

*THAÍS DE BARROS MENDES*

**FATORES DE RISCO PARA DOENÇA  
DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM  
RECÉM-NASCIDOS COM MENOS DE 1500 GRAMAS  
E DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

*CAMPINAS*

*2006*

**THAÍS DE BARROS MENDES**

**FATORES DE RISCO PARA DOENÇA DE  
REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM  
RECÉM-NASCIDOS COM MENOS DE 1500 GRAMAS  
E DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual  
de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde  
da Criança e do Adolescente, área de concentração  
Saúde da Criança e do Adolescente*

**ORIENTADOR:** *Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro*

**CO-ORIENTADORA:** *Prof. Dra. Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa*

**CAMPINAS**

**2006**

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

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M522f Mendes, Thaís de Barros  
Fatores de risco para doença de refluxo gastroesofágico em recém-nascidos com menos de 1500 gramas e displasia broncopulmonar / Thaís de Barros Mendes. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientadores : José Dirceu Ribeiro, Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa

Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Displasia broncopulmonar . 2. Refluxo gastroesofágico. 3. Recém-Nascido de muito Baixo Peso. 4. Prematuros. I. Ribeiro, José Dirceu. II. Mezzacappa, Maria Aparecida Marques dos Santos. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

**Título em inglês : Risk factors for gastresophageal reflux in very low birthweight infants with bronchopulmonary dysplasia**

**Keywords:** • Bronchopulmonary Dysplasia

- Gastroesophageal Reflux
- Infant, very low birthweight
- Premature

**Área de concentração : Saúde da Criança e do Adolescente**

**Titulação: Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente**

**Banca examinadora: Prof Dr José Dirceu Ribeiro**

**Profa. Dra. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto**

**Prof Dr Paulo Augusto Moreira Camargo**

**Data da defesa: 24-02-2006**

## **Banca examinadora da Dissertação de Mestrado**

---

**Orientador: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro**

---

---

**Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa**

---

### **Membros:**

**1. Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro**

**2. Prof<sup>a</sup> Dra. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto**

**3. 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: 24/02/2006**

---

*DEDICATÓRIA*

*Aos meus pais e*

*ao Fernando*

## **AGRADECIMENTOS**

---

A Deus por me proporcionar cada dia e dar sentido à minha vida.

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro pelo seu constante incentivo, seu entusiasmo contagiante, disponibilidade e dedicação.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Aparecida Mezzacappa, por seu empenho, sua dedicação diária e pelos ensinamentos sobre metodologia, estatística e a importância do rigor científico. Exemplo a ser seguido por mim e reconhecido por muitos.

Aos meus pais, Helena e Mário, que sempre acreditaram em mim, mesmo quando eu não acreditava. Minha mãe amiga e confidente e meu pai a fortaleza.

Ao Fernando, por me apoiar, me entender, me amar, me completar e me fazer muito feliz.

Aos meus irmãos, Alessandra, Márcio e Vinícius, companheiros da vida inteira. Em especial a minha irmã pelo apoio nos momentos difíceis.

Aos meus queridos sobrinhos Marcela e Pedro Henrique (*in utero*), por tornarem a minha vida mais alegre.

À minha avó Iwonilde, pelas orações e amor incondicional.

À Sofia, por sempre me acolher como filha, e ser minha família nos momentos de solidão.

Às minhas tias, Cláudia, por me acolher e amparar no início da minha caminhada, e Sílvia, pelos conselhos e apoio em muitos momentos.

À minha inesquecível “Vó Helena” (*in memoriam*), pelo seu exemplo de vida, de fé, de amor e de trabalho.

À Dr<sup>a</sup>. Ana Cristina Pinto, Dra Izilda Rodrigues Machado Rosa, Dra. Mônica Aparecida Pessoto, Dra Stefânia Lucizani Pacífico, Dr. Fernando Perazzini Facchini e ao Dr. Luiz Eduardo de Figueiredo Vinagre, pela solicitude, disposição e colaboração.

À Simone Ferreira, pela amizade, dedicação, atenção e prontidão que sempre dispensou.

À Marise Mello Carnelossi Brunelli, pela ajuda valorosa com os exames.

Às secretárias do setor de Neonatologia Andréia Cristina de Oliveira e Valquíria Barbosa de Araújo, pelo auxílio e solicitude sempre dispensados.

À amiga Ana Beatriz Susan, por me ouvir e compartilhar os momentos de alegrias e tristezas.

Ao amigo Fábio Galvão, pela amizade e pelo indispensável auxílio na revisão da aula.

À Larissa Drent, pela amizade incondicional em todos os momentos.

À Margareth Saron e Priscila Vanin, pela companhia e agradáveis conversas nesta caminhada.

À Maria Ângela Ribeiro, pelo incentivo em buscar a carreira científica.

À Camila Santos, pelo auxílio, estímulo inicial e confiança.

À Gicelle Cunha, pela generosidade e incentivo.

Ao corpo clínico e à equipe de Enfermagem da Neonatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, pela contribuição na realização deste trabalho.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do CAISM, pela prontidão, disposição e atenção dispensados. Especialmente à Rogéria Malaquias, pelo empenho dedicado.

À Cleide Moreira Silva, pela imprescindível assistência estatística.

À CAPES, pelo auxílio por meio de bolsa institucional.

Aos Profs. Drs. do curso de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente Antônio de Azevedo Barros Filho, André Moreno Morcillo, Sérgio Tadeu Martins Marba, pelos valiosos ensinamentos.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elizete Costa Pinto e ao Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos, que compuseram a banca de defesa da dissertação, por muito acrescentarem com as pertinentes e valiosas sugestões para a finalização deste trabalho.

Aos pequenos prematuros que são a minha inspiração e o motivo que me instiga a estudar e a buscar alternativas para melhorar a sua assistência e qualidade de vida.

E a todos que de alguma forma colaboraram ou torceram por mim. Muito obrigada! Esta conquista é de todos nós.

*“Eu pedi Força... e Deus me deu dificuldades para enfrentar.  
Eu pedi Sabedoria... e Deus me deu problemas para resolver.  
Eu pedi Prosperidade... e Deus me deu cérebro e músculos para trabalhar.  
Eu pedi Coragem... e Deus me deu perigo para superar.  
Eu pedi Amor... e Deus me deu pessoas com problemas para ajudar.  
Eu pedi Favores... e Deus me deu oportunidades.  
Eu não recebi nada do que pedi... Mas eu recebi tudo o que precisava.”*

*(“A borboleta e a flor” – autor desconhecido)*

	<i>Pág.</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xv</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xviii</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>1.1- Considerações gerais</b> .....	21
<b>1.2- Revisão da literatura</b> .....	22
1.2.1- Doença do refluxo gastroesofágico.....	22
1.2.2- Métodos para o diagnóstico de DRGE.....	26
1.2.3- Displasia broncopulmonar.....	28
1.2.4- Associação entre DRGE e DBP.....	29
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	34
<b>2.1- Geral</b> .....	35
<b>2.2- Específicos</b> .....	35
<b>3- CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	36
<b>3.1- Local do estudo</b> .....	37
<b>3.2- Desenho do estudo</b> .....	37
<b>3.3- Tamanho amostral</b> .....	37
<b>3.4- Seleção de sujeitos</b> .....	37
3.4.1- Critérios de inclusão.....	38
3.4.2- Critérios de exclusão.....	38

<b>3.5- Variáveis e conceitos.....</b>	<b>39</b>
3.5.1- Conceito de DBP.....	39
3.5.2- Variável dependente.....	39
3.5.3- Variáveis independentes.....	39
<b>3.6- Métodos.....</b>	<b>42</b>
3.6.1- Monitorização prolongada do pH esofágico.....	42
<b>3.7- Coleta e processamento dos dados.....</b>	<b>43</b>
<b>3.8- Análise dos dados.....</b>	<b>43</b>
<b>3.9- Aspectos éticos.....</b>	<b>44</b>
<b>4- RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
<b>5- DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>6- CONCLUSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>59</b>
<b>8- ANEXOS.....</b>	<b>69</b>

## ***LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS***

---

<b>AIG</b>	Adequado para a idade gestacional
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>cm</b>	Centímetros
<b>cm H<sub>2</sub>O</b>	Centímetros de água
<b>CPAP</b>	Pressão positiva contínua na via aérea
<b>DBP</b>	Displasia broncopulmonar
<b>DHEG</b>	Doença hipertensiva específica da gravidez
<b>DMH</b>	Doença de membrana hialina
<b>DP</b>	Doença pulmonar
<b>DPC</b>	Doença pulmonar crônica
<b>DRGE</b>	Doença do refluxo gastroesofágico
<b>DV</b>	Dia(s) de vida
<b>ed.</b>	Editor(a)
<b>EEI</b>	Esfíncter esofágico inferior
<b><i>et al.</i></b>	E colaboradores
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>FCM</b>	Faculdade de Ciências Médicas
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fração inspirada de oxigênio
<b>g</b>	Gramas(s)
<b>h</b>	Hora (s)
<b>IG</b>	Idade gestacional

<b>IM</b>	Intra-muscular
<b>IPC</b>	Idade pós-conceitual
<b>IR</b>	Índice de refluxo
<b>Máx.</b>	Máximo(a)
<b>mg</b>	Miligrama(s)
<b>Min</b>	Minuto(s)
<b>ml</b>	Mililitro
<b>ml/kg/d</b>	Mililitro(s) por quilograma por dia
<b>mm</b>	Milímetro(s)
<b>mmHg</b>	Milímetro(s) de mercúrio
<b>n</b>	Número de casos
<b>N</b>	normal
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio
<b>p</b>	Valor de p
<b>P10</b>	Percentil 10
<b>P90</b>	Percentil 90
<b>pH</b>	Logaritmo decimal do inverso da atividade dos íons hidrogênio numa solução
<b>PN</b>	Peso ao nascimento
<b>RGE</b>	Refluxo gastroesofágico
<b>RN</b>	Recém-nascido
<b>RNMBP</b>	Recém-nascido de muito baixo peso
<b>RNPT</b>	Recém-nascido pré-termo
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturação arterial de oxigênio

<b>sem.</b>	Semana(s)
<b>SDR</b>	Síndrome do desconforto respiratório
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>TI</b>	Tempo de internação
<b>T6/ T7</b>	Sexta e sétima vértebras torácicas
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>UTIN</b>	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
<b>VM</b>	Ventilação mecânica
<b>%</b>	Porcentagem
<b>&amp;</b>	E
<b>®</b>	Marca registrada
<b>±</b>	Mais ou menos
<b>&gt;</b>	Maior
<b>&lt;</b>	Menor
<b>≥</b>	Maior ou igual
<b>≤</b>	Menor ou igual

## *LISTA DE TABELAS*

---

	<i>Pág.</i>
<b>Tabela 1</b> Distribuição de variáveis demográficas de 46 RN com DBP com e sem DRGE.....	47
<b>Tabela 2</b> Distribuição de variáveis referentes à evolução neonatal, procedimentos e medicamentos administrados aos RN com DBP com e sem DRGE.....	48
<b>Tabela 3</b> Análise múltipla por regressão logística, ajustando as variáveis PN, IG e anomalia do SNC.....	49

***RESUMO***

A doença pelo refluxo gastroesofágico (DRGE) é a enfermidade esofágica mais comum no período neonatal, e tem sido implicada como um fator contribuinte para as doenças respiratórias. Entretanto, muitos de seus aspectos são controversos e não são adequadamente conhecidos em recém-nascidos prematuros. A displasia broncopulmonar (DBP) é a doença pulmonar crônica mais freqüente em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP). Em virtude da escassez de informações sobre o diagnóstico de DRGE em pacientes com DBP e dadas às conseqüências sobre a sua morbidade, pareceu-nos importante conhecer os fatores de risco para a associação, podendo colaborar com a melhora da qualidade da assistência prestada. Este estudo teve o objetivo de conhecer os fatores de risco para a DRGE em RNMBP com DBP, investigados por meio da monitorização prolongada do pH esofágico distal. Verificar se o corticóide pré-natal é fator de risco para a DRGE, bem como identificar os fatores de risco demográficos do RN, definir os fatores de risco referentes à evolução pós-natal do RN e determinar se alguns dos procedimentos e os medicamentos administrados ao RN são fatores de risco para a DRGE. Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, de caso-controle. O diagnóstico de DRGE foi estabelecido pelas manifestações clínicas e pelo índice de refluxo  $\geq 10\%$ . Foram estudados todos os RN com DBP que receberam diagnóstico de DRGE por meio da monitorização do pH esofágico, em condições padronizadas, no período janeiro de 2001 a outubro de 2005, no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher. O tamanho da amostra foi de 23 casos e igual número de controles, não emparelhados, que foram comparados quanto à idade gestacional, peso ao nascimento, gênero, uso de corticóide pré-natal, tempo de ventilação assistida, oxigenoterapia, tempo de uso de sonda gástrica, xantinas, idade pós-conceptual e peso à monitorização do pH esofágico. Para a análise estatística foram empregados, inicialmente, os testes de Qui-quadrado e o teste Exato de Fisher, para as variáveis categóricas e para as variáveis numéricas a comparação entre os grupos foi realizada pelo teste U de Mann-Whitney. Em seguida, para analisar a influência dos fatores de risco para a DRGE foi realizada análise por regressão logística univariada e múltipla para estabelecer o odds-ratio (OR) e o seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC). Foram considerados como significativos os valores de  $p < 0,05$ . Os dois grupos (com e sem DRGE) não apresentaram diferenças significativas em relação às variáveis demográficas, as de evolução pós-natal, ao uso de corticóide pré e pós-natal, bem como ao

tempo de uso de cafeína, ventilação mecânica e oxigenoterapia. Entretanto, as variáveis: intolerância alimentar (OR 6,55; IC 1,05 - 40,8) e tempo de uso de sonda gástrica (OR 1,67; IC 1,11 - 2,51) associaram-se independentemente à DRGE. A maior idade pós-conceptual ao exame (OR 0,02; IC <0,001 - 0,38) foi identificada como fator protetor para a DRGE. O presente estudo permite inferir que o tempo prolongado de uso de sonda gástrica e a ocorrência de intolerância alimentar aumentam a probabilidade para a DRGE, em RNPT menores de 1500 gramas com DBP. Já a maior idade pós-conceptual ao exame diminui a chance para a DRGE. Estes achados merecem atenção e outros estudos, para maximizar a correlação dos fatores de risco para a DRGE em neonatos com DBP.

**Palavras-chave:** Displasia broncopulmonar, refluxo gastroesofágico, prematuridade.

***ABSTRACT***

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is the most common illness in neonatal period, and is considered an associated factor for respiratory diseases. However, several aspects of GERD are controversy and not appropriately known in premature. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common chronic lung disease in very low birth weight (VLBW) infants. Due to shortage of information's about diagnosis of GERD in patients with BPD and considering the consequences about his morbidity, seems to us important to know the risk factors for the association, be able to collaborate with the improvement of quality of treatment. The objective of this study was to determine the risk factors for GERD in extremely low birth weight infants with BPD. A retrospective case-control study was realized, including 23 patients and 23 control subjects who were diagnosed by clinical manifestations and 24 hours esophageal pH monitoring presenting reflux index  $\geq 10\%$ . All newborn with BPD were studied from January 2001 to October 2005 at the Center for Women's Integral Health Care. Cases and controls were compared for gestational age, birth weight, gender, antenatal steroid use, assisted ventilation time, oxygen therapy and time of feed tube use, xanthine, post conceptual age and weight on esophageal pH monitoring. For the statistic analysis were utilized, initially, the square' test and the Fisher's exact test for the numerical variables, and Mann-Whitney's test for category variables. Multiple logistic regression was made for to establish odds-ratio (OR) with confidence interval of 95% (CI). Were considered significant  $p < 0.05$ . Both groups (with and without GERD) didn't show significant differences on variables: demographics, postnatal evolution, prenatal and postnatal steroids use, caffeine utilization, mechanical ventilation and oxygen therapy. The variables feeding intolerance (OR 6.55; CI 1.05; 40.8) and time of gastric tube use (OR 1.67; CI 1.11; 2.51) showed be risk factors for GERD. The major post conceptual age on esophageal pH monitoring (OR 0.02; CI  $<0.001$ ; 0.38) showed be protector factor for GERD. The obtained data showed that a prolonged gastric tubes use and the feeding intolerance increase probability for GERD. While the major post conceptual age on esophageal pH monitoring decrease likelihood for GERD in premature neonates with BPD.

**Key Words:** Gastroesophageal Reflux, Bronchopulmonary Dysplasia, Prematurity.

## ***1- INTRODUÇÃO***

## 1.1- Considerações gerais

Com o surgimento das unidades de terapia intensiva neonatal e a evolução da assistência perinatal, a partir da década de 60, houve uma redução significativa na taxa de mortalidade de recém-nascidos (RN), com peso ao nascer inferior a 1500 gramas, chamados de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) (BANCALARI, 2001). Em contrapartida, houve crescimento na ocorrência de seqüelas e disfunções na evolução desses RN.

A doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) é considerada a enfermidade esofágica mais comum no período neonatal (VANDERHOOF et al., 1999), entretanto múltiplos aspectos desta doença são controversos e ainda não são adequadamente conhecidos. Um destes aspectos é a incidência, que varia de 2,8% das internações de prematuros (HRABOVSKY e MULLET, 1986) até 10% dos RNMBP (CAMPFIELD et al., 1992).

Da mesma maneira, a ocorrência de DRGE em RNMBP com displasia broncopulmonar (DBP) varia entre 18,4% (HRABOVSKY e MULLET, 1986) a 63% (YEO, 1998; AKINOLA et al., 2004) dos casos, entretanto, estes estudos demonstram apenas estimativas de incidência e não utilizaram critérios diagnósticos uniformes.

A DBP é a doença pulmonar crônica mais freqüente em RN prematuros, respondendo por uma parcela significativa da morbimortalidade no período neonatal e por repercussões a longo prazo no desenvolvimento pulmonar, motor e crescimento físico destes RN (NORTHWAY, 1992; HANSEN et al., 1993; BARTON et al., 1999). A incidência da DBP é inversamente proporcional ao peso ao nascimento e à idade gestacional (IG) do RN e varia consideravelmente entre as unidades neonatais. No Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) a incidência é de 26,6% entre os RNMBP (CUNHA et al., 2003).

## 1.2- Revisão da literatura

### 1.2.1- Doença do refluxo gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico (RGE) caracteriza-se pelo fluxo retrógrado e involuntário do conteúdo do estômago para o esôfago. O conteúdo gástrico pode ser composto por saliva, alimentos ingeridos e pelas secreções gástrica, pancreática e biliar (HILLEMEIER, 1996).

BOYLE (1989) apresentou a seguinte classificação para o RGE. O RGE fisiológico é aquele caracterizado por refluxos episódicos, particularmente no período pós-prandial, ocorrendo em qualquer faixa etária. O RGE funcional é aquele caracterizado por episódios mais frequentes, normalmente ocorrendo no pós-prandial imediato, não associado a qualquer doença de base (mecânica, infecciosa, inflamatória ou bioquímica). Pode ser sintomático ou oculto, com tendência a melhora em torno dos seis meses de idade. O RGE patológico, também denominado de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), ocorre quando os episódios de refluxo relacionam-se a complicações digestivas e respiratórias. Já o RGE secundário é decorrente de alguma outra doença preexistente ou de alterações anatômicas do trato digestivo alto como estenose hipertrófica de piloro e alterações neurológicas graves.

Alguns mecanismos estão implicados à limitação dos episódios de refluxo, denominados de “barreira anti-refluxo” e são constituídos pelo esfíncter esofágico inferior (EEI), a porção crural do diafragma e o ângulo de His. Esta barreira limita a frequência e o volume de conteúdos gástricos refluídos. Na falência destes, outro mecanismo assume grande importância, o clareamento esofágico, que limita a duração e o contato entre os conteúdos luminais e o epitélio esofágico (VANDENPLAS e HASSALL, 2002).

Este mecanismo é influenciado por três fatores: a gravidade e o peristaltismo esofágico, que removem o volume do lúmen esofágico, bem como as secreções salivares e esofágicas que neutralizam o conteúdo ácido (VANDENPLAS e HASSALL, 2002).

O RGE ocorre durante episódios de relaxamentos transitórios do EEI (OMARI et al., 1999a; OMARI et al., 2002) ou inadequada adaptação do tônus do esfíncter às alterações na pressão abdominal (VANDENPLAS e HASSALL, 2002).

O EEI também é identificado, pela manometria, como uma zona de alta pressão e constitui uma barreira funcional (VANDENPLAS e HASSALL, 2002) com a função de impedir o retorno do conteúdo gástrico ao esôfago e apresenta extensão aproximada de 1 cm no RN e atinge, dos 4 aos 6 meses, a mesma extensão do EEI do adulto, 2,5 a 3,5 cm (DIAMANT, 1989).

O tônus do EEI não se apresenta adequadamente desenvolvido ao nascimento e o aumento da pressão dar-se-á de forma progressiva até a 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> semana de vida pós-natal quando, independente da idade gestacional ou peso ao nascer, se estabelecerá a característica do esfíncter de uma zona de alta pressão, com poder de contenção do refluxo do bolo alimentar (BOIX-OCHOA e CANALS, 1976).

A pressão do EEI é sempre superior à pressão intragástrica do fundo gástrico e aumenta com a idade gestacional, de forma que mesmo níveis de pressão, de cerca de 5 mmHg determinam capacidade de contenção do esfíncter, já a partir das 26 semanas de IG (NEWELL et al., 1988).

Ao nascimento, aproximadamente 90% dos lactentes apresentam regurgitações sem outros sintomas associados; aos 4 meses, 67% as mantêm, porém em menor frequência, em torno de uma vez ao dia (ORENSTEIN, 1992).

A incidência de RGE em lactentes normais é supostamente alta, sendo a ocorrência de refluxo sintomático em aproximadamente 50% dos lactentes com 2 meses de idade (NOVAK, 1996).

É difícil definir claramente a incidência de RGE em recém-nascidos pré-termo (RNPT), quando comparada a recém-nascidos a termo (RNT). A maioria dos autores acredita que a incidência de RGE seja mais elevada em prematuros que em lactentes a termo, em contrapartida, estudos atuais não fornecem apoio para esta afirmação (NOVAK, 1996).

Entretanto, um menor número de informações sobre a incidência da DRGE encontram-se disponíveis acerca dos prematuros (NOVAK, 1996) provavelmente em virtude da limitação metodológica dos estudos e da variedade dos métodos utilizados para

documentar a DRGE (AKINOLA et al., 2004). HRABOVSKY e MULLET (1986) relatam uma incidência de DRGE de 2,8 % (22 RN) investigados por meio da pHmetria e do exame radiológico contrastado com bário. Outro trabalho, utilizando-se da pHmetria, do contraste com bário e da cintilografia gastroesofágica, encontrou uma incidência de 4% (49 RNPT) (FRAKALOSS et al., 1998). Em um terceiro estudo com 208 RNMBP, os autores encontraram uma incidência de 10% (20 RN) mediante a monitorização do pH esofágico (CAMPFIELD et al., 1992).

Vários são os mecanismos que têm sido implicados na fisiopatologia da DRGE em RNPT, entre eles a redução do tônus basal do esfíncter esofágico inferior (EEI) (NEWELL et al., 1988), o retardo do esvaziamento gástrico e os relaxamentos transitórios do EEI (ORENSTEIN, 1991; OMARI et al., 2002; NOVAK, 1996). Entretanto, mais recentemente os relaxamentos transitórios determinando, predominantemente, refluxos ácidos associados a aumentos da pressão intra-abdominal, foram definidos como o principal determinante da DRGE em prematuros (OMARI et al., 2002; DAVIDSON, 2003).

As principais manifestações clínicas relacionadas à DRGE em RN incluem a apnéia, que é muito comum em RNPT, porém a relação causal entre os episódios de RGE e a apnéia é controversa. HERBST et al. (1979) demonstraram claramente que a infusão de 0,5 ml de ácido clorídrico no terço distal do esôfago de pequenos prematuros desencadeia apnéia. Entretanto, na maior parte dos estudos, os episódios de RGE e a apnéia não aparecem temporalmente relacionados em RNPT, apesar da forte evidência em modelos animais de que a estimulação de receptores localizados na laringe provoca apnéia central e espasmo laríngeo (apnéia obstrutiva). Crianças com o neurodesenvolvimento comprometido apresentam alta incidência de apnéia e DRGE, embora a associação direta entre DRGE e apnéia não esteja completamente esclarecida. Portanto, alguns autores acreditam que não há evidência para suportar o difundido uso de medicamentos anti-refluxo para o tratamento de apnéia em RNPT (MOLLOY et al., 2005).

Apesar destes questionamentos, pela gravidade dos sintomas e da dificuldade para o diagnóstico precoce nos prematuros (HRABOVSKY e MULLET, 1986) a DRGE figura como responsável pelo prolongamento do tempo de internação neonatal em RNPT (AKINOLA et al., 2004; FRAKALOSS et al., 1998; FERLAUTO et al., 1998) e como fator significativo para o aumento dos custos hospitalares (FERLAUTO et al., 1998).

Outra associação alarmante foi proposta por um estudo epidemiológico recente que sugere que a ocorrência de DRGE, em RNPT ou pequenos para a idade gestacional, pode ser o fator responsável pela maior frequência de adenocarcinoma esofágico em adultos que nasceram prematuramente (KAIJSER et al., 2005).

Dadas essas possíveis repercussões, os serviços de neonatologia americanos e ingleses têm tratado cerca de 20% dos prematuros, menores de 34 semanas, com diagnóstico presuntivo de DRGE. A quase totalidade desses casos é pouco investigada e é tratada apenas com base nas manifestações clínicas (DHILLON e EWER, 2004; WARD et al., 1999).

#### 1.2.1.1- Mecanismos responsáveis pela interação entre DRGE e doença pulmonar (DP)

As contradições existentes na literatura podem ser explicadas pelo fato de existirem três grupos de indivíduos com doença pulmonar (DP) e RGE: 1) Pacientes com DP e RGE não relacionados entre si; 2) Pacientes com DP causando RGE e 3) Pacientes com RGE causando DP (HARDING, 2001; RIBEIRO, 2001).

##### • **DRGE causando DP**

A DRGE causando a DP pode ser explicada por intermédio dos seguintes mecanismos: macro ou microaspiração de conteúdo gástrico, broncoconstrição reflexa mediada pelo nervo vago, hiper-reatividade brônquica e inflamação neurogênica com liberação de taquicinas e substância P nas vias aéreas (HARDING, 2001; RIBEIRO, 2001).

##### • **DP causando DRGE**

A DP causando a DRGE pode ser compreendida pelos mecanismos: aumento do gradiente de pressão transdiafragmático, retificação do diafragma pela hiperinsuflação crônica, uso de metilxantinas e simpaticomiméticos, RGE induzido pela tosse e desregulação autonômica (HARDING, 2001; RIBEIRO, 2001).

## 1.2.2- Métodos para o diagnóstico de DRGE

### 1.2.2.1- Exame radiológico do esôfago, estômago e duodeno (RX contrastado com bário)

O exame radiológico contrastado do trato digestivo alto (esôfago, estômago e duodeno - EED) constitui a primeira prova diagnóstica e afasta a presença de alterações anatômicas do trato digestivo como, por exemplo, hérnia hiatal e volvo gástrico, pela visualização da coluna de bário. As desvantagens são o tempo de observação limitado pela carga de radiação que pode levar a resultados falsos negativos, a baixa especificidade em torno de 40% (ORENSTEIN, 1992) e a não distinção entre RGE funcionais e refluxos patológicos (NEUFELD e TOPOROVSKI, 2002).

### 1.2.2.2- Cintilografia gastroesofágica com tecnécio

Este método não invasivo permite um tempo de observação maior que o EED porque a radiação é menor. Após a ingestão da fórmula ou refeição marcada pelo radionuclídeo (tecnécio-99), o lactente é colocado sob um contador gama para a captação da radioatividade no esôfago por 30 a 60 minutos. A especificidade é um pouco maior. Porém, na prática, é difícil quantificar o RGE, pois são necessárias imagens freqüentes. Há também a desvantagem de ser realizada em um período de tempo relativamente curto.

Este exame permite a detecção do esvaziamento gástrico, que poderá ser útil nos pacientes com DRGE, além de poder identificar a aspiração pulmonar (NEUFELD e TOPOROVSKI, 2002).

### 1.2.2.3- Teste de Tuttle (Medida da acidez esofágica a curto prazo)

Instilam-se 300ml de solução ácida (suco de maçã ou laranja) ou 0,1N de ácido clorídrico no estômago através de uma sonda no esôfago distal e mede-se o número de refluxos ácidos por meio de um sensor de pH, sendo mais do que um episódio de

pH < 4 em 30 minutos indicativo de RGE patológico. Entretanto, este método está atualmente em desuso, por não ser fisiológico e ter falsos-positivos que variam de 4% a 20%, além de alta taxa de falsos-negativos, 40% (NEUFELD e TOPOROVSKI, 2002).

#### 1.2.2.4- Monitorização prolongada do pH esofágico (pHmetria de 18-24h)

A monitorização do pH esofágico de 24 horas é considerada o exame padrão áureo para o diagnóstico de DRGE, porém apresenta pelo menos 10% de resultados falso-negativos (VANDENPLAS, 1992).

Este método diagnóstico determina o número de episódios de refluxo, o número de refluxos maiores do que 5 minutos, a duração do episódio mais longo, o tempo total em que o pH permaneceu abaixo de 4 e, por fim, a porcentagem do tempo total do exame em que o pH permaneceu abaixo de 4, que é denominado Índice de Refluxo (IR) (VINCENT et al., 1997). Também, permite correlacionar sinais e sintomas clínicos com episódios de RGE. O IR é o parâmetro da pHmetria mais utilizado para diagnosticar a DRGE, e é dependente do número e da duração dos episódios de refluxo (VINCENT et al., 1997).

VANDENPLAS et al. (1991) estudaram 32 RN a termo nos primeiros 30 dias de vida e encontraram, por meio da monitorização prolongada do pH esofágico, o percentil 90 (P90) para o IR = 10%.

Para prematuros, não existem parâmetros de normalidade definidos para monitorização do pH esofágico, de forma que os autores utilizam valores de IR de 5% (EWER et al., 1999) a 15% (DAVIDSON, 2003).

#### 1.2.2.5- Impedanciometria elétrica intraluminal (IMP)

Este exame permite quantificar a frequência de refluxos gasosos, líquidos e mistos independentemente do pH do conteúdo refluído, além de identificar episódios de refluxo, em toda a extensão do esôfago. Esta nova tecnologia demonstra refluxos ácidos e não ácidos utilizando um cateter constituído de seis canais de impedância elétrica e um eletrodo de pH na sua extremidade distal.

Apresenta como vantagens em relação à pHmetria a possibilidade de correlacionar sinais e sintomas clínicos com os episódios de refluxo ácidos e não ácidos no período pós-prandial imediato, além de permitir identificar a extensão do refluxo, fato importante para aqueles pacientes com manifestação laríngea e respiratória (ZENTILIN et al., 2004).

Os estudos são bem definidos para adultos, entretanto em crianças não existem padrões de normalidade. O método é altamente promissor, porém de elevado custo (NEUFELD e TOPOROVSKI, 2002).

Outros métodos são utilizados para avaliar as complicações da DRGE como: a endoscopia digestiva, o estudo histológico das biópsias esofágicas e o teste de perfusão ácida de Bernstein; bem como para avaliar a motilidade do esôfago e estômago como a manometria esofágica e o teste de esvaziamento gástrico (RUDOLPH et al., 2001).

### 1.2.3- Displasia broncopulmonar

A DBP teve sua primeira descrição em 1967, em RN prematuros com doença de membrana hialina (DMH) com alterações pulmonares, radiológicas e histológicas, tratados com ventilação mecânica (VM) prolongada e altas concentrações de oxigênio (O<sub>2</sub>) por mais de 24 horas (NORTHWAY, 1992).

BANCALARI et al. (1979) incrementaram a definição da DBP, utilizando como critérios para o diagnóstico a insuficiência respiratória clínica, a necessidade de assistência respiratória além do 28º dia de vida para manter a concentração arterial de O<sub>2</sub> acima de 50 mmHg e radiografia de tórax anormal.

Os RN com DBP são, na sua maioria, aqueles que necessitam de assistência respiratória com pressão positiva e O<sub>2</sub> durante os primeiros três dias de vida, por insuficiência respiratória conseqüente à DMH, pneumonia intraútero, persistência do canal arterial (PCA) ou apnéia da prematuridade (BANCALARI e GERHARDT, 1986).

A fisiopatogenia da DBP é multifatorial. Está relacionada à imaturidade dos pulmões, ao uso de pressão positiva intermitente, à utilização de O<sub>2</sub> em altas concentrações, edema pulmonar por excesso de administração endovenosa de líquidos ou PCA

descompensado, com conseqüente aumento do fluxo sangüíneo para os pulmões (CUNHA et al., 2005). Crianças com DBP grave apresentam hipertensão pulmonar e desenvolvimento vascular pulmonar anormal com comprometimento cardíaco secundário (insuficiência cardíaca direita) (DRISCOLL e DAVIS, 2002).

Os RN com DBP apresentam aumento da resistência pulmonar, da reatividade brônquica, obstrução ao fluxo aéreo e diminuição da complacência pulmonar (DRISCOLL e DAVIS, 2002). Esses RN evoluem com necessidade de ventilação mecânica ou oxigenoterapia por períodos de várias semanas ou meses e muito freqüentemente recebem alta hospitalar em uso de O<sub>2</sub> suplementar. Apresentam períodos de piora que podem ser desencadeados por infecções bacterianas ou virais com necessidade de re-internações no primeiro ano de vida (BANCALARI e GERHADT, 1986).

Na chamada displasia clássica o principal mecanismo fisiopatológico é a injúria mecânica dos pulmões e o efeito tóxico do O<sub>2</sub> nos tecidos. Já a forma atual da condição, chamada nova DBP, é relacionada à imaturidade pulmonar, à infecção perinatal, à inflamação, à PCA e ao desenvolvimento incompleto dos alvéolos e capilares (BANCALARI et al., 2003).

A DBP atípica é descrita como uma doença pulmonar crônica (DPC) que se manifesta em duas formas distintas da evolução mais comum da doença. Na primeira a DPC se apresenta após a resolução da síndrome do desconforto respiratório (SDR) no décimo dia de vida (DV), seguida de ausência de O<sub>2</sub> suplementar por pelo menos 72 horas após a resolução do SDR e subseqüente uso continuado de O<sub>2</sub> até pelo menos 28° DV. Na outra forma a DPC não apresenta SDR inicial e é denominada de DPC tardia. O RN permanece em fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 21%, no mínimo, até o 6° DV e tem subseqüente necessidade de O<sub>2</sub> que persiste até o 28° DV ou mais (CHARAFEDDINE et al., 1999).

#### 1.2.4- Associação entre DRGE e DBP

O RGE é um fenômeno comum em pacientes com doença respiratória crônica e tem sido amplamente estudado em crianças e adultos (VANDENPLAS et al., 1991). Atualmente, encontram-se publicações associando a DRGE às manifestações respiratórias,

tanto da via aérea superior como do trato respiratório inferior (SIMPSON e HAMPTON, 1991).

A DRGE tem sido associada à regurgitação excessiva em RNMBP e também às complicações respiratórias, tais como apnéia, bradicardia e quadros semelhantes à displasia broncopulmonar (HERBST e BOOK, 1979).

Acredita-se, ainda, que a DRGE desempenhe papel na patogenia e na recuperação da DBP (GIUFFRÉ et al., 1987; ST CYR et al., 1989). A DRGE pode prolongar o curso da DBP por interferir no ganho ponderal, possibilitar aspiração de material gástrico e desencadear o broncoespasmo reflexo em crianças já com os pulmões e o estado nutricional comprometidos (RADFORD et al., 1995; QUINTELLA, 1997).

As manifestações respiratórias podem decorrer pela ação irritativa do material refluído ou por reflexo vago-vagal, a partir das terminações nervosas do terço distal do esôfago, desencadeando broncoconstrição (SHEPHERD et al., 1987).

A radiografia de tórax similar entre neonatos com DBP e pacientes com aspiração crônica sugere que a DRGE possa ser um componente na fisiopatologia da DBP (GLASSMAN et al., 1995).

O suporte para a associação entre a DBP e a DRGE é a constatação da melhora do distúrbio respiratório com o tratamento clínico ou cirúrgico da DRGE (ST CYR et al., 1989), o que pode refletir a existência de agressões do conteúdo gástrico ao trato respiratório, por contato direto ou via reflexa (SIMPSON e HAMPTON, 1991; RADFORD et al., 1995; QUINTELLA, 1997). Estudos demonstram que lactentes com DBP e refluxo apresentam melhora do quadro respiratório após a cirurgia de fundoplicação à Nissen, sugerindo a contribuição da DRGE na exacerbação e retardo na recuperação da DBP (LEW et al., 1981; SINDEL et al., 1985; GLASSMAN et al., 1995).

Além das complicações a curto prazo, durante a internação no período neonatal, a DRGE está associada a uma maior probabilidade de reinternações durante a infância em pacientes com e sem DBP (FULORIA et al., 1998).

A literatura é controversa quanto à relação entre DRGE e DBP. SINDEL et al. (1989) compararam 14 lactentes com DBP e 13 sem a doença. Encontraram, em seu estudo, significativamente menos episódios de refluxo no grupo com DBP. Porém o pequeno número de pacientes e o fato de as medidas de pH terem sido feitas somente no esôfago proximal, limitam as conclusões do estudo (ORENSTEIN, 1991).

Outros autores, em estudo retrospectivo com 137 RN, investigados para a DRGE por meio da monitorização do pH esofágico, não encontraram diferença na incidência de DRGE em RN com DBP (63%) quando comparados aos sem DBP (65%) (AKINOLA et al., 2004).

Um trabalho australiano recente revela que, em um total de 50 RN com DBP, 58% das crianças apresentavam DRGE. A frequência da doença parece ser maior nos RN de idade gestacional menor (24-26 semanas) (SHAH et al., 2001).

Em outro estudo retrospectivo, realizado na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) no período de outubro de 1995 a outubro de 2000, foram identificados 60 RN investigados com pHmetria esofágica entre um total de 97 com DBP. Neste grupo encontraram-se 41,7% de RN com DRGE (MEZZACAPPA et al., 2001).

Um estudo prospectivo avaliou a incidência, a presença de sintomas de RGE e DBP em RNMBP. Dentre os 77 RNMBP avaliados, 28 (36,4%) apresentaram DRGE com índice de refluxo superior a 10%. Nesta população não houve associação significativa entre DRGE e DBP (YEO, 1998).

Apesar da necessidade de conhecimentos definitivos sobre a associação entre a DBP e a DRGE, a hiperinsuflação, os sibilos e a hiper-reatividade das vias aéreas, que caracterizam a DBP, também levam a considerar a ocorrência de DRGE neste grupo de pacientes (ORENSTEIN, 1991).

Apesar da interação entre DRGE e DPC ser bastante estudada, ainda não é conhecido se existem outros mecanismos envolvidos na associação DBP e DRGE.

Fatores relacionados à DPC como uso de xantinas, inspiração ou expiração forçadas, tosse e fisioterapia respiratória maximizam a interação DPC e DRGE (ORENSTEIN, 1991; VANDENPLAS e HASSAL, 2002).

A relação existente entre a DRGE e as manifestações respiratórias é bidirecional. Assim, como a DRGE pode ser determinante de uma variedade de sintomas respiratórios, também a doença respiratória pode ser associada a uma frequência aumentada de episódios de refluxo. Dessa forma, afecções respiratórias podem provocar o refluxo, quando afetarem o funcionamento da barreira anti-refluxo do esfíncter esofágico inferior por efeitos mecânicos ou por uso de alguns medicamentos (ORENSTEIN e ORENSTEIN, 1988; VANDENPLAS e HASSAL, 2002).

O uso de xantinas, para tratamento ou profilaxia da apnéia da prematuridade, pode exacerbar os episódios de RGE pelo relaxamento transitório do EEI e pela estimulação da secreção de ácido gástrico (ORENSTEIN, 1991).

Outro autor ressalta que a incidência de DRGE, nos RN com doença pulmonar crônica, é expressiva e responsável pelo alto risco de aspiração decorrente do desconforto respiratório (SILVA FILHO, 1998).

A fisioterapia respiratória, comumente indicada para os pacientes com DBP e os pacientes com processos infecciosos pulmonares (ORENSTEIN, 1991; VANDENPLAS e HASSALL, 2002; POSTIAUX, 2004), induz ao RGE por meio do posicionamento, da expiração forçada e manobras de tosse frequentemente empregadas (NEWELL et al., 1987). Segundo HOBSON e HAMMON (1987), determinadas manobras da fisioterapia podem gerar uma elevação da pressão intra-abdominal e/ou o aumento da pressão negativa intratorácica. As duas situações contribuem para a gênese de episódios de refluxo.

A literatura é divergente quanto ao uso de ventilação assistida aumentar ou reduzir os episódios de refluxo. Alguns autores relatam a associação significativa entre o uso de pressão positiva expiratória final e a diminuição no gradiente de pressão gastroesofágico, que leva à queda do IR durante a ventilação, principalmente, resultando de uma redução no número de episódios prolongados, fato atribuído à melhora do clareamento esofágico ou a redução do volume do RGE (NEWELL et al., 1989). Outro estudo mostra que pacientes em ventilação mecânica podem ter episódios de refluxos associados a exacerbações respiratórias em razão dos efeitos da intubação e do posicionamento em decúbito dorsal (ORENSTEIN, 1991).

O uso de sonda gástrica também tem sido relatado como um fator que aumenta o número de episódios de RGE (ORENSTEIN, 1991; PETER et al., 2002), bem como o seu tamanho que é um fator significativo para predispor a DRGE (NOVISKI et al., 1997).

A despeito destes aspectos e do crescente número de estudos sobre a DRGE no período neonatal, não existem informações acerca dos fatores predisponentes ou fatores de risco para a DRGE em prematuros com DBP. Essas informações podem facilitar o diagnóstico precoce e direcionar mais adequadamente a investigação diagnóstica e a terapêutica.

## ***2- OBJETIVOS***

## **2.1- Geral**

Conhecer os fatores de risco para a DRGE em RNMBP com DBP.

## **2.2- Específicos**

- 1- Verificar se o corticóide pré-natal é fator de risco para a DRGE.
- 2- Identificar os fatores de risco demográficos do RN para a DRGE.
- 3- Definir os fatores de risco para a DRGE referentes à evolução pós-natal do RN.
- 4- Determinar se alguns dos procedimentos e os medicamentos administrados ao RN são fatores de risco para a DRGE.

### ***3- CASUÍSTICA E MÉTODOS***

### **3.1- Local do estudo**

O estudo foi realizado no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), e os dados foram coletados no período de janeiro de 2001 a outubro de 2005.

### **3.2- Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e de caso-controle.

### **3.3- Tamanho amostral**

Foram estudados todos os RN com DBP que receberam diagnóstico de DRGE por meio da monitorização do pH esofágico, em condições padronizadas, no período janeiro de 2001 a outubro de 2005. O tamanho da amostra foi de 23 casos e igual número de controles.

### **3.4- Seleção de sujeitos**

Foram selecionados todos os RN com diagnóstico de DBP e investigação do pH esofágico por meio da monitorização prolongada do pH esofágico distal, por indicação clínica, enquanto internados no Setor de Neonatologia do CAISM.

Para cada caso foi selecionado um controle com DBP, investigado mediante a monitorização do pH esofágico, porém com resultado negativo para a DRGE. Os casos e controles não foram emparelhados.

O critério para a seleção dos controles foi a proximidade da data de realização do exame de monitorização, dentro do período de tempo preestabelecido. Assim sendo, para cada caso foi selecionado o primeiro RN cujo resultado do exame foi negativo para a DRGE.

### 3.4.1- Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo:

#### **Casos:**

- 1- RN com PN  $\leq$  1500g;
- 2- RN com diagnóstico de DBP;
- 3- RN com IR  $\geq$ 10% mediante a monitorização do pH esofágico realizada apenas em decúbito dorsal.

#### **Controles:**

- 1- RN com PN  $\leq$ 1500g;
- 2- RN com diagnóstico de DBP;
- 3- RN com IR  $<$  10% por meio da monitorização do pH esofágico realizada apenas em decúbito dorsal;
- 4- RN internados no mesmo período de tempo que os casos.

### 3.4.2- Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- 1- Os pacientes cujas monitorizações do pH esofágico tiveram duração inferior a 18 horas ou em condições não padronizadas;
- 2- RN em uso de O<sub>2</sub> ao redor do 28º dia de vida por deterioração transitória da condição respiratória, por exemplo, por sepse ou cardiopatia;
- 3- RN em uso de corticóides ou antiácidos em período que a vida média da droga interferisse no resultado do exame;
- 4- RN que apresentaram os diagnósticos de malformações congênicas do tubo digestório, distúrbios de fechamento da parede abdominal, síndromes genéticas e cromossomopatias.

### 3.5- Variáveis e Conceitos

#### 3.5.1- Conceito de DBP

##### 3.5.1.1- Diagnóstico da displasia broncopulmonar

Foram adotados os critérios de BANCALARI et al. (1979) para o diagnóstico da DBP, que inclui:

RN com necessidade de assistência ventilatória ou oxigenoterapia na primeira semana de vida, por pelo menos três dias por insuficiência respiratória decorrente de doença pulmonar ou não; com persistência de sinais e sintomas respiratórios e dependência de oxigênio suplementar no 28º dia de vida, acompanhado de anormalidades na radiografia de tórax.

#### 3.5.2-Variável dependente

- **DRGE**- doença de refluxo gastroesofágico, confirmada através da monitorização prolongada do pH esofágico distal, indicada pelo corpo clínico do serviço pela presença de manifestações clínicas, como: apnéia, quedas da saturação de O<sub>2</sub> e bradicardia freqüentes com ou sem necessidade de O<sub>2</sub> suplementar, vômitos, regurgitações, estridor laríngeo, atelectasias e/ou irritabilidade. As crises de apnéia consideradas como manifestação da DRGE apresentavam as seguintes características: não responsividade ao uso de xantinas ou início tardio relacionadas ou não às mamadas, apnéias do tipo ALTE (eventos com aparente risco de vida), apnéia com piora tardia ou que se prolongou além das 36 semanas de idade pós-conceptual. Foi considerado como diagnóstico positivo os valores de IR  $\geq 10\%$  (VANDENPLAS *et al.*, 1991).

#### 3.5.3- Variáveis independentes

- **Corticóide pré-natal**- administração, pelo menos uma dose, de corticóide (betametasona, 12 mg, IM) no período pré-natal, no mínimo 24 horas antes do parto, para a maturação do sistema surfactante pulmonar.

- **Peso ao nascer**- peso do RN ao nascer, em gramas, realizado pela equipe médica, na sala de parto, em balança com sensibilidade de 5g.
- **Idade gestacional**- estimativa da duração da gestação, em semanas completas, estabelecida pelos seguintes métodos, em ordem decrescente de preferência: estimativa por ultra-som precoce (nas primeiras 20 semanas de amenorréia), estimativa pela data da última menstruação, desde que o período de amenorréia seja de certeza e estimativa pelo exame físico pelo método de Ballard modificado (BALLARD et al., 1991).
- **Adequação do peso para a idade gestacional**- foi estabelecida utilizando a curva de crescimento intra-uterino de BATTAGLIA e LUBCHENCO (1967). Foi categorizada em:
  - AIG- peso ao nascer entre P10 e P90;
  - PIG- peso ao nascer < P10;
  - GIG- peso ao nascer > P90.
- **Gênero**- masculino e feminino, segundo a característica da genitália externa.
- **Apgar de 5º minuto**- índice de Apgar  $\leq 3$  (APGAR, 1953). Estratificada em sim ou não.
- **Exame neurológico anormal**- alteração do estado de alerta e consolabilidade, e/ou do tônus passivo ou tônus ativo de tronco e extremidades, e/ou comprometimento de força muscular e/ou dos reflexos miotáticos e/ou dos reflexos primitivos e/ou comprometimento dos nervos cranianos. Os achados foram considerados anormais ou alterados quando caracterizaram uma ou mais das seguintes síndromes: síndrome hipotônica, síndrome hipertônica, síndrome de hiperexcitabilidade, hemi-síndrome ou síndrome apática. Esta variável foi estratificada em sim ou não.
- **Anomalias estruturais de sistema nervoso central (SNC)**- anomalias estruturais do SNC identificadas por ultra-sonografia ou tomografia computadorizada. Incluíram-se neste item as lesões mais comuns: hemorragia peri-intraventricular graus I a IV, leucomalácia periventricular, hidrocefalia, cisto porencefálico, síndrome de Dandy-Walker, desordens de migração ou mielinização, agenesia de corpo caloso, abscesso cerebral (VOLPE, 1995). Variável estratificada em sim ou não.

- **Tipo de insuficiência respiratória na primeira semana de vida (doença pulmonar)-** distúrbio respiratório, presente na primeira semana de vida, que determinou necessidade de assistência respiratória. Foram aceitas duas categorias, a saber: doença pulmonar e não pulmonar. A primeira incluiu os seguintes diagnósticos: doença de membrana hialina, hipertensão pulmonar, taquipnéia transitória do recém-nascido (TTRN) e pneumonia intra-útero.
- **Intolerância alimentar-** dificuldade de progressão na transição alimentar (parenteral-enteral) com conseqüente suspensão de pelo menos uma mamada pela presença de vômitos (biliosos ou lácteos), distensão abdominal, resíduos biliosos ou lácteos, sendo estes últimos correspondentes a 50% ou mais do volume da mamada anterior (MEZZACAPPA e COLLARES, 2005). A variável foi estratificada em sim ou não.
- **Idade pós-conceptual ao exame-** idade pós-conceptual ao diagnóstico de DRGE por meio da monitorização prolongada do pH esofágico.
- **Dias de uso de sonda gástrica-** dias inteiros de uso, pelo RN, de sonda naso ou orogástrica, até o dia da realização do exame de monitorização do pH esofágico.
- **Duração da ventilação mecânica-** tempo total, em dias inteiros de duração da assistência ventilatória até o dia do exame. Foram desconsiderados os períodos de suspensão da ventilação com duração inferior a um dia.
- **Tempo de oxigenoterapia-** tempo total, em dias completos da duração da oxigenioterapia, em qualquer fração inspirada de oxigênio superior a 21%, em cateter, pronga, *continous pressure airway positive* (CPAP), tenda ou capuz, até a realização da monitorização do pH esofágico.
- **Corticóide pós-natal-** uso de corticóide no período pós-natal (dexametasona, hidrocortisona) em qualquer duração ou dose, via oral ou parenteral para o tratamento ou profilaxia da DBP. Não foi considerado o uso de esteróide indicado para a extubação. Esta variável foi estratificada em sim ou não.
- **Dias de uso de xantinas-** dias inteiros de uso de citrato de cafeína ou aminofilina para tratamento ou profilaxia da apnéia da prematuridade, até a realização da monitorização do pH esofágico.

- **Peso ao exame**- peso do lactente à monitorização do pH esofágico, em gramas, realizado pela equipe de enfermagem, na noite que antecede o dia do exame, em balança com sensibilidade de 5g.

### 3.6- Métodos

#### 3.6.1- Monitorização prolongada do pH esofágico

As monitorizações prolongadas do pH esofágico foram realizadas por um único examinador, em condições padronizadas (MEZZACAPPA e COLLARES, 1999).

As leituras do pH esofágico foram realizadas com cateteres pediátricos de 1,5 mm de diâmetro, semidescartáveis, com um eletrodo de antimônio (*Synectics Medical*<sup>®</sup>) inserido, via transnasal, no terço distal do esôfago, fixado três centímetros acima do ponto de viragem do pH. A posição final do cateter foi determinada pela realização de uma radiografia de tórax, sendo o eletrodo mantido na altura do corpo vertebral de T6 a T7. Um eletrodo de referência externo era fixado à parede anterior do tórax.

Esses cateteres eram adaptados ao sistema de registro eletrônico das variações de pH (Digitrapper MKIII<sup>®</sup> - *Synectics Medical*<sup>®</sup>). Ao final do exame os registros eram transferidos para um computador e analisados por intermédio do programa EsopHogram<sup>®</sup> 5.60C4 (*Gastrosoft Inc*).

As condições dos RN foram padronizadas durante o exame. Eram alimentados com leite materno ou fórmula para prematuros, por via oral ou sonda gástrica, a cada quatro horas, com aporte enteral de 130-140 ml/kg/dia. Foram excluídos do estudo os RN em uso de drogas procinéticas e antiácidos, que não foram suspensos pelo menos 48 horas antes do exame. O uso de xantinas (cafeína, aminofilina) não foi considerado critério de exclusão.

A posição do corpo no transcorrer do registro, selecionada para o estudo, foi o decúbito dorsal horizontal por tornar o exame mais sensível (MEZZACAPPA et al., 2004) com o RN estável clinicamente e extubado.

### **3.7- Coleta e Processamento dos dados**

A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora por meio da revisão dos prontuários dos RN, no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do CAISM de forma retrospectiva, a partir da identificação dos casos e controles, bem como a seqüência de seus exames nos cadernos de registro da monitorização prolongada do pH esofágico.

Os dados relacionados à monitorização do pH esofágico foram coletados a partir dos relatórios de análise numérica dos parâmetros da pHmetria, disponíveis para cada paciente. Os dados referentes aos pacientes foram obtidos das fichas de exame, preenchidas pelo médico responsável, e também dos prontuários médicos. Foi utilizada uma ficha padronizada para a coleta dos dados (ANEXO 1).

Após seu preenchimento, as fichas de coleta de dados foram revisadas manualmente para detectar inconsistências nas informações. Em seguida, foram digitadas em um banco de dados, criado em microcomputador, utilizando-se o programa SPSS versão 7.0. Realizou-se dupla digitação sendo as diferenças entre os dados confrontadas e as correções processadas manualmente tendo como referência a ficha original.

### **3.8- Análise dos dados**

Para verificar a associação das variáveis com os grupos, foram empregados, inicialmente, os testes de Qui-quadrado e o teste Exato de Fisher, para as variáveis categóricas e, para as variáveis numéricas, a comparação entre os grupos foi realizada pelo teste U de Mann-Whitney (CONOVER, 1971).

Em seguida, para analisar a influência dos fatores de risco para a DRGE foi realizada análise por regressão logística univariada e múltipla, pelo método “backward” (HOSMER e LEMESHOW, 1989).

Utilizou-se o programa computacional SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.2. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. Os resultados foram apresentados como valores de p, odds-ratio e intervalo de confiança de 95%.

Foram considerados como significativos os valores de  $p < 0,05$ .

### **3.9- Aspectos éticos**

Este trabalho foi um adendo à pesquisa “Estudo da prevalência do refluxo gastroesofágico patológico em recém-nascidos com menos de 1500 gramas e displasia broncopulmonar”, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp e teve início após seu parecer favorável (ANEXO 2).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado pelo Comitê de Ética por se tratar de um estudo retrospectivo e com revisão de prontuários.

Os pesquisadores comprometeram-se com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes. Dessa forma, na ficha para a coleta dos dados, a identificação do paciente foi destacada após o seu preenchimento.

Foram cumpridos, rigorosamente, as disposições e os princípios da Declaração de Helsinki, emendada em Edimburgo na Escócia, em 2000, e os princípios da Resolução 196/96 do CNS/ MS.

## ***4- RESULTADOS***

No período estudado foram identificados 60 RN com DBP com investigação para DRGE, dos quais 14 foram excluídos. Entre as causas de exclusão houve quatro casos de exames não padronizados ou com duração inferior a 18 horas; dois RN que receberam drogas que poderiam interferir no resultado do exame, um com malformação congênita do tubo digestório, um RN com DBP atípica (CHARAFEDDINE et al., 1999), um caso nascido fora do Serviço de neonatologia do CAISM e cinco RN do grupo de casos para os quais não se encontrou o respectivo controle. Dos 46 restantes, 23 tiveram diagnóstico de DRGE e 23 pacientes pertenceram ao grupo controle. A média e o desvio padrão do IR para os casos e os controles foi  $19,7 \% \pm 7,0$  e  $4,4 \% \pm 2,2$ ; respectivamente. As principais manifestações clínicas que indicaram a investigação para a DRGE, nesta casuística, é apresentada no Anexo 3. A distribuição dos tipos de apnéia para a indicação do exame, segundo o ponto de vista clínico, na amostra estudada consistiu em: 43,5% (20 casos) de apnéias de início ou piora tardias; 19,6% (9 casos) de apnéias que se prolongaram além das 36 semanas de IPC e 10,9% (5 casos) com quadros de apnéias graves tipo ALTE.

Casos e controles mostraram-se semelhantes quanto às variáveis demográficas, embora existiu uma tendência de maior peso ao nascimento nos casos (Tabela 1). Para as demais variáveis não houve associação com os grupos (Tabela 2). Cinco RN do grupo de casos apresentaram anomalias estruturais do SNC, todas correspondentes à hemorragia peri-intraventricular (HPIV), sendo três ocorrências de grau 1 e duas de grau 3. No grupo controle nove casos apresentaram alterações, sendo dois RN com leucomalácia periventricular e sete com HPIV, duas ocorrências nos graus 1, 2 e 3 e uma no grau 4. A distribuição dos sinais/sintomas de intolerância alimentar entre os grupos é apresentada no Anexo 4.

**Tabela 1-** Distribuição de variáveis demográficas de 46 RN com DBP com e sem DRGE.

Valores apresentados em médias, desvios padrão e medianas

	<b>Casos (n=23)</b>	<b>Controles (n=23)</b>	<b>P</b>
PN (g)	1036,7 ± 230,7	914,3 ± 241,2	0,075*
mediana	1025	880	
IG (sem.)	28,0 ± 2,1	27,6 ± 1,8	0,499*
mediana	27	27	
AIG / PIG	19 / 4	16 / 7	0,299†
F / M	8 / 15	10 / 13	0,545†

\*valor de p corresponde à aplicação do teste Mann-Whitney, †valor de p correspondente à aplicação do teste de qui-quadrado, RN= recém-nascidos, DBP= displasia broncopulmonar, DRGE= doença de refluxo gastroesofágico, PN= peso ao nascimento, F= feminino, M= masculino, AIG / PIG= adequado / pequeno para a idade gestacional, n= número de casos, sem.= semanas, g = gramas.

**Tabela 2-** Distribuição de variáveis referentes à evolução neonatal, procedimentos e medicamentos administrados aos RN com DBP com e sem DRGE

	<b>Casos (n=23)</b>	<b>Controles (n=23)</b>	<b>P</b>
Corticóide pré-natal	12	14	0,551*
Apgar do 5º minuto < 3	2	0	NR
Doença pulmonar	21	21	1,00†
Exame neurológico alterado	17	16	0,743*
Anomalias do SNC	5	9	0,199*
Intolerância alimentar	13	11	0,555*
Uso de cafeína	20	21	1,00†
Tempo de cafeína (d)	21,6 ± 14,4	28,3 ± 15,0	0,113‡
mediana	22	28	
Uso de SOG	23	23	NR
Tempo de uso de SOG (d)	50,9 ± 18,4	60,4 ± 20,1	0,078‡
mediana	48	58	
Corticóide pós-natal	6	9	0,345*
Tempo de VM (d)	15,0 ± 17,6	21,1 ± 18,6	0,143‡
mediana	8	18	
Tempo de oxigenoterapia (d)	32,2 ± 13,7	35,7 ± 16,0	0,322‡
mediana	29	42	
Peso ao exame (g)	1806,5 ± 410,8	1812,2 ± 415,7	0,775‡
mediana	1880	1820	
IPC ao exame (sem)	35,2 ± 2,4	36,4 ± 3,3	0,119‡
mediana	35	36	

\* valor de p correspondente à aplicação do teste de qui-quadrado, †valor de p corresponde à aplicação do teste exato de Fisher, ‡valor de p segundo o teste de Mann-Whitney, n= número de casos, S / N= sim / não, NR= não realizado, DBP= displasia broncopulmonar, DRGE= doença de refluxo gastroesofágico, d= dias, g= gramas, VM= ventilação mecânica, IPC= idade pós-conceptual, sem= semanas.

A análise por regressão logística multivariada, ajustada pelas variáveis PN, IG e presença de anomalias do SNC, identificou a intolerância alimentar e o tempo total de uso de sonda gástrica como fatores independentemente associados à DRGE. A idade pós-conceptual (IPC) ao exame foi identificada como fator protetor (Tabela 3).

Todas as variáveis foram para o modelo de regressão logística independentemente do valor de p.

**Tabela 3-** Análise múltipla por regressão logística, ajustando as variáveis PN, IG e anomalia do SNC

	<b>p-valor</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Intolerância alimentar	0,044	6,55	1,05 – 40,85
Tempo de uso de SOG	0,012	1,67	1,11 – 2,51
IPC ao exame	0,009	0,02	<0,001 – 0,38

OR= odds-ratio, IC= intervalo de confiança, PN= peso ao nascimento, IG= idade gestacional, SNC= sistema nervoso central, SOG= sonda orogástrica, IPC= idade pós-conceptual.

Um segundo modelo utilizado na análise múltipla por regressão logística, ajustado pelo PN, IG, anomalias de SNC e pela IPC ao exame é apresentado no Anexo 5.

## ***5- DISCUSSÃO***

Este estudo demonstrou que a presença de intolerância alimentar e o maior tempo de uso de sonda gástrica são fatores independentemente associados à DRGE em prematuros com DBP. Por outro lado, a maior idade pós-conceptual ao exame de monitorização do pH esofágico demonstrou ser um fator de proteção para a DRGE.

Em revisão da literatura não foram encontradas publicações semelhantes. Uma possível explicação para este fato é a constatação de que são poucos os serviços de neonatologia que investigam, de maneira sistemática, a DRGE em prematuros pequenos com a monitorização do pH esofágico (DHILLON e EWER, 2004; WARD, 1999) exame considerado padrão áureo (VANDENPLAS, 1992) para este diagnóstico. Já, no Serviço de Neonatologia do CAISM a pHmetria esofágica é um exame realizado, por indicação clínica, em 62% dos pacientes com DBP (MEZZACAPPA et al., 2001).

A controvérsia existente, em relação à importância da DRGE nesta faixa etária (POETS, 2004; MOLLOY et al., 2005), pode ser um fator determinante para escassez de estudos. Outro aspecto, que justifica as poucas informações sobre os fatores predisponentes para a DRGE, é a dificuldade para obtenção de grandes casuísticas para estudos prospectivos, visto que RNMBP representam 0,3-0,4% dos nascimentos (PAPAGEORGIU e BARDIN, 1999), e é relativamente baixa a frequência de DRGE nesta faixa etária. Dessa forma, o método disponível para realizar este estudo foi o retrospectivo de caso-controle.

O único trabalho publicado com desenho semelhante não investigou fatores de risco, mas sim o crescimento e o tempo de internação em RNPT (FRAKALOSS et al., 1998). Foram comparados 23 sujeitos e um igual número de controles, emparelhados por IG, PN, gênero e gravidade da DBP. Os autores relataram diferenças significativas entre o tempo para completar a alimentação oral, refletindo uma dificuldade de transição, da gavage para a via oral, entre casos e controles ( $32 \pm 13$  dias contra  $19 \pm 12$  dias), respectivamente. A permanência hospitalar e a idade na alta também foram maiores no grupo de casos, quando comparado aos controles ( $99 \pm 27$  dias contra  $70 \pm 31$  dias) e ( $43 \pm 3$  semanas contra  $39 \pm 3$  semanas), respectivamente (FRAKALOSS et al., 1998). Da mesma forma, outros estudos não encontraram diferenças na IG, no PN e no gênero

entre os RN com DBP com e sem a DRGE (AKINOLA et al., 2004; FERLAUTO et al., 1998; KHALAF et al., 2001).

Também, não se encontrou associação dos grupos com as características demográficas dos RN e as variáveis de evolução neonatal, que deste modo não constituíram fatores de risco para a DRGE, neste estudo. A prematuridade e a DBP são fatores predisponentes para a DRGE muito citados (ORENSTEIN, 1991; NOVAK, 1996; JADCHERLA, 2002). Em um estudo ainda não publicado, MEZZACAPPA e ROSA (2004) concluíram que em prematuros, com PN menor que 2000 gramas, cada semana a menos na IG a chance de DRGE aumenta 1,27 vezes. A ausência de resultados semelhantes nesse estudo pode ser atribuída à variação muito pequena da IG apresentada pelos sujeitos que compuseram a amostra avaliada, achados compatíveis com a descrição da literatura para RN com DBP (MONTE et al., 2005) ou ao limitado tamanho amostral.

A prematuridade também está associada à imaturidade do controle respiratório predispondo à apnéia e ao conseqüente relaxamento transitório do EEI (MOLLOY et al., 2005). É importante destacar que os RN deste estudo apresentaram um padrão de apnéia distinto da definição habitual de apnéia da prematuridade. Dessa forma, 72% apresentaram apnéia de início ou piora tardios relacionados com o aumento da dieta enteral, apnéia de duração prolongada ou quadros do tipo ALTE.

Além da prematuridade e da DBP, o uso de xantinas (ORENSTEIN, 1991; JADCHERLA, 2002), a insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica (KHALAF et al., 2001; AKINOLA et al., 2004) e os defeitos congênitos do tubo digestório (ORENSTEIN, 1991; JADCHERLA, 2002) são fatores associados a maior frequência de DRGE. Da mesma forma, essas informações são provenientes mais da experiência clínica e de relato de séries de casos do que de estudos planejados para investigar a associação entre estes fatores de risco e a DRGE.

A maioria dos estudos não estabelece, ou menciona de maneira incompleta, o termo intolerância alimentar. O presente estudo procurou definir mais precisamente esta variável como fator de risco para a DRGE, encontrando após análise múltipla uma

associação positiva. No RNPT e no de termo, muitas fases da propulsão dos nutrientes não estão completamente maduras. Como a regulação do padrão motor do tubo gastrintestinal é complexa e multifacetada, no RNPT, sobretudo nos menores de 32 de IG, muitos níveis da regulação desta atividade são imaturos (BERSETH, 1996). Assim sendo, é conhecido que os RNPT, que apresentam dificuldades para tolerar as refeições enterais, apresentam padrão motor intestinal de jejum e pós-alimentar muito imaturo (BERSETH e NORDYKE, 1992) além de significativo retarde de esvaziamento gástrico (MEZZACAPPA e COLLARES, 2005). Mesmo que este último não seja considerado como um mecanismo importante na gênese da DRGE (OMARI et al., 2002; OMARI et al., 1999a), é possível pensar que para alguns indivíduos o retarde de esvaziamento do estômago possa ser o mecanismo desencadeante dos relaxamentos transitórios (VANDENPLAS e HASSALL, 2002).

A relação do uso da sonda gástrica com o RGE foi estudada em outras faixas etárias com resultados discordantes. Os autores ABE et al. (1993) observaram que o uso da sonda, em 13 pacientes com idade entre 7 dias a 3 meses, reduziu o refluxo no período pós-prandial. A investigação foi feita por meio da monitorização do pH esofágico durante 6 horas em posição supina. Os autores não elucidaram o mecanismo envolvido para explicar os resultados encontrados, bem como não confirmam que o uso da sonda seja uma terapia anti-refluxo para pacientes sintomáticos por terem investigado o refluxo fisiológico. KUO e CASTELL (1995) em seu estudo com adultos, suportam a opinião que a SOG em diferentes tamanhos, por meio da junção gastroesofágica não promove o RGE no período pós-prandial em voluntários normais na posição supina, avaliados pela monitorização do pH esofágico.

Mais recentemente, o uso da sonda gástrica foi considerado um fator que aumenta a DRGE (PETER et al., 2002), como também foi observado no presente estudo, que mostra que a cada dia de uso da sonda gástrica a chance de DRGE aumenta 1,67 vezes. PETER et al. (2002) em seu trabalho no qual os episódios de refluxo foram avaliados pela técnica impedanciometria elétrica intraesofágica em 16 RNMBP, estudados com 36 dias de vida, encontraram quase o dobro da frequência de episódios de refluxo quando a SOG, número 8, estava localizada no estômago em vez do esôfago. O provável prejuízo da competência do EEI foi o mecanismo sugerido, pelos autores, para explicar esses resultados.

Neste estudo, o resultado referente à sonda surpreende, pois quando se observa apenas o resultado da análise bivariada, o grupo controle tem em média  $60,4 \pm 20,1$  dias de uso contra  $50,9 \pm 18,4$  nos casos, sendo o valor de  $p=0,078$ . Entretanto, mediante o uso da análise múltipla, com a técnica de ajustamento de variáveis, os possíveis fatores de confundimento foram abolidos. Desta maneira, permaneceu de forma isolada a associação com sonda gástrica. Embora os processos matemáticos da análise sejam de assimilação difícil pelos pesquisadores e clínicos, é inquestionável que a análise múltipla é um potente instrumento para eliminar o efeito de confundimento (HENNEKENS e BURING, 1987).

A associação do uso da sonda com a DRGE permaneceu importante (OR 1,64; IC 1,11 - 2,44) quando um novo modelo de regressão logística foi testado, fazendo o ajuste também pela IPC ao exame, já que a esta variável pode ser fator de confundimento. Foi considerado como o tempo total de uso da sonda gástrica o período compreendido entre o primeiro dia de vida, quando a totalidade desses RN iniciam o uso da sonda, até a IPC no momento em que o exame foi realizado.

O intervalo de confiança da razão de chance em relação ao uso da SOG mostrou-se estreito, valorizando os achados deste estudo. Já o intervalo de confiança do *odds-ratio* da variável intolerância alimentar apresentou-se amplo, provavelmente em virtude da limitação do tamanho da amostra.

Também, neste modelo adicional, o sexo masculino surgiu como variável associada à DRGE. Em crianças maiores esta associação não foi encontrada (VANDENPLAS e HASSAL, 2002). Entretanto, em adultos existe clara relação do sexo com as formas mais graves da DRGE (esofagite erosiva, esôfago de Barret) (VANDENPLAS e HASSAL, 2002). O predomínio no sexo masculino é atribuído em parte ao fumo e a hábitos alimentares.

Outro achado do presente estudo, a significância estatística da idade pós-conceitual à monitorização do pH esofágico, pode ser explicada pela ontogenia do desenvolvimento do tônus do EEI, já que este não está adequadamente desenvolvido ao nascimento. O aumento da pressão ocorre de forma progressiva até a 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> semana de vida pós-natal quando, independente da idade gestacional ou peso ao nascer, se estabelecerá a

característica do esfíncter de uma zona de alta pressão, com maior poder de contenção do refluxo do bolo alimentar (BOIX-OCHOA e CANALS, 1976).

Tem sido observado que o uso pré-natal de corticóide favorece a DRGE em prematuros (CHIN et al., 2003). O mecanismo proposto é o aumento da secreção de gastrina nos fetos (COSTALOS et al., 2003). Entretanto, os dados do presente estudo não permitiram concluir que a droga seja fator de risco para a DRGE, provavelmente pelo limitado tamanho amostral. A mesma explicação pode ser aplicada ao uso de xantinas que é considerado um fator de risco para a DRGE (ORENSTEIN, 1991; JADCHERLA, 2002) uma vez que altera o tônus do EEI, além de elevar a produção gástrica de ácido clorídrico (ORENSTEIN, 1991). Neste estudo, praticamente a totalidade (ou 89%) dos RN utilizaram cafeína e casos e controles tiveram tempo de uso semelhante.

Crianças com anormalidades neurológicas de várias etiologias em especial as com paralisia cerebral (QUINTELLA, 1997) constituem um grupo que tem a maior frequência de desenvolvimento da DRGE. Em algumas referências, as frequências atingem próximo de 70% de acometimento (SEDDON e KHAN, 2003). A DRGE é mais persistente e mais grave em crianças com paralisia cerebral em razão da incoordenação esofágica, da hipotonia do esfíncter, bem como do aumento da pressão intra-abdominal pela espasticidade (SEDDON e KHAN, 2003). Os autores que questionam a existência da DRGE no período neonatal sugerem que os prematuros com disfunções neurológicas são os de maior risco para a doença (MOLLOY et al., 2005). A ausência desta associação no presente estudo, na análise bivariada, pode ser atribuída ao fato de as anomalias neurológicas presentes na maioria destes sujeitos serem leves.

Este estudo permite inferir que, em RNPT com menos de 1500 gramas e DBP, cada dia a mais em uso de SOG (OR 1,67; IC 1,11 - 2,51) e a ocorrência de intolerância alimentar (OR 6,55; IC 1,05 - 40,8) aumentam a probabilidade para a DRGE. Já, o avanço na idade pós-conceptual ao exame (OR 0,02; IC <0,001 - 0,38) diminui a chance de DRGE destes RN. Estes achados podem refletir uma associação causal entre a DRGE e a DBP ou apenas a concomitante maturação do controle do SNC sobre a apnéia e a motilidade do sistema digestório (MOLLOY et al., 2005).

Com base no exposto, a redução no tempo de uso da sonda gástrica pode diminuir não apenas as suas complicações específicas, mas também o risco de DRGE e suas conseqüências. Na prática, retirar a sonda entre as mamadas é uma proposta exequível (PETER et al., 2002). De outra maneira, pode-se optar pela tentativa de retirada mais rápida da sonda gástrica iniciando-se a oferta de leite por via oral mais precocemente. Entretanto, esta última opção pode ser uma tarefa difícil, já que os RN com DRGE parecem ter maior freqüência de incoordenação da sucção com a deglutição (FRAKALOSS et al., 1998).

Da mesma forma, a adequação de estratégias alimentares, como a implementação de dieta contínua total ou parcial (NEU e ZHANG, 2005), bem como a profilaxia da prematuridade, são aspectos que devem merecer atenção e outros estudos, para maximizar a correlação dos fatores de risco para a DRGE em neonatos com DBP. A busca destes marcadores poderá melhorar a qualidade da assistência prestada a esses RN, visto que a terapêutica precoce da DRGE poderá diminuir, a curto e a longo prazos, a morbidade da DRGE e da DBP, encurtando o tempo de internação e os custos hospitalares.

Estudos multicêntricos são necessários, uma vez que um número maior de casos poderá propiciar maiores conhecimentos para o estabelecimento dos fatores de risco da DRGE em RNPT com DBP.

## ***6- CONCLUSÃO***

Para a população estudada pode-se concluir que:

- 1- O corticóide pré-natal não é fator de risco para a DRGE;
- 2- As características demográficas dos RN não foram fatores de risco para a DRGE;
- 3- A intolerância alimentar aumenta a probabilidade para a DRGE. As demais variáveis referentes à evolução pós-natal do RN não se mostraram fatores de risco para a DRGE. A IPC ao exame de monitorização do pH esofágico diminui a chance para a DRGE;
- 4- O tempo de uso prolongado de SOG aumenta a probabilidade de DRGE. Os demais procedimentos e medicamentos administrados ao RN não são fatores de risco para a DRGE.

## ***7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

Abe T, Hata Y, Sasaki F, Uchino J, Aoyama K, Nannbu H. The effect of tube feeding on postprandial gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1993; 28(1):56-8.

Akinola E, Rosenkrants TS, Pappagallo M, Mckay K, Hussain N. Gastroesophageal reflux in infants < 32 weeks gestacional age at birth: lack of relationship to chronic lung disease. *Am J Perinatol* 2004; 21(2): 57-62.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32: 200-07.

Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417-23.

Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001; 18: 1-9.

Bancalari E, Gerhardt T. Displasia broncopulmonar. *Pediatr Clin North Am* 1986; 1: 3-27.

Bancalari E, Abnenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95: 819-23.

Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatol* 2003; 8: 63-71.

Barton L, Hodgman JE, Pavlola Z. Causes of death in extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999; 103: 446-451.

Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestacional age. *J Pediatr* 1967; 71: 159-63.

Berseth CL. Motilidade gastrintestinal no neonato. *Clin Perinatol* 1996; 2: 167-79.

Berseth CL, Nordyke CK. Manometry can predict feeding readiness in preterm infants. *Gastroenterol* 1992; 103: 1523-28.

- Boix-Ochoa J, Canals J. Maturation of the lower esophagus. *J Ped Surg* 1976; 11: 749-56.
- Boyle JT. Gastroesophageal reflux in pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 315-37.
- Campfield TJ, Shah B, Angelides A, Hirsch B. Incidence of gastroesophageal reflux (GER) in VLBW infants. *Ped Res* 1992; 31(4): part 2. (Abstract, 619).
- Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999; 103(4): 759-65.
- Chin SS, Brodsky LN, Bhandari V. Antenatal steroid use is associated with increased gastroesophageal reflux in neonates. *Am J Perinatol* 2003; 20: 205-13.
- Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque, 1971.
- Costalos C, Gounaris A, Sevastiadou S Hatzistamatiou Z, Theodoraki M, Alexiou EN, Constandellow E. The effect of antenatal corticosteroids on gut peptides of preterm infants – a matched group comparison corticosteroids and gut development. *Early Human Development* 2003; 74: 83-88.
- Cunha GS, Mezzacappa Filho, Ribeiro JD. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79: 550-6.
- Cunha GS, Mezzacappa Filho, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *J Trop Pediatr* 2005; 51(6): 334-40.
- Davidson G. The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: S17-S22.

Dhillon AS, Ewer AK. Diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in preterm infants in neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* 2004; 93(1):88-93.

Diamant NE. Physiology of esophageal motor function. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 179-194.

Driscoll W, Davis J. Bronchopulmonary dysplasia. *eMedicine Specialties* [serial online] 2002 Jun [acesso em 2003 Jan 14]; Volume: [32 telas]. Disponível em: URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic289.htm>.

Ewer AK, James ME, Tobin JM. Prone and left lateral positioning reduce gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F201-5.

Ferlauto JJ, Walker MW, Martin MS. Clinically significant gastroesophageal reflux in the at-risk premature neonate: relation to cognitive scores, days in the NICU, and total hospital charges. *J Perinatol* 1998; 18(6): 455-59.

Frakaloss G, Burke G, Sanders MR. Impact of gastroesophageal reflux on growth and hospital stay in premature infants. *J Gastroenterol Nutr* 1998; 26(2): 146-50.

Fuloria M, O'Shea TM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Hiatt DC, Dillard RG. Gastroesophageal reflux disease and outcome at one year of age in very low birth weight infants, with and without chronic lung disease. *Ped Res* 1998, 43: 215A.

Giuffre RM, Rubin S, Mitchell I. Anti-reflux surgery in bronchopulmonary dysplasia. *Am. J Dis Child* 1987; 141: 648.

Glassman M, George D, Grill B. Gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterol Clin North Am* 1995, 24: 71-98.

Hansen TWR, Wallach M, Dey AN, Boivin P, Vohr B, Oh H. Prognostic value of clinical and radiological status on day 28 of life for subsequent course in very low birth weight babies with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 327-331.

Harding SH. Gastroesophageal reflux asthma and mechanisms of interaction. *Am J Med* 2001; 111(8A): 8S-12S.

Hennekens CH, Buring JE. Analysis of Epidemiology studies: evaluating the role of confounding. In: Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston: Little, Brown and company; 1987. p.287-323.

Herbst JJ, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. J Pediatr 1979; 95(5): 763-68.

Hillemeier AC. Gastroesophageal reflux: diagnostic and therapeutic approaches. Pediatr Clin North Am 1996; 43: 197-212.

Hobson L, Hammon W. Chest assessment. In: Frownfelter DL. Chest physical therapy and pulmonary rehabilitation - an interdisciplinary approach. 2nd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, inc; 1987. p.147-83.

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque, 1989.

Hrabovsky EE, Mullet MD. Gastroesophageal reflux and the premature infant. J Ped Surg 1986; 21: 583-587.

Jadcherla SR. Gastroesophageal reflux in the neonate. Clin Perinatol 2002; 29(1): 135-58.

Kaijser M, Akre O, Cnattingius S, Ekblom A. Preterm birth, low birth weight, and risk for adenocarcinoma. Gastroenterology 2005; 128: 607-09.

Khalaf MN, Porat R, Brodsky NL, Bhandari V. Clinical correlations in infants in the neonatal intensive care unit with varying severity of gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32:45-49.

Kuo B, Castell D. The effect of nasogastric intubation on gastroesophageal reflux: a comparison of different tube sizes. Am J Gastroenterol 1995; 90(10): 1804-7.

Lew C, Keens T, O'Neal M, Ramos A, Platzker A, Lam D, Scott C, Nickerson B, Van Der Hal A, Sinatra F, Thomas D, Merritt R. Gastroesophageal reflux prevents recovery from bronchopulmonary dysplasia. Clin Res 1981; 29: 149A.

Mezzacappa MAMS, Collares EF. Utilização da monitorização prolongada do pH esofágico no diagnóstico da doença pelo refluxo gastroesofágico em recém-nascidos. *J Ped (Rio J)* 1999; 75: 237-43.

Mezzacappa MAMS, Rosa AC. Fatores de risco para a doença do refluxo gastroesofágico em prematuros [Resumo]. V.16: 130. [Apresentado ao XVIII Congresso Brasileiro de Perinatologia; 2004; São Paulo].

Mezzacappa MAMS, Collares EF. Gastric emptying in premature newborns with acute respiratory distress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 339-44.

Mezzacappa MAMS, Souza JL, Costa SMM, Pacífico SL, Rosa AC. Diagnóstico da doença pelo refluxo gastroesofágico por pHmetria esofágica em RN com displasia broncopulmonar [resumo]. v 3: 250. [Apresentado ao XVII Congresso Brasileiro de Perinatologia; 2001; Florianópolis].

Mezzacappa MAMS, Goulart LM, Brunelli MMC. Influência dos decúbitos dorsal e ventral na monitorização do pH esofágico em recém-nascidos de muito baixo peso. *Arq Gastroenterol* 2004; 41(1): 42-8.

Molloy EJ, Di Fiore JM, Martin RJ. Does gastroesophageal reflux cause apnea in preterm infants? *Biol Neonate* 2005; 87: 254-61.

Monte LFV, Silva Filho LVF, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81:99-110.

Neu J, Zhang L. Feeding intolerance in very-low-birthweight infants: what is and what can we do about it? *Acta Paediatr* 2005; 94 (449S):93-99.

Neufeld CB, Toporovski MS. Refluxo gastroesofágico na infância. *Rev Paul Pediatr* 2002; 20(6): 283-93.

Newell SJ, Sarkar PK, Durbin GM, Booth IW. Maturation of the lower oesophageal sphincter in the preterm baby. *Gut* 1988; 29: 167-72.

Newell SJ, Booth IW, Morgan MEI, McNeish AS. Gastroesophageal reflux in the pre-term infant. *Pediatr Res* 1987; 22:104. (Abstract, 48).

Newell SJ, Morgan MEI, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Does mechanical ventilation precipitate gastro-oesophageal reflux during enteral feeding? *Arch Dis Child* 1989; 64: 1352-55.

Northway WHJ. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992, 19: 489-495.

Novak DA. Refluxo Gastresofágico no Lactente Pré-termo. *Clin Perinatol* 1996; 23: 305-20.

Noviski N, Serour F, Ben Yehuda Y, Goreinstein A, Bahir A, Mendelberg A. Nasogastric tube size is a major determinant in the promotion of gastroesophageal reflux in children. *Pediatrics* 1997; 100: 452. part 2. (Abstract, 12).

Omari T, Barnett C, Snel A, Davidson G, Haslam R, Bakewell M, Dent J. Mechanism of gastroesophageal reflux in premature infants with chronic lung disease. *J Pediatr Surg* 1999a; 34(12): 1795-8.

Omari TI, Benninga MA, Haslam RR, Barnett CP, Davidson GP, Dent J. Lower esophageal sphincter position in premature infants can not be correctly estimated with current formulas. *J Pediatr* 1999b; 135: 522-25.

Omari TI, Barnett CP, Benninga MA. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 2002; 51: 475-79.

Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. *Current Problems in Pediatrics* 1991; 21(5): 193-241.

Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. *Pediatr Rev* 1992; 13: 174-82.

Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 112(6): 847-58.

Papageorgiou A, Bardin CL. The extremely-low-birth-weight infant. In: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG. *Neonatology pathophysiology management of the newborn*. 5nd ed. Philadelphia: ed. Lippincott Williams Wilkins; 1999. p.445-72.

Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Influence of nasogastric tubes on gastroesophageal reflux in preterm infants: a multiple intraluminal impedance study. *J Pediatr* 2002; 141: 277-79.

Poets CF. Gastroesophageal reflux: a critical review of its role in preterm infants. *Pediatrics* 2004; 113(2): 128-32.

Postiaux G. Fisioterapia respiratória pediátrica – o tratamento guiado por ausculta pulmonar. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 263-274.

Quintella TMM. Avaliação do refluxo gastroesofágico na morbidade de lactentes chiadores atópicos e não-atópicos [Tese de Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 1997.

Radford PJ, Stillwell PC, Blue B, Hertel G. Aspiration complicating bronchopulmonary dysplasia. *Chest* 1995; 107: 185-188.

Ribeiro JD. Gastroesophageal reflux and respiratory diseases in children. *J Ped (Rio J)* 2001; 77(2): 65-66.

Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL. Pediatric GE reflux clinical practice guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(S2): S1-S31.

Seddon PC, Khan Y. Respiratory problems in children with neurological impairment. *Arch Dis Child* 2003; 88: 75-8.

Shah S, Coughtrey H, Dawson J. Gastroesophageal reflux and chronic lung disease: is there a relationship. *J Perinatol Med* 2001; 29. (Abstract, 281).

Shepherd RW, Wren J, Lander M, Ong TH. Gastroesophageal reflux in children. *Clin Pediatr* 1987; 26: 55-60.

Silva Filho LVF. Doença pulmonar crônica neonatal. *J Ped (Rio J)* 1998; 74(4): 265-74.

Simpson H, Hampton F. Gastro-oesophageal reflux and the lung. *J British Paediatric Association* 1991; 66: 277-283.

Sindel BD, Maisels MJ, Ballantine TVN. The effect of a Nissen fundoplication on infants with chronic lung disease. *Pediatr Res* 1985; 19: 365A.

Sindel BD, Maisels MJ, Ballantine TVN. Gastroesophageal reflux to the proximal esophagus in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1103-06.

St. Cyr JA, Ferrara TB, Thompson T, Johnson D, Foker JE. Treatment of pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux in children two years of age or less. *Am J Surg* 1989; 157: 400-03.

Vandenplas Y, coord. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for diagnosis of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992a; 14(4): 467-71.

Vandenplas Y. Oesophageal pHmonitoring hardware and software. In: Vandenplas Y. Oesophageal pH monitoring for gastroesophageal reflux in infants and children 1992b; p. 89-92.

Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:119-36.

Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 834-40.

Vanderhoof JA, Zach TL, Adrian TE. Gastrointestinal disease. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology – pathophysiology & management of the newborn*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.739-63.

Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, Merrouche M, Geronini A, Pradalier A, Soule JC. Gastro-esophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2255-9.

Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3. ed. Philadelphia: Ed W B Saunders Company; 1995. p. 876.

Yeo KL. Gastroesophageal reflux (GER) and chronic lung disease (CLD) in very low birthweight (VLBW) infants. Ped Res 1998; 43 (4): part 2. (Abstract, 1189)

Ward RM, Lemons JA, Molteni RA. Cisapride: a survey of the frequency of use and adverse events in premature newborns. Pediatrics 1999; 103: 469-72.

Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux – literature review. Dig Liver Dis 2004; 36(9): 565-9.

***8- ANEXOS***

## Ficha para coleta dos dados

RN de \_\_\_\_\_ Gem: ( ) \_\_\_\_  
✂.....

Número da pHmetria ( ) ( ) ( ) HC \_\_\_\_\_

( ) Caso ( ) Controle

### 1- Fatores pré-natais:

corticóides pré-natal: ( ) Sim ( ) Não

### 2- Fatores demográficos:

Data de nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

PN: ( ) ( ) ( ) ( ) g

Sexo: ( ) F ( ) M

IG: ( ) ( ) semanas

Adequação P/IG: ( ) AIG ( ) PIG ( ) GIG

Apgar 5ºmin: ( ) Sim ( ) Não

### 3- Evolução pós-natal:

Insuficiência respiratória:	( ) Sim	Qual: _____	( ) Não
Exame neurológico alterado:	( ) Sim	Qual: _____	( ) Não
Anomalias estruturais do SNC:	( ) Sim	Qual: _____	( ) Não
Intolerância alimentar:	( ) Sim	Nº episódios ( )	( ) Não

### 4- Procedimentos e medicamentos:

Caféina (xantinas):	( ) Sim ( ) Não	Total de dias ( ) ( ) d
SOG /SNG:	( ) Sim ( ) Não	Total de dias ( ) ( ) d
Corticóide pós-natal:	( ) Sim ( ) Não	Total de dias ( ) ( ) d
VM:	( ) Sim ( ) Não	Tempo total: ( ) ( ) ( ) d
Oxigenioterapia:	( ) Sim ( ) Não	Tempo total: ( ) ( ) ( ) d

**Dados da pHmetria:**

Data do exame \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Dias de vida ao exame: ( ) ( ) ( )

Peso (dia do exame): ( ) ( ) ( ) ( ) g

	<b>Total do exame</b>
Tempo (h)	
Número de refluxos	
Número > 5 min.	
Episódio mais longo	
Tempo total abaixo de 4	
IR (%)	

**Sinais e sintomas sugestivos de DRGE:**

<input type="checkbox"/> Apnéia	<input type="checkbox"/> bradicardia
<input type="checkbox"/> dessaturação	<input type="checkbox"/> regurgitação
<input type="checkbox"/> vômitos	<input type="checkbox"/> pneumonias de repetição
<input type="checkbox"/> atelectasias de repetição	<input type="checkbox"/> estridor
<input type="checkbox"/> piora súbita do quadro pulmonar	<input type="checkbox"/> laringite
<input type="checkbox"/> hiperextensão de pescoço	<input type="checkbox"/> cianose
<input type="checkbox"/> tosse	<input type="checkbox"/> irritabilidade
<input type="checkbox"/> crise de sibilância	Outros: _____



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0\_19) 3788-8936

FAX (0\_19) 3788-8925

🌐 [www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

✉ [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

CEP, 27/09/05  
(PARECER PROJETO 375/2005)

## PARECER

### I-IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “ESTUDO DA PREVALÊNCIA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO PATOLÓGICO, EM RECÉM-NASCIDO MENORES DE 1500 GRAMAS COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR NA UNIDADE NEONATAL DO CAISM”**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Thais de Barros Mendes

### II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o Adendo que inclui a pesquisa intitulada “**FATORES DE RISCO PARA DOENÇA DE REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM RECÉM-NASCIDOS MENORES DE 1500GRAMAS COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR**”, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

  
**Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

**Distribuição das manifestações clínicas sugestivas da DRGE  
entre os grupos caso e controle**

	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>
Apnéia	20	15
Dessaturação	19	21
Bradycardia	8	13
Vômitos	3	2
Atelectasias de repetição	2	2
Crise de sibilância	4	1
Tosse	2	0
Regurgitação	5	4
Estridor	4	1
Laringite	1	0
Irritabilidade	3	1

Neonatos apresentaram mais de uma manifestação clínica.

**Distribuição das manifestações clínicas de intolerância alimentar  
entre os grupos caso e controle**

	<b>Casos *</b>	<b>Controles†</b>
Resíduos lácteos ou biliosos	12	11
Vômitos	1	--
Distensão abdominal	2	1
Nenhuma	10	12

\*Dois RN apresentaram 2 manifestações clínicas.

†Um RN apresentou 2 manifestações clínicas.

**Tabela 4-** Resultado da análise de regressão logística múltipla, modelando a probabilidade de ter DRGE, ajustando para as variáveis PN, IG, Anomalia do SNC e IPC ao exame de monitorização

	<b>p-valor</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Gênero Masculino x Feminino	<b>0,033</b>	8,43	1,188 - 59,935
Tempo de uso de SOG	<b>0,012</b>	1,64	1,115 – 2,438

PN= peso ao nascimento, IG= idade gestacional, SNC= sistema nervoso central, IPC= idade pós-conceptual, SOG= sonda orogástrica, OR= odds-ratio, IC= intervalo de confiança.