAP), aplica-se uma pressão contínua durante todo o ciclo respiratório, para prevenir o colapso dos alvéolos e permitir, assim, uma respiração mais homogênea. Além de recrutar alvéolos e aumentar o volume pulmonar, a CPAP reduz as distorções torácicas e estabiliza a caixa torácica, como também diminui a incidência de apnéia obstrutiva e aumenta a excreção de surfactante⁴³. O uso da CPAP, por ser um procedimento menos invasivo do que a ventilação mecânica, vem sendo estudado como tratamento precoce, muitas vezes ainda na sala de parto, em prematuros extremos.

Estudos mostram que o emprego da CPAP reduz a necessidade e o tempo de intubação, o que diminuiria o risco de DBP. Na década de 80, nos Estados Unidos, verificou-se em um estudo retrospectivo que a incidência de DBP era significativamente menor na UTI Neonatal da Universidade de Columbia, em Nova Iorque. Nesta unidade, prematuros com peso de 700-1.500 g e sinais de insuficiência respiratória eram tratados com CPAP nasal logo após o nascimento⁴⁴. Porém, esse estudo sofreu algumas críticas por não ser randomizado e também porque, além do uso da CPAP, níveis mais elevados de PaCO₂ foram tolerados. Mais tarde, Verder et al. observaram que a necessidade de ventilação mecânica diminuía significativamente nos recém-nascidos que recebiam surfactante exógeno e logo eram extubados para CPAP, comparados aos que eram colocados em CPAP mais tardiamente ou não recebiam surfactante e eram apenas colocados em CPAP⁴⁵. Já Sandri et al. demonstraram, em um estudo randomizado com prematuros entre 28-31 semanas de idade gestacional, tratados com CPAP profilático 30 minutos após o nascimento, que não houve redução da necessidade de surfactante ou de ventilação mecânica ao comparar com prematuros tratados com CPAP terapêutico, isto é, CPAP iniciado quando o recém-nascido necessitava de FiO₂ maior que 0,4 para manter uma saturação de oxigênio superior a 93% por mais de 30 minutos⁴⁶. Como os

estudos existentes sobre a CPAP precoce continuam controversos, e uma conduta definitiva ainda não foi traçada, o Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos está conduzindo um novo estudo para tentar definir melhor o uso da CPAP precoce. Neste projeto, a CPAP será iniciada ainda na sala de parto em recém-nascidos com idade gestacional menor que 28 semanas.

Os parâmetros da CPAP devem ser ajustados conforme a necessidade do recém-nascido. A pressão positiva expiratória final (PEEP) administrada deve ser em torno de 4-6 cmH₂O, a PaCO₂ deve ser tolerada entre 45-65 mmHg, e o oxigênio, ajustado para manter a PaO₂ entre 50-70 mmHg. Para diminuir a incidência de lesão pulmonar, além de tolerar parâmetros mais conservadores, a CPAP deve ser sempre usada com o fluxo de ar umidificado e aquecido, e também deve haver monitorização contínua do funcionamento adequado do sistema.

Assistência ventilatória invasiva

Ventilação mecânica convencional e sincronizada

O objetivo da ventilação mecânica na fase inicial da SDR é manter a oxigenação e a ventilação adequadas, usando uma ventilação gentil no intuito de minimizar as lesões induzidas pelo respirador (VILI). Uma das grandes discussões, atualmente, é se recém-nascidos prematuros devem ser intubados eletivamente ou apenas quando há sinais de insuficiência respiratória. Drew et al. apresentaram um estudo randomizado e mostraram que os neonatos com menos de 1.500 g intubados seletivamente e que receberam suporte respiratório após o nascimento apresentaram melhor evolução e maior sobrevivência do que os intubados apenas quando necessário⁴⁷. Porém, outros estudos mostram desvantagens da intubação eletiva. O'Brodivich demonstrou que a lesão pulmonar aguda induzida por respirador logo após o nascimento pode levar à doença pulmonar crônica³³. Naik et al. evidenciaram que apenas alguns ciclos de ventilação mecânica já eram suficientes para desencadear uma reação inflamatória em ovelhas prematuras¹⁵.

Uma vez que o recém-nascido já esteja em ventilação mecânica, várias estratégias têm sido aplicadas para minimizar a lesão pulmonar. A ventilação mecânica convencional, ciclada a tempo e limitada a pressão, é vastamente utilizada na neonatologia há várias décadas. Esta modalidade de ventilação é de fácil manuseio e acessível a todas as UTI neonatais, porém, se o recém-nascido não apresenta uma sincronia com o respirador, há risco de lesão pulmonar. Atualmente, as modalidades de ventilação sincronizadas, como a ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV) ou a assistida/controlada (A/C), mostram-se mais eficazes, necessitando de menores parâmetros de suporte no respirador. Os respiradores utilizados para este tipo de ventilação dispõem de equipamentos microprocessados acoplados, que detectam o início da respiração espontânea através de uma variação de fluxo ou de pressão, e tal estímulo desencadeia uma respiração mecânica. A ventilação sincronizada permite que o recém-nascido participe do trabalho respiratório, diminuindo, assim, os parâmetros do

respirador. As vantagens da ventilação sincronizada sobre a ventilação convencional são: aumento do volume corrente de cada respiração, propiciando uma melhor ventilação alveolar e permitindo diminuir a pressão positiva inspiratória (PIP); melhor oxigenação; diminuição do risco de barotrauma; redução da variação do fluxo sanguíneo cerebral; e aceleração do desmame da ventilação, ficando o recém-nascido mais confortável, sem "brigar" com o respirador. Uma descrição mais detalhada sobre as novas modalidades de ventilação mecânica neonatal pode ser encontrada em revisão específica⁴⁸.

Os estudos citados anteriormente mostram que não é necessário ventilar um recém-nascido prematuro por muito tempo para causar lesão pulmonar - apenas alguns ciclos ventilatórios já podem desencadear uma reação inflamatória. Portanto, uma ventilação gentil é fundamental para tentar diminuir a incidência dessas lesões. A UTI Neonatal do Hospital Jackson Memorial, da Universidade de Miami, apresenta um dos índices mais baixos de DBP entre as UTI que participam da rede neonatal do NIH, apesar de optar por intubação e ventilação mecânica precoces. Isso se deve provavelmente ao emprego de estratégia de ventilação gentil, com volume corrente e tempo inspiratório baixos, com controle da oferta de oxigênio e tolerância a níveis mais elevados de PaCO₂.

Para obter uma ventilação gentil no recém-nascido prematuro é necessário conhecer os parâmetros utilizados atualmente:

Volume corrente e pressão inspiratória – um dos fatores mais importantes durante a ventilação mecânica é usar um volume corrente reduzido. Em prematuros com doença pulmonar, a CRF está diminuída, e algumas áreas do pulmão, colapsadas. Um volume corrente ideal seria aquele que conseguisse abrir estas áreas colapsadas sem causar volutrauma. Quando a ventilação ocorre com o volume corrente ideal, observa-se diminuição do *shunt* intrapulmonar e redução do efeito de um volume pulmonar elevado sobre o débito cardíaco, além de melhora da oxigenação. Os respiradores mais modernos calculam o volume corrente e os mais antigos podem ser acoplados a pneumotacógrafos que determinam o volume corrente. O volume corrente de uma respiração espontânea deve servir de guia para o volume corrente administrado na ventilação mecânica. Atualmente, a opção é pelo emprego de volumes correntes em torno de 4-6 ml/kg, particularmente em prematuros extremos. Normalmente, no início da ventilação mecânica, o nível de PIP é estabelecido primeiro, dependendo da necessidade do recém-nascido, e o volume corrente é calculado. O uso de pressões elevadas está contra-indicado na ventilação de prematuros pelo grande risco de causar barotrauma. Geralmente, inicia-se com PIP entre 18-20 cmH₂O para atingir um volume corrente entre 4-6 ml/kg em prematuros com DMH. A PIP é modificada dependendo dos resultados de gasometrias, que devem ser obtidas frequentemente, porém, geralmente a PIP máxima utilizada para ventilar esses prematuros extremos não deve ultrapassar 20 cmH₂O.

Pressão expiratória e tempo inspiratório – além do volume corrente e da PIP, os estudos mostram que ventilação mecânica com PEEP zero ou muito elevada e tempos inspiratórios longos podem causar lesão pulmonar. A PEEP deve ser adequada para cada tipo de doença. Recém-nascidos com DMH requerem PEEP entre 4-6 cmH₂O, porém, o uso de PEEP superior a 4 cmH₂O deve ser evitado em neonatos que apresentam *shunt* direita-esquerda, hipotensão arterial, baixa complacência pulmonar, hipoventilação com PaCO₂ elevada e nos prematuros abaixo de 1.000 g. O emprego de tempo inspiratório longo está associado à maior incidência de pneumotórax. Atualmente, no período neonatal, tem se usado tempo inspiratório curto, em torno de 0,3-0,4 segundo, não devendo ultrapassar 0,4 segundo, a não ser por um período curto de tempo para recrutamento de alvéolos colapsados.

Oferta de oxigênio – a hiperóxia no período neonatal pode ser tão deletéria quanto a hipóxia. Tin et al. demonstraram que recém-nascidos que receberam suplemento de O₂ para manter a saturação entre 88-98% desenvolveram mais doença pulmonar crônica do que aqueles que receberam O₂ para manter a saturação entre 70-90%⁴⁹. O grupo de pesquisa STOP-ROP (*Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity*) mostrou que os recém-nascidos que receberam suplemento de O₂ para manter saturação entre 96-99% apresentaram mais pneumonia e maior incidência de doença pulmonar crônica do que os que mantinham saturação entre 89-94%²⁰. O oxigênio apresenta efeitos deletérios como toxicidade pulmonar, aumentando o líquido no interstício, seguida de fibrose e metaplasia do epitélio bronquial. Portanto, a oferta de oxigênio deve ser limitada ao mínimo necessário para manter a PaO₂ entre 50-70 mmHg e a saturação no oxímetro de pulso entre 90-94%. O uso de antioxidantes para reduzir a lesão pulmonar ainda não está definido.

Hipercapnia permissiva – recentemente, níveis mais elevados de PaCO₂ vêm sendo tolerados, permitindo, assim, uma ventilação mais gentil, no intuito de minimizar a lesão pulmonar induzida por parâmetros altos do respirador. Estudos demonstram que a hipercapnia permissiva é protetora em termos de lesão pulmonar e de lesão hipóxico-isquêmica cerebral⁵⁰⁻⁵². Estudos retrospectivos sugerem que a DBP ocorre mais frequentemente nos recém-nascidos com hipocapnia. Kraybell et al. observaram que prematuros extremos com PaCO₂ menor do que 40 mmHg apresentavam um risco relativo de 1,45 de desenvolverem DBP, comparados aos recém-nascidos com PaCO₂ maior do que 50 mmHg⁵³. Garland et al. observaram que pacientes com PaCO₂ menor que 30 mmHg nas primeiras 24 horas de vida, antes da terapia com surfactante, tinham um risco bem maior de desenvolverem DBP, comparados com os que apresentaram PaCO₂ maior que 40 mmHg⁵⁴. Em um estudo randomizado e controlado da rede neonatal do NIH, incluindo 220 recém-nascidos entre 501-1.000 g, foi observado que o grupo submetido à hipercapnia permissiva (PaCO₂ > 52 mmHg) necessitou de menor suporte ventilatório com 36 semanas de idade corrigida do que o grupo controle (PaCO₂ < 48 mmHg) (1 *versus* 16% no grupo

controle), mas não foi observada diminuição de DBP. Infelizmente, o estudo foi interrompido precocemente por causa de complicações relacionadas ao uso de corticosteróides⁵⁵. Porém, Woodgate & Davies, na revisão para Cochrane em 2001, não observaram vantagem da hipercapnia permissiva e hipoventilação sobre a ventilação convencional⁵⁶. Apesar de mais estudos serem necessários, a tendência atual é aceitar uma PaCO₂ moderadamente alta, entre 45-65 mmHg e pH > 7,20.

Monitorização – para oferecer sempre os parâmetros mínimos durante a ventilação mecânica e tentar obter um rápido desmame do respirador, é necessário monitorizar de forma constante a ventilação com saturímetros e gasometrias. A saturação ideal de oxigênio no oxímetro de pulso deve girar em torno de 90-94%. Portanto, se o recém-nascido está recebendo oxigênio suplementar e apresenta saturação acima de 95%, essa oferta de oxigênio deve ser diminuída rapidamente. Os níveis aceitos atualmente para a gasometria arterial são: pH = 7,25-7,35; PaO₂ = 50-70 mmHg; PaCO₂ = 45-65 mmHg.

Ventilação de alta frequência

Essa modalidade de ventilação utiliza diminutos volumes correntes, com frequência respiratória de 300 a 900 por minuto ou mais, mantendo constante a pressão média das vias aéreas. A ventilação de alta frequência expõe os alvéolos a menor variação de pressão e reduz, assim, o risco de distensão ou colapso dos alvéolos. As duas principais vantagens sobre a ventilação convencional são a melhora da oxigenação e a redução mais eficaz da PaCO₂.

A introdução da ventilação de alta frequência (oscilação de alta frequência - OAF, ventilação a jato de alta frequência - VJAF, e ventilação de alta frequência com interrupção de fluxo - VAFF) foi recebida inicialmente pelos neonatologistas com entusiasmo, já que parecia menos agressiva e usava volumes correntes muito pequenos, com frequências respiratórias elevadas, reduzindo o aparecimento de distensão ou colapso alveolar e diminuindo, assim, o risco de lesão pulmonar. Porém, nas últimas 2 décadas, vários estudos clínicos têm sido realizados, e os resultados continuam controversos⁵⁷⁻⁶⁵. Duas revisões feitas pela Cochrane Database não evidenciaram grandes vantagens do uso da ventilação de alta frequência. Alguns dos estudos incluídos mostraram uma discreta diminuição da incidência de DBP, enquanto que, em outros, houve um significativo aumento da hemorragia intraventricular e da síndrome de extravasamento de ar^{64,65}. Ao comparar a OAF com a ventilação mecânica convencional em recém-nascidos prematuros, os autores concluíram que a OAF não leva à redução da DBP ou da mortalidade, comparada à ventilação mecânica convencional, quando usada como tratamento inicial na SDR do prematuro extremo⁶⁴.

A ventilação de alta frequência tem sido mais utilizada atualmente como resgate, nos casos de insuficiência respiratória grave, que não responde à ventilação mecânica convencional, ou em recém-nascidos com importante retenção de CO₂, que também não melhoram com a ventilação mecânica convencional.

Corticosteróides no período neonatal

Os corticosteróides vinham sendo utilizados no período pós-natal para reduzir o processo inflamatório pulmonar. Porém, em 2002, a Sociedade Americana de Pediatria e a Sociedade de Pediatria do Canadá recomendaram a suspensão do uso da dexametasona em prematuros após o nascimento, devido aos importantes efeitos colaterais, como retardo do desenvolvimento neurológico⁶⁶. Ambas as entidades sugeriram que maiores estudos precisariam ser realizados com outros tipos de corticosteróides sistêmicos e inalatórios antes de recomendar o seu uso clínico. Waterberg et al., em estudo piloto, observaram que os prematuros com baixas concentrações de cortisol desenvolviam uma resposta mais exacerbada aos estímulos inflamatórios, aumentando a incidência de DBP. Os prematuros que recebiam uma "reposição fisiológica" de hidrocortisona em baixas doses (1 mg/kg/dia, dividido a cada 12 horas, por 12 dias) evoluíam com menor incidência de DBP⁶⁷. Porém, um estudo mais recente, multicêntrico, randomizado e controlado, com uma população maior de recém-nascidos, teve que ser interrompido devido ao aumento da incidência de perfuração intestinal espontânea, observado no grupo que recebeu hidrocortisona⁶⁸. Portanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar o possível efeito benéfico da hidrocortisona e avaliar os efeitos colaterais. Vários estudos têm tentado demonstrar a eficácia do corticosteróide administrado por via inalatória, porém, uma revisão sistemática de estudos randomizados não demonstrou que o corticosteróide inalatório diminua a incidência de doença pulmonar crônica⁶⁹.

Por não haver um tratamento alternativo, o corticosteróide ainda é usado em várias unidades de terapia intensiva neonatal como uma terapia de exceção para os recém-nascidos com quadro grave de DBP, dependentes de O₂, depois de discutir os riscos e benefícios dessa estratégia e de afastar outros sintomas que causem dependência de O₂, como a persistência do canal arterial e a sepse. No último Simpósio de Neonatologia realizado em Miami, em novembro de 2004, recomendou-se, para estes casos, o emprego de corticosteróide em doses baixas por curto período de tempo (0,2 mg/kg/dia, 12/12 horas, por 3 dias), porém, foi totalmente contra-indicado o uso desta medicação de forma profilática e/ou na primeira semana de vida.

Antioxidantes

Atualmente, observa-se que os recém-nascidos prematuros desenvolvem DBP mesmo sem exposição a altas concentrações de oxigênio. Sabe-se que os prematuros que evoluem com DBP apresentam diferenças qualitativas e quantitativas na oxidação de lipídeos e proteínas, quando comparados com os que não desenvolvem a DBP, sugerindo que a deficiência de antioxidantes poderia aumentar o risco de DBP^{70,71}. Apesar destes dados, ainda não existem evidências suficientes da eficácia dos antioxidantes para reduzir a DBP, provavelmente porque ainda é necessário identificar melhor as reações de oxidação mais específicas que ocorrem com maior frequência nos prematuros e o mecanismo destas reações para definir a administração de

um antioxidante específico. Sabe-se, no entanto, que a vitamina A tem efeito antioxidante, e os estudos mostram a redução da incidência de DBP com a reposição dessa vitamina. Prematuros extremos freqüentemente apresentam baixa concentração plasmática de vitamina A⁷², e esta baixa concentração relaciona-se à maior incidência de DBP⁷³. Um estudo multicêntrico, publicado em 1999 pelo NIH, demonstrou que a suplementação de vitamina A por via intramuscular, na dose de 5.000 UI, três vezes por semana, por 4 semanas, diminui o risco de DBP e aumenta a sobrevivência de prematuros⁷⁴. Mais recentemente, Namasiyayam et al. testaram diferentes doses da vitamina A em prematuros extremos e concluíram que a dose de vitamina A proposta pelo estudo do NIH continua sendo a melhor para diminuir incidência de DBP, sem efeitos colaterais⁷⁵. Portanto, é importante recomendar a reposição da vitamina A para os recém-nascidos prematuros e para as gestantes que apresentam deficiência dessa vitamina, principalmente em áreas carentes de países em desenvolvimento.

Tratamentos coadjuvantes

A oferta de uma alimentação rica em calorias e proteínas o mais precocemente possível é necessária para evitar o aumento do catabolismo e diminuir a ação dos oxidantes. O incentivo ao uso do leite materno na UTI é fundamental. Recentemente, em um estudo da rede neonatal do NIH, Duara et al. demonstraram que a incidência de DBP foi significativamente menor nos prematuros alimentados com leite materno, comparados aos que receberam fórmula láctea (OR 0,64; IC95% 0,44-0,93; $p < 0,03$)⁷⁶. Esse resultado deve-se provavelmente à qualidade imunológica e à alta concentração de antioxidantes do leite materno.

A restrição hídrica, o fechamento precoce do canal arterial e a prevenção da sepse são outros fatores importantes para diminuir a incidência de DBP.

Futuras terapias

Até hoje, não existe uma terapêutica específica que tenha diminuído significativamente, de modo isolado, a incidência de DBP. Os estudos genéticos sobre o tema têm mostrado avanços promissores, como a descoberta de fatores de crescimento que participam do desenvolvimento pulmonar e vascular fetal e neonatal, dos quais se destacam o fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento de transformação-beta (TGF-beta), as angiotensinas e as endotelinas, entre outros. O Laboratório de Pesquisa da Divisão de Neonatologia da Universidade de Miami também está trabalhando nessa linha de pesquisa, e, recentemente, observou-se um significativo aumento do CTGF nos pulmões de ratos recém-nascidos ventilados com volume corrente alto, comparados aos ventilados com volume corrente normal e aos não ventilados⁷⁷. Nesse sentido, talvez a descoberta dos genes que regulam a reação inflamatória e as lesões deletérias do oxigênio possa gerar terapias que proporcionarão um desenvolvimento alveolar e vascular adequados do pulmão do prematuro extremo, reduzindo, assim, a incidência de DBP.

Além disso, ultimamente várias pesquisas experimentais visam descobrir um novo antiinflamatório, sem os efeitos deletérios dos corticosteróides. Ter Horst et al. mostraram que a pentoxifilina, uma metilxantina com efeito modulador, reduz o depósito de fibrina e aumenta a sobrevivência de ratos recém-nascidos expostos à hiperóxia⁷⁸. Trabalhos experimentais em nosso laboratório mostram que a pentoxifilina atenua o aumento dos mediadores inflamatórios e, também, o edema pulmonar, após ventilação com volumes correntes elevados em ratos⁷⁹. Efeitos semelhantes também parecem ocorrer com o uso do ibuprofeno⁸⁰. Estudos multicêntricos são necessários para avaliar a eficácia e os efeitos colaterais desses novos antiinflamatórios em prematuros extremos.

Outro fator fundamental para reduzir a incidência de DBP é a diminuição da ocorrência do parto prematuro. Neste contexto, o NIH e a Fundação de Defeitos Congênitos da *March of Dimes* estão estimulando estudos para determinar os fatores genéticos que desencadeiam o parto prematuro, no sentido de reduzir a sua incidência.

Conclusão

A prevenção da lesão pulmonar em prematuros extremos requer a minimização das múltiplas variáveis que contribuem para o seu desenvolvimento e a maximização dos fatores que facilitam o desenvolvimento normal do pulmão.

A melhor maneira de prevenir a lesão pulmonar é evitar o parto prematuro. Uma vez que o parto não possa ser evitado, deve-se usar o corticosteróide pré-natal para acelerar o amadurecimento alveolar e capilar no pulmão desses recém-nascidos. Ainda no período pré-natal, é importante o acompanhamento das gestantes para o diagnóstico e tratamento precoces de uma possível corioamnionite, assim como tratar as mães com deficiência de vitamina A.

Logo após o nascimento, procedimentos rápidos e corretos devem ser realizados para oferecer a esses prematuros uma transição segura da vida fetal para a neonatal. As condutas tomadas ainda na sala de parto podem ter conseqüências por toda a vida desses recém-nascidos. O uso de surfactante profilático ou terapêutico ainda é discutido, mas quando a opção é pelo surfactante terapêutico, isto significa aplicar o surfactante assim que o recém-nascido começa a apresentar os primeiros sinais de sofrimento respiratório, o que pode ocorrer após poucos minutos de vida. Portanto, o surfactante deve estar disponível desde o nascimento.

A adoção do tratamento pós-natal com surfactante e CPAP profiláticos ou o emprego de uma ventilação mecânica gentil vão depender da experiência de cada serviço, já que os trabalhos divulgados até o momento não permitem definir com clareza qual é a melhor conduta. O importante é usar essas técnicas corretamente, com monitorização e gasometrias freqüentes para evitar uma hipo ou hiperoferta. No caso da CPAP como primeira escolha, os trabalhos científicos parecem mostrar que

essa terapia apresenta resultados mais positivos quando empregada após a administração profilática do surfactante. Quanto à ventilação mecânica, deve-se preferir a ventilação sincronizada, que permite usar parâmetros de suporte do respirador mais baixos. No tocante à ventilação gentil, é fundamental utilizar um volume corrente baixo e manter os níveis de PIP e PEEP adequados para cada patologia, além do emprego de um tempo inspiratório reduzido para evitar as lesões causadas por volutrauma. Mais ainda, a monitorização dos níveis de O₂ para oferecer um suporte adequado e a tolerância de níveis de PaCO₂ mais elevados também são estratégias importantes para uma ventilação mais gentil.

Estudos com o uso de antioxidantes e de novos antiinflamatórios ainda são necessários. É importante enfatizar que, por meio de um melhor conhecimento dos fatores genéticos que determinam o desenvolvimento alveolar e vascular, será possível obter novas terapias genéticas para diminuir a incidência de DBP nos prematuros extremos.

Referências

1. Jobe A, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
2. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998;53:81-94.
3. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention and long-term consequences. *J Pediatr.* 2001;139:478-86.
4. Jobe A. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatal.* 2003;8:9-17.
5. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003;8:63-71.
6. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatal.* 2003;8:73-81.
7. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357-68.
8. Husain NA, Siddiqui NH, Stocker JR. Pathology of arrested acinar development in post surfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol.* 1998;29:710-17.
9. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996;97:210-15.
10. Shimoya K, Tanniguchi T, Matsuzaki N, Mriyama A, Murata Y, Kitajima H, et al. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod.* 2000;15:2234-40.
11. van Marter LJ, Damonn O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and post natal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr.* 2002;140:171-6.
12. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal volume at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1327-34.
13. Chiumello D, Pristine G, Slutsky A. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Respir Crit Care Med.* 1999;160:109-16.
14. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro S, Li J, Slutsky A. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99:944-52.
15. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, Michna J, Jobe AH, Ikegami M. Effects of different style of ventilation on cytokine expression in preterm lamb lung. *Pediatr Res.* 2000;47:370A.
16. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1333-46.
17. Albertine KH, Jones GP, Starcher BC, Bohnsack JF, Davis PL, Cho S, et al. Chronic lung injury in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:945-58.
18. Coalson JJ, Winter V, de Lemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:640-6.
19. Frank L, Sosenko IR. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr.* 1987;110:9-14.
20. STOP-ROP study group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, control trial 1: primary outcomes. *Pediatrics.* 2000;105:295-310.
21. Imai Y, Kawano T, Miyasaka K, Takata M, Imai T, Okuyama K. Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1550-4.
22. Imai Y, Kawano T, Iwamoto S, Nakagawa S, Takata M, Miyasaka K. Intratracheal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. *J Appl Physiol.* 1999;87:510-5.
23. Stuber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2002;28:834-41.
24. Wilson MR, Choudhury S, Goddard ME, O'Dea KP, Nicholson AG, Takata M. High tidal volume up regulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol.* 2003;95:1385-93.
25. Smalling WE, Suguihara C, Huang J, Rodrigue M, Bancalari E. Protective effect of pentoxifylline on volume induced lung injury in newborn piglets. *Biol Neonate.* 2004;86:15-21.
26. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Pooli C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 1995;126:605-10.
27. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummeller H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less. *J Pediatr.* 1996;128:470-8.
28. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972;55:515-25.
29. National Institute of Health. Report of the consensus development conference on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcome. Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development 1994. NIH publication 95-3784.
30. Wiswell TE, Donn SM. Mechanical ventilation and exogenous surfactant update. *Clin Perinatol.* 2001;28:487-719.
31. Donn S, Sinha S. Newer techniques of mechanical ventilation: an overview. *Semin Neonatol.* 2002;7:401-7.
32. Field D. Alternative strategies for management of respiratory failure in the newborn. *Clinical realities. Semin Neonatol.* 2002;7:429-36.
33. O'Brodovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:694-704.
34. Krause M, Olsson T, Law AB, Parker RA, Lindstrom DP, Sundell HW, et al. Effect of volume recruitment on response to surfactant treatment in rabbits with lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:862-6.
35. Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, Delmore PM, Egan EA, Trout JR, et al. Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1997;100:31-8.
36. Gunkel JH, Mitchell BR. Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:281-5.

37. Hudak ML, Martin DJ, Egan EA, Matteson EJ, Cummings NJ, Jung AL, et al. A multicenter randomized masked comparison trial of synthetic surfactant versus calf lung surfactant extract in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1997;100:39-50.
38. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy [review]. *N Engl J Med*. 1993;328:861-8.
39. Long W. Synthetic surfactant [review]. *Semin Perinatol*. 1993;17:275-84.
40. Sandberg KL, Lindstrom DP, Sjöqvist BA, Parker RA, Cotton RB. Surfactant replacement therapy improves ventilation in homogeneity in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24:337-43.
41. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000510.
42. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD 000144.
43. Polin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. *Semin Neonatol*. 2002;7:379-89.
44. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weigh infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987;79:26-30.
45. Verde H, Albertsen P, Ebbesen F, Greissen G, Robertson B, Bertelson A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborn of less then 30 week's gestation. *Pediatrics*. 1999;103:e24.
46. Sandri F, Ancora G, Mosca F, Tagliabue P, Salviolioli GP, Orzalesi M. Prophylactic versus rescue nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) in preterm infants: Preliminary results of a multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2001;49:273A.
47. Drew H. Immediate intubation at birth of very-low-birth-weight infant. *Am J Dis Child*. 1982;38:207-10.
48. Lessa AC, Suguilhara C. Novas modalidades terapêuticas na insuficiência respiratória do recém-nascido. Programa de atualização em neonatologia. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2004. Ciclo 1:115-52.
49. Tin W, Milligan DW, Pennfather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:F106-10.
50. Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res*. 2002;52:387-92.
51. Ambalavanan N, Carlo WA. Hypocapnia and hypercapnia in respiratory management of newborn infants. *Clin Perinatol*. 2001;28:517-31.
52. Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Brucklacher RM. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics*. 1995;95:868-74.
53. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weight of 751 to 1000 grams. *J Pediatr*. 1989;115:115-20.
54. Garland JS, Buck RK, Allred EN, Leviton A. Hypocarbica before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:617-22.
55. Carlo WA, Stark AR, Bauer C, Donovan E, Oh W, Papile LA, et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 2002;141:370-4.
56. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002061.
57. HiFi Study Group: High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med*. 1989;320:88-93.
58. Keszler M, Donn SM, Bucciarelli RL, Alverson DC, Hart M, Lunyong V, et al. Multicenter controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. *J Pediatr*. 1991;119:85-93.
59. HiFO Study Group: Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993;122:609-19.
60. Jirapaet KS, Kiatchuskul P, Kolatat T, Srisupard P. Comparison of high-frequency flow interruption ventilation and hyperventilation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Respir Care*. 2001;46:586-94.
61. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT: Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347:643-52.
62. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, et al; United Kingdom Oscillation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2002;347:633-42.
63. van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, van der Auwera JC. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. *Eur J Pediatr* 2003;162:219-26.
64. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD000104.
65. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000328.
66. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;109:330-8.
67. Watterberg K, Gerdes J, Cook K. Impaired glucocorticoid synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res*. 2001;50:190-5.
68. Watterberg K. PROPHET Study Group. Prophylaxis of early adrenal insufficiency (AI) to prevent BPD: Multicenter trial. *Pediatr Res*. 2004;55:465A.
69. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002057.
70. Ogiwara T, Hirano K, Morinobu T, Kim HS, Hiroi M, Ogiwara H, et al. Raised concentrations of aldehyde lipid peroxidation products in premature infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:F21-5.
71. Nycyk JA, Drury JA, Cooke RW. Breath pentane as a marker for lipid peroxidation and adverse outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:F67-9.
72. Shinai JP, Chytil F, Jhaveri A, Stahlman MT. Plasma vitamin A and retinol-binding protein in premature and term neonates. *J Pediatr*. 1981;99:302-5.
73. Shinai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1987;111:269-77.
74. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth weight infants: National Institute of Child Health and Human Development. Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999;340:1962-8.
75. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr*. 2003;142:656-61.
76. Duara S, Poindexter B, Saha S, Ehrenkranz R, Higgins R, Poole K. Human milk as protection against bronchopulmonary dysplasia (BPD) in extremely low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2004;55:527A.
77. Capasso L, Lessa A, Wu S, Claire N, Hehre D, Rodriguez M, et al. Effect of mechanical ventilation on connective tissue growth factor (CTGF) gene expression in newborn rats. *Pediatr Res*. 2004;55:506A.

78. Ter Horst SA, Wagenaar GT, de Boer E, van Gastelen MA, Meijers JC, Biemond BJ, et al. Pentoxifylline reduces fibrin deposition and prolongs survival in neonatal hyperoxic lung injury. *J Appl Physiol.* 2004;97:2014-9.
79. Lessa AC, Suguihara C, Devia C, Hehre D, Ladino J, Bancalari E. Effect of pentoxifylline on ventilator-induced lung injury in rats. *Pediatr Res.* 2002;51:332A.
80. Lessa AC, Suguihara C, Devia C, Hehre D, Ladino J, Bancalari E. Effect of pentoxifylline and ibuprofen on ventilator-induced lung injury in rats. *Pediatr Res.* 2003;53:410A.

Correspondência:

Cleide Suguihara
Associate Professor of Pediatrics
University of Miami School of Medicine
Department of Pediatrics/Division of Neonatology
P.O. Box 016960 (R-131)
Miami, FL 33101, EUA
Tel.: +1 (305) 243.6457 - Fax: +1 (305) 243.6114
E-mail: csuguihara@miami.edu