THAÍS DE BARROS MENDES

MONITORIZAÇÃO PROLONGADA DO pH ESOFÁFICO EM RECÉM-NASCIDOS COM MENOS DE 1500 GRAMAS COM E SEM DISPLASIA BRONCOPULMONAR:

prevalência e fatores associados para resultados anormais do índice de refluxo

CAMPINAS

Unicamp

2010

THAÍS DE BARROS MENDES

MONITORIZAÇÃO PROLONGADA DO pH ESOFÁFICO EM RECÉM-NASCIDOS COM MENOS DE 1500 GRAMAS COM E SEM DISPLASIA BRONCOPULMONAR: prevalência e fatores associados para resultados anormais do índice de refluxo

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

Orientadora: Profª Dra. Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa

Co-orientador: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

CAMPINAS

Unicamp

2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso - CRB-8ª / 6652

M522m	Mendes, Thaís de Barros Monitorização prolongada do pH esofágico em recém-nascidos com menos de 1500 gramas com e sem displasia broncopulmonar: prevalência e fatores associados para resultados anormais do índice de refluxo / Thaís de Barros Mendes. Campinas, SP: [s.n.], 2010. Orientadores: Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa; José Dirceu Ribeiro Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Displasia broncopulmonar. 2. Refluxo gastroesofágico. 3. Prematuro. I. Mezzacappa, Maria Aparecida Marques dos Santos. II. Ribeiro, José Dirceu. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. VI. Título.

Título em inglês: Prolonged esophageal pH monitoring in very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia: prevalence and associated factors for abnormals results of reflux index

Keywords:
- Bronchopulmonary dysplasia
- Gastroesophageal reflux
- Premature

Titulação: Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Banca examinadora:

Profª. Drª. Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa

Prof. Dr. Gustavo Falbo Wandalsen

Prof. Dr. José Espin Neto

Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba

Prof. Dr. Abimael Aranha Neto

Data da defesa: 14-12-2010

Banca Examinadora de Tese de Doutorado

Aluna Thaís de Barros Mendes

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa

Membros:
Professor (a) Doutor (a) Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa
Professor (a) Doutor (a) Gustavo Falbo Wandalsen
Professor (a) Doutor (a) José Espin Neto
Professor (a) Doutor (a) Sérgio Tadeu Martins Marba
Professor (a) Doutor (a) Abimael Aranha Neto

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

Data: 14/12/2010

Dedico

Aos meus pais
Mário (in memorian) e Helena,
por tudo o que foram e
o que são na minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, o significado de tudo. O motivo que me move todos os dias e me faz querer melhorar como pessoa e como profissional.

À Profª Dra Maria Aparecida Mezzacappa, o modelo de profissional que quero ser, com a sua generosidade em ensinar, seu zelo como orientadora e amiga, seu rigor científico em todos os trabalhos e a dedicação em tudo o que faz.

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro por todo auxílio, ensinamentos e entusiasmo contagiante nestes sete anos de trabalho.

Aos meus pais Helena e Mário (*in memorian*). Minha mãe um exemplo, uma entusiasta da educação tão corrompida neste país. Meu pai sempre zeloso conosco, por sua vida totalmente dedicada à nossa família e pelo seu constante estímulo à nossa formação. A sua falta é imensa, mas minha fé me faz acreditar que um dia estaremos juntos novamente.

Aos meus irmãos Alessandra, Márcio e Vinícius por tudo o que já vivemos juntos.

Aos meus queridos sobrinhos Marcela e Pedro Henrique com seu amigo imaginário Vitor, que me fazem voltar a ser criança, quando estamos juntos.

À minha avó Iwonilde pelo seu amor incondicional e palavras de carinho.

Às minhas tias Cláudia por ter ajudado na minha criação, pelo seu carinho e pelas massagens nos momentos de tensão, e Sílvia que me sempre torceu por mim e estimulou meus projetos mesmo quando eram apenas sonhos.

Ao meu tio Luís Antônio pelo apoio e conforto em momentos difíceis.

Aos meus primos Natália, Luís Otávio e Marcelo que são como irmãos para mim, acolhendo-me e motivando-me.

À minha inesquecível “Vó Helena” (*in memorian*) que será minha eterna referência de amor, fé, dedicação à família, temperamento dócil e paciência em todas as coisas.

Às amigas Thay Andrade, Pollyana Amorim, Melissa Savy, Rosana e Alessandro Cecílio pela amizade incondicional, por enxugarem os meus prantos e compartilharem os momentos alegres.

Às amigas Josly Bonini pela amizade desde a graduação, e Melissa Gurgel desde a especialização, pelos ótimos momentos compartilhados hoje e sempre.

À amiga Ana Beatriz Susan sempre presente em momentos importantes com seu dom consolador, e juntamente com o amigo Fábio Galvão contribuíram para o meu crescimento desde o mestrado.

À Larissa Drent que mesmo distante esteve presente com carinho e incentivo.

À Dra. 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, por compreenderem pequenas alterações na rotina do serviço, pelos esclarecimentos de dúvidas no decorrer do estudo e por todo generoso auxílio nesses anos.

À médica radiologista, Dra Beatriz Regina Álvares pela atribuição dos escores radiológicos aos recém-nascidos com displasia broncopulmonar.

À Simone Ferreira que muito colaborou em todos esses anos com a sua dedicação e generosidade em atender bem os alunos.

À Marise Mello Carnelossi Brunelli pela ajuda valorosa com os exames de monitorização do pH.

Às secretárias do setor de Neonatologia Andréia Cristina de Oliveira e Valquíria Barbosa de Araújo pela disposição e auxílio dispensados.

À Maria Ângela Ribeiro pelo incentivo em buscar a carreira científica e por permitir que eu exercitasse a docência.

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 Andréa Ferreira Semolini e Cleide Moreira Silva pela imprescindível assistência estatística.

Ao Ernani Azevedo do Núcleo de Tecnologia da Informação da FCM pela assessoria técnica no decorrer deste trabalho.

À CAPES pelo auxílio por meio de bolsa institucional.

À FAPESP pelo apoio financeiro à pesquisa (processo 03/07591-2).

Aos Profs Drs do curso de pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente: Antônio Barros de Azevedo Filho, André Moreno Morcillo, Sérgio Tadeu Martins Marba pelos valiosos ensinamentos. Em especial ao Prof. Dr Marcos Nolasco pelos ensinamentos em diversos momentos.

À Profª Dra Elizete Costa Pinto e ao Prof. Dr. Abimael Aranha Neto, que compuseram a banca de qualificação, 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.

“We pray for our fathers, pray for our mothers
Wishing our families well
We sing songs for the wishing, of those who are kissing
But not for the missing

So this one’s for all the lost children
This one’s for all the lost children
This one’s for all the lost children, wishing them well
And wishing them home

When you sit there addressing, counting your blessings
Biding your time
When you lay me down sleeping and my heart is weeping
Because I’m keeping a place

For all the lost children
This is for all the lost children
This one’s for all the lost children, wishing them well
And wishing them home

Home with their fathers,
Snug close and warm, loving their mothers
I see the door simply wide open
But no one can find thee

So pray for all the lost children

Let's pray for all the lost children

Just think of all the lost children, wishing them well

This is for all the lost children

This one's for all the lost children

Just think of all the lost children

Wishing them well, and wishing them home"

(The lost children - Michael Joseph Jackson)

RESUMO

Recém-nascidos (RN) com displasia broncopulmonar (DBP) apresentam alta frequência de tratamento para doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). O agravamento da evolução desta doença pulmonar é atribuído à associação entre as duas entidades. Em virtude das indefinições quanto à ocorrência da DRGE em RN com DBP e dadas as possíveis consequências sobre a sua morbidade, bem como as altas frequências de tratamento clínico, considerou-se ser de interesse estudar a presença de anormalidades da monitorização prolongada do pH esofágico em RN com e sem DBP. **Objetivos-** Determinar a prevalência de índice de refluxo (IR) ≥10% na monitorização prolongada do pH esofágico em RNMBP com e sem o diagnóstico de DBP e estabelecer fatores associados. **Métodos-** Foi realizado um estudo prospectivo e de corte transversal com um componente longitudinal. Foram selecionados 35 casos com DBP e 15 sujeitos para o grupo de comparação que foram submetidos à monitorização prolongada do pH esofágico distal, no período de abril de 2004 a dezembro de 2008. Foram analisadas as variáveis demográficas, de evolução pós-natal, referentes a procedimentos e medicamentos no período neonatal, bem como os escores de gravidade clínica e radiológica da DBP e de gravidade da doença pulmonar na primeira semana de vida. Foram empregados os testes de Qui-quadrado e Exato de Fisher para as variáveis categóricas, e para as numéricas o teste U de Mann-Whitney. Em seguida foi realizada a análise por regressão logística univariada e múltipla para determinar o *odds-ratio* (OR) e o seu intervalo de confiança (IC) de 95%. **Resultados-** A prevalência de IR ≥10% nos grupos com e sem DBP foi de 65,7% e 93,3%, respectivamente. O peso ao nascer foi o fator preditor independente de risco para o IR ≥10% (OR 1,769 IC95% 1,172-2,669). **Conclusão-** Foi encontrada uma prevalência de IR ≥10% em RN com DBP de 65,7% e no grupo de comparação de 93,3% sem sinais clínicos de DRGE. A chance de IR ≥10% aumentou em 76,9% a cada aumento de 100 gramas no PN. Os resultados deste estudo permitem concluir que a prevalência de IR ≥10% não é maior em RN com DBP do que no grupo de comparação. RN assintomáticos ou com apneia da prematuridade podem apresentar IR ≥10%, sendo assim o diagnóstico de DRGE baseado nos resultados

da monitorização do pH esofágico e a indicação de qualquer modalidade terapêutica precisa ser criteriosa até que se definam quais são os RN que necessitam de tratamento.

Palavras-chave: displasia broncopulmonar, refluxo gastroesofágico, prematuridade.

ABSTRACT

Neonates with bronchopulmonary dysplasia (BPD) present high frequency of treatment for gastroesophageal reflux disease (GERD). The relationship between these illnesses is controversy. Due to indefinations for ocorrency of GERD in newborns with BPD and considering the possible consequences about his morbidity so as the high frequency of clinical treatment, seems to us important to study the presence of abnormalities in the prolonged esophageal pH monitoring in neonates with and without BPD. **Objectives-** To determine the prevalence pH esophageal monitoring alterations in very low birth weight infants with and without BPD and establish associated factors for reflux index (RI) ≥10%. **Methods-** A prospective, cross-sectional study, with a longitudinal component was realized, including 35 newborns with BPD and 15 subjects for the comparison group, that were submitted to 24 hours esophageal pH monitoring and studied from April 2004 to December 2008. Were evaluated variables demographics, postnatal evolution, procedures and medications used in the neonatal period, scores of clinical and radiologic severity and initial lung disease in the first week of life. For the statistic analysis were utilized the chi-square test and the Fisher's exact test for the category variables, and Mann-Whitney's test for numerical variables. Multiple logistic regression was used for to determine odds-ratio (OR) and confidence interval (CI) of 95%. **Results-** The prevalence of RI ≥10% in the groups with e without BPD was 65.7% and 93.3%, respectively. The birth weight (BW) was the independent predictor factor for RI ≥10% (OR 1.769 CI95% 1.172-2.669). **Conclusions-** High frequency of RI altered was demonstrated in newborns with BPD and the comparison group without clinics signs of GERD. The chance of RI ≥10% increased in 76.9% in each increase of 100 grams in the BW. The results showed that the prevalence of RI ≥10% not is major in neonates with BPD. Asymptomatic newborns or infants with apnea of prematurity may present IR ≥10%, so the diagnosis of GERD based on the results of esophageal pH monitoring and indication of any therapeutic modality needs to be careful until a definition of which are infants who need treatment.

Key Words: bronchopulmonary dysplasia, gastroesophageal reflux, prematurity.

AIG	Adequado para a idade gestacional
bpm	Batimentos por minuto
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
cm	Centímetros
cm H_2O	Centímetros de água
CPAP	Pressão positiva contínua na via aérea
DBP	Displasia broncopulmonar
DMH	Doença de membrana hialina
DP	Doença pulmonar
DPC	Doença pulmonar crônica
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
DV	Dia(s) de vida
ed.	Editor(a)
EEI	Esfíncter esofagiano inferior
et al.	E colaboradores
FC	Frequência cardíaca
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FiO_2	Fração inspirada de oxigênio
g	Grama(s)
h	Hora(s)
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional

IM	Intramuscular
IPM	Idade pós-menstrual
IR	Índice de refluxo
Máx.	Máximo(a)
mg	Miligrama(s)
Min	Minuto(s)
ml	Mililitro(s)
ml/kg/d	Mililitro(s) por quilograma por dia
mm	Milímetro(s)
mmHg	Milímetro(s) de mercúrio
n	Número de casos
O_2	Oxigênio
p	Valor de significância estatística
P10	Percentil 10
P90	Percentil 90
paO_2	Pressão parcial de oxigênio arterial
pH	Logaritmo decimal do inverso da atividade dos íons hidrogênio numa solução
PIP	Pressão inspiratória positiva
PN	Peso ao nascimento
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RGE	Refluxo gastroesofágico
RN	Recém-nascido(s)
RNMBP	Recém-nascido(s) de muito baixo peso
RNPT	Recém-nascido(s) pré-termo

RNT	Recém-nascido(s) de termo
RTEEI	Relaxamento(s) transitório(s) do esfíncter esofagiano inferior
SaO_2	Saturação arterial de oxigênio
sem	Semana(s)
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
SG	Sonda gástrica
SNC	Sistema nervoso central
TI	Tempo de internação
T6/ T7	Sexta e sétima vértebras torácicas
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VM	Ventilação mecânica
%	Porcentagem
®	Marca registrada
±	Mais ou menos
>	Maior
<	Menor
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Distribuição de sujeitos excluídos do estudo, segundo as causas.....	83
Tabela 2	Distribuição de variáveis que caracterizaram a amostra nos sujeitos com e sem DBP.....	84
Tabela 3	Distribuição de variáveis referentes à evolução neonatal, procedimentos e medicamentos administrados aos sujeitos segundo os grupos com e sem DBP.....	85
Tabela 4	Distribuição de frequência das manifestações clínicas atribuíveis à DRGE apresentadas pelos sujeitos segundo os grupos com e sem DBP.....	87
Tabela 5	Distribuição das variáveis estudadas dos 35 sujeitos com DBP, de acordo com a presença de alteração do IR.....	88
Tabela 6	Distribuição dos escores aplicados ao grupo com DBP, de acordo com a presença de alteração do IR.....	90
Tabela 7	Distribuição das variáveis de assistência respiratória estudadas dos 35 sujeitos com DBP, de acordo com a presença de alteração do IR.....	91
Tabela 8	Distribuição de variáveis referentes aos 50 sujeitos com e sem DBP de acordo com os valores do IR.....	92
Tabela 9	Análise por regressão logística univariada para IR≥10 nos 50 sujeitos do estudo.....	93
Tabela 10	Análise múltipla por regressão logística para a presença de IR≥10, ajustada pela idade pós-menstrual (IPM).....	93

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1 Sistema de registro do pH esofágico e radiografia simples de tórax que demonstra eletrodo de referência aderido à parede torácica anterior e o cateter intraesofágico no terço distal do esôfago..... 76

Figura 2 Registro de monitorização prolongada do pH intraesofágico distal..... 77

Figura 3 Distribuição dos valores absolutos do IR segundo os grupos com e sem DBP..... 86

SUMÁRIO

	Pág.
RESUMO.....	xix
ABSTRACT.....	xxiii
1- INTRODUÇÃO.....	41
1.1- Revisão da literatura.....	43
1.1.1- Displasia broncopulmonar.....	43
1.1.2- Doença do refluxo gastroesofágico	47
1.1.3- Monitorização prolongada do pH esofágico	55
1.1.4- Associação entre DRGE e DBP.....	57
2- OBJETIVOS.....	61
2.1- Geral.....	63
2.2- Específicos.....	63
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	65
3.1- Local do estudo.....	67
3.2- Desenho do estudo.....	67
3.3- Tamanho amostral.....	67
3.4- Seleção de sujeitos.....	68

3.4.1- Critérios de inclusão..... 68

3.4.2- Critérios de exclusão..... 69

3.5- Variáveis e conceitos..... 70

3.5.1- Características demográficas dos RN..... 70

3.5.2- Evolução pós-natal..... 71

3.5.3- Procedimentos e medicamentos..... 73

3.5.4- Gravidade da DBP..... 74

3.6- Métodos..... 75

3.6.1- Monitorização prolongada do pH esofágico..... 75

3.7- Coleta e processamento dos dados..... 78

3.8- Análise dos dados..... 79

3.9- Aspectos éticos..... 79

4- RESULTADOS..... 81

5- DISCUSSÃO..... 95

6- CONCLUSÕES..... 105

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 109

8- ANEXOS..... 125

9- APÊNDICES..... 137

1- INTRODUÇÃO

1.1- Revisão da literatura

1.1.1- Displasia broncopulmonar

O aparecimento das unidades de terapia intensiva neonatal e a evolução da assistência perinatal, a partir da década de 60, desencadearam 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)[1,2]. Em contrapartida, houve crescimento na ocorrência de morbidades e disfunções na evolução desses RN.

A displasia broncopulmonar (DBP) é a doença pulmonar crônica mais frequente 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 dessas crianças[2,3,4,5,6].

A DBP teve sua primeira descrição por Northway em 1967, em RN prematuros com doença de membrana hialina (DMH), que evoluíram com doença pulmonar crônica com características radiológicas e histológicas próprias, após tratamento prolongado com ventilação mecânica e suplementação de oxigênio[3]. Esta descrição da DBP ocorreu na época em que se iniciava o uso da ventilação mecânica em recém-nascidos pré-termos (RNPT), quando poucos RN com peso ao nascimento (PN) inferior a 1000g sobreviviam[7].

Bancalari em 1979 incrementou a definição de DBP, utilizando como critérios para o diagnóstico a insuficiência respiratória clínica, a necessidade de assistência ventilatória além do 28º dia de vida (DV) para manter a pressão parcial de oxigênio (paO_2) acima de 50mmHg e uma radiografia de tórax anormal[8].

Os RN com DBP são geralmente aqueles que necessitam de assistência ventilatória com pressão positiva e oxigênio durante os primeiros três dias de vida, por insuficiência respiratória consequente à DMH, pneumonia intraútero, persistência do canal arterial (PCA) ou apneia da prematuridade[9].

Embora esta desordem seja mais frequentemente associada ao nascimento prematuro, pode também ocorrer no RN de termo que necessite de assistência ventilatória agressiva por doença pulmonar aguda[10].

Shennan, em 1988, propôs que uma necessidade adicional de suplementação de oxigênio às 36 semanas de idade corrigida poderia indicar os RN com DBP de pior evolução a longo prazo, diminuindo o amplo número de RNPT normais incluídos pelos outros autores[11].

Felizmente, as práticas e os cuidados em neonatologia têm mudado nos últimos 25 anos, com a utilização da *continuous positive airway pressure* (CPAP), do corticoide pré-natal, da terapia surfactante, a melhora dos equipamentos e estratégias ventilatórias e nutricionais[7,10]. Atualmente, 70%[18] dos RNPT, com PN inferior a 1000g e idade gestacional (IG) menor que 28 semanas, sobrevivem embora com algum grau de morbidades a longo prazo[7].

A fisiopatogenia da DBP é multifatorial, e está relacionada à imaturidade dos pulmões, ao uso de pressão positiva intermitente, à utilização de oxigênio em altas concentrações, ao edema pulmonar por excesso de administração endovenosa de líquidos ou à PCA descompensada, com consequente aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões. O polimorfismo genético também tem sido implicado como um fator de risco para o desenvolvimento da DBP, bem como história familiar de atopia e asma pode ser um fator para o aumento do risco de desenvolver a DBP. A colonização materna e/ou traqueal do RNPT pelo *Ureaplasma urealyticum* também tem sido associada ao desenvolvimento da doença[11].

A DBP desenvolve-se a partir de uma lesão pulmonar aguda, seguida por eventos de lesão e recuperação, que culminam em uma doença pulmonar crônica. Um ou mais dos estímulos iniciais, acima citados, ativam o processo inflamatório com liberação de radicais livres secundários à ação de agentes infecciosos, à terapia com oxigênio, ao barotrauma, ao volutrauma, entre outros estímulos desencadeantes da doença sobre o pulmão imaturo[12]. Na sequência, as

células lesadas liberam agentes quimiotáticos que estimulam a migração de células inflamatórias polimorfonucleares e macrófagos, a produção de citocinas, bem como a liberação de diversos mediadores inflamatórios[13].

De acordo com o grau de agressão, após dias a semanas desse processo, há resposta regenerativa do pulmão com recrutamento de fibroblastos e posterior desenvolvimento de hiperplasia e fibrose, com um impacto na arquitetura e na função pulmonar[14,15]. Esta proliferação de tecido fibroso é consequente à lesão da matriz pulmonar, alterando o microambiente de fibroblastos em atividade excessiva e com propriedades bioquímicas e mecânicas anormais[16].

Crianças com DBP severa apresentam hipertensão pulmonar e desenvolvimento vascular pulmonar anormal com comprometimento cardíaco secundário (insuficiência cardíaca direita)[11]. Assim, os RN com DBP apresentam aumento da resistência pulmonar, da reatividade brônquica, obstrução ao fluxo aéreo, e diminuição da complacência pulmonar[11]. Esses RN evoluem com necessidade de ventilação mecânica ou oxigenoterapia por períodos de várias semanas ou meses e muito frequentemente recebem alta hospitalar em uso de oxigênio suplementar[9]. Apresentam períodos de piora, que podem ser desencadeados por infecções bacterianas ou virais, com necessidade de reinternações no primeiro ano de vida[9].

As apresentações clínicas da DBP podem ser classificadas em duas formas a saber, a DBP clássica e a nova DBP. A forma de apresentação da DBP clássica abrange injúria mecânica e toxicidade pelo O_2, consequentes ao tratamento da insuficiência respiratória na primeira semana de vida com altas necessidades de pressão inspiratória positiva (PIP) e altas concentrações de O_2, evoluindo com anormalidades radiológicas características[6]. Já a forma atual da enfermidade (nova DBP) predomina em RN de extremo baixo peso (75% tem menos de 1000g ao nascer) e é atribuída à imaturidade pulmonar já que estes RN encontram-se ao nascimento, ainda, na fase canalicular de desenvolvimento dos pulmões[10]. Acrescenta-se a este fato a infecção perinatal e inflamação, PCA e desenvolvimento incompleto dos alvéolos e capilares[6,12]. Estas duas formas de

doença pulmonar crônica diferem na sua apresentação clínica, patogenia e consequências a longo prazo[17].

Diferentemente da DBP clássica, que foi descrita em RN com insuficiência respiratória na primeira semana de vida, necessitando de parâmetros ventilatórios elevados, a nova forma de DBP ocorre nos prematuros extremos que recebem corticoide pré-natal e terapia com surfactante exógeno, por conseguinte desenvolverão uma doença respiratória inicial mais leve, com menor necessidade de suporte ventilatório agressivo[12,17]. Esta forma mais atual da doença é o resultado de vários fatores, como a imaturidade pulmonar e a ineficiência da musculatura e da caixa torácica, levando à necessidade de um tempo mais prolongado de permanência no respirador, o que aumenta a possibilidade de colonização das vias aéreas por bactérias, desta forma, iniciando uma reação inflamatória. As lesões da "nova DBP" apresentam-se com menos fibrose, com uma aeração mais uniforme e, principalmente, uma diminuição do número de alvéolos e capilares[6,12].

Adicionalmente, ao nascimento o diafragma do RNPT é constituído principalmente por fibras musculares do tipo IIa e IIb que possuem metabolismo anaeróbio e são altamente fatigáveis. Nesta fase, somente 10% das fibras musculares são do tipo I, resistentes à fadiga, resultando em uma maior tendência ao desenvolvimento de insuficiência respiratória[18,19].

A evolução clínica destes RN com a nova DBP pode ser típica: insuficiência respiratória presente desde os primeiros dias de vida, que se estabelece após melhora ou estabilização da DMH, e se mantêm pelo menos até o 28º DV. Por outro lado, a DBP atípica apresenta-se em duas formas distintas. A primeira mostra-se após a um período sem uso de O_2 suplementar, de pelo menos 72 horas, que sucede a resolução da insuficiência respiratória inicial; a partir deste momento surge uma necessidade crescente e mantida de O_2 até pelo menos o 28° DV.

Na outra forma, denominada de doença pulmonar crônica tardia, o RN não apresenta insuficiência respiratória inicial na primeira semana de vida desenvolvendo subsequente uso de O_2 a partir do 6º DV que persiste até o 28° DV[20].

A incidência da DBP é inversamente proporcional ao peso e à idade gestacional (IG) do RN e varia consideravelmente entre as unidades neonatais, acometendo entre 10-50% dos RN de muito baixo peso (RNMBP)[21]. É descrita também ampla variação conforme a definição de DBP utilizada[22]. No Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) a incidência é de 26,6% entre os RNMBP[23]. Dados atuais, não publicados, da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais indicam uma incidência de 32% dos RN em uso de O_2 aos 28 DV, e 25% às 36 semanas de IG corrigida no CAISM, enquanto que nos demais centros da rede nacional são encontradas incidências de 25% e 15%, respectivamente[24].

1.1.2- Doença do Refluxo Gastroesofágico

1.1.2.1- Definições

O refluxo gastroesofágico (RGE) caracteriza-se pelo fluxo retrógrado e involuntário do conteúdo do estômago para o esôfago[25] com ou sem regurgitação e vômito[26]. O conteúdo gástrico pode ser composto por saliva, alimentos ingeridos, secreções gástrica, pancreática ou biliar[25].

Considera-se o RGE como um processo fisiológico normal que ocorre várias vezes ao dia em lactentes saudáveis, crianças e adultos. A maioria dos episódios de RGE em indivíduos saudáveis perdura por um tempo menor que 3 minutos, ocorre no período pós-prandial e causa poucos ou nenhum sintoma. Entretanto, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) está presente quando o refluxo do conteúdo gástrico acarreta sintomas e/ou complicações[26].

Segundo o Consenso de Genval, em outubro de 1997, o termo DRGE deve ser usado para definir todos os indivíduos expostos ao risco de complicações físicas do RGE ou que apresentem significativas alterações na qualidade de vida decorrentes de sintomas relacionados ao refluxo, mesmo este sendo considerado benigno[27].

No Brasil, o conceito de DRGE foi definido em 2002 no I Consenso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico, em São Paulo, e foi novamente adotado pelo II Consenso Brasileiro da DRGE em 2003, na mesma cidade. "DRGE é a afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a este, acarretando variável espectro de sintomas e/ou de sinais esofagianos e/ou extraesofagianos, associados ou não a lesões teciduais"[28].

1.1.2.2- Incidência no período neonatal

A DRGE é considerada a enfermidade esofágica mais comum no período neonatal[29]. A frequência com que a DRGE ocorre não é bem estabelecida, encontrando-se referências de 2,8% das internações de prematuros[30] até 10% dos RNMBP[31].

Carré, em 1959, estimou em 1:300 nascidos vivos a incidência de RGE; entretanto, considerou apenas casos sintomáticos graves - dos quais 80% apresentavam hematêmese e possuíam pequena hérnia hiatal - utilizando apenas radiologia e, portanto, sem as técnicas que permitem diagnosticar refluxos leves, RGE oculto ou silencioso. De acordo com os seus estudos, a evolução da DRGE é geralmente benigna. Relatou em 53 lactentes vomitadores graves, não tratados que, melhoraram aos nove meses, e aos dois anos 65% estavam assintomáticos; 35% evoluíram com sintomas até os 4 anos de idade. Nestes últimos, 8% apresentavam morbidades pulmonares e 5% estenose esofágica; houve 5% de óbitos e complicações da doença. Deve-se ressaltar que o estudo

abrangeu casos típicos e graves; não há dados sobre a evolução do RGE oculto, nem de casos leves/moderados[32].

É difícil definir claramente a sua incidência em RNPT, quando comparada a RNT. Existem poucas informações disponíveis a respeito da DRGE no RN pré-termo. Embora no senso comum, acredite-se que seja mais elevada nesta população que em lactentes a termo. Os dados da literatura fornecem um apoio incompleto para esta afirmação[33]. Nos RN com DBP, a frequência relatada de DRGE é muito elevada, variando de 18 a 63%[34,35], porém os critérios diagnósticos não são padronizados.

Apesar da desconhecida incidência, há uma alta frequência de tratamento clínico nos prematuros. Assim, os serviços de neonatologia ingleses e americanos têm tratado aproximadamente 22-25% dos RNPT, com diagnóstico presuntivo de DRGE. A maioria dos casos é pouco investigada e é tratada apenas com base nas manifestações clínicas[36,37,38]. A indicação de tratamento é ainda mais comum (47,6%) entre os RNMBP que recebem alta hospitalar após as 42 semanas de idade pós-menstrual, dos quais 75,7% apresentam DBP[38].

1.1.2.3- Classificação clínica

Boyle em 1989 apresentou a seguinte classificação para o RGE. O chamado 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 6 meses de idade. O RGE chamado patológico, também denominado de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), ocorre quando os episódios de refluxo relacionam-se a complicações digestivas e respiratórias, entre outras. Já o RGE secundário é

decorrente de alguma outra doença pré-existente ou de alterações anatômicas do trato digestivo alto[39].

A DRGE pode se apresentar com sintomas atípicos, mais recentemente denominados de sintomas extraesofágicos[26], quando não se expressa com sintomas digestivos e predominam os sintomas respiratórios.

1.1.2.4- Mecanismos fisiopatológicos do RGE e da DRGE

O RGE ocorre, principalmente, nas situações de diminuição do tônus do esfíncter esofágico inferior (EEI), pelo aumento de pressão intragástrica acima da pressão gerada no EEI e pelos relaxamentos transitórios do EEI (RTEEI)[28].

O EEI apresenta uma extensão aproximada de 1cm no RN e atinge a mesma extensão do adulto, ou seja 2,5 a 3,5cm, dos 4 aos 6 meses[40]. Esta estrutura identificada como uma zona de alta pressão pela manometria esofágica constitui uma barreira funcional[41,42], impedindo o retorno do conteúdo gástrico ao esôfago. Esta estrutura, que é composta de músculo liso, envolve a junção gastroesofágica e é primariamente controlada pelo nervo vago por via parassimpática, a qual regula a contração, predominantemente colinérgica, e o relaxamento reflexo não adrenérgico e não colinérgico[42].

A limitação dos episódios de refluxo está relacionada ao funcionamento da “barreira antirrefluxo”, constituída pelo EEI, pela porção crural do diafragma e pelo ângulo de His. Esta barreira limita o volume e a frequência de conteúdos gástricos refluídos. Na falha ou ausência deste mecanismo, o clareamento esofágico assume papel importante ao limitar a duração e o contato entre os conteúdos luminais e o epitélio esofágico. No entanto, este mecanismo é influenciado por três fatores: a gravidade e o peristaltismo esofágico, que removem o volume do lúmem esofágico, bem como as secreções salivares e esofágicas que neutralizam o conteúdo ácido[41].

O tônus do EEI não se apresenta adequadamente desenvolvido ao nascimento e o aumento da pressão dar-se-á de forma progressiva até a 6ª - 7ª 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[43], gerada pela combinação do tônus do músculo liso e a compressão do diafragma crural[42].

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 5mmHg, presentes em RN com 26 semanas de IG, determinam a capacidade de contenção do esfíncter[44].

Os RTEEI são episódios de súbita redução da pressão do EEI, a níveis muito baixos, não associados à deglutição, que permitem o retorno do conteúdo gástrico para o esôfago. Os RTEEI ocorrem predominantemente nas primeiras duas horas após a alimentação[45].

Sendo assim, os episódios de RGE nos prematuros ocorrem principalmente durante os episódios de RTEEI[45,46] ou na inadequada adaptação do tônus do esfíncter às alterações na pressão abdominal[41].

O número de RTEEI são igualmente frequentes entre RN prematuros com e sem sintomas de DRGE, contudo nos RN sintomáticos a ocorrência de RTEEI associada a episódios de refluxo ácidos são significativamente mais comuns[45] e são associados a aumentos da pressão intra-abdominal, constituindo desta forma o principal determinante da DRGE em prematuros[45,47].

Segundo Jadcherla e colaboradores, 2008, outro mecanismo que parece ser importante na gênese de sintomas, bem como na sua frequência é a lentificação do clareamento esofágico de refluxos ácidos, em RN prematuros com DBP[48].

1.1.2.5- Manifestações clínicas

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[49]. A presença de sintomas se deve à duração, ao clareamento esofágico lento e à altura em que os episódios de refluxo atingem no esôfago, ou seja, quanto mais proximal a localização do RGE, maior será a sua apresentação clínica[48].

O RGE está associado a manifestações clínicas em RNPT, como dessaturação de oxigênio, apneia, bradicardia, baixo ganho ponderal e estridor[30,50], e é uma causa frequente, principal ou coadjuvante, de sintomas digestivos e/ou respiratórios, que ocorre em média 2 a 3 vezes por hora, expondo RNPT ao risco de morte[51,52,53]. A ocorrência destes sintomas depende em grande parte da adaptação individual do RN aos episódios de RGE, bem como da maturação de receptores laríngeos e esofágicos proximais[48].

A DRGE é a condição responsável por regurgitação excessiva em RNMBP e também por complicações respiratórias, tais como apneia, bradicardia e quadros semelhantes à DBP[54], irritabilidade, problemas alimentares, intolerância alimentar, perda de peso e exacerbação da doença pulmonar crônica[42].

A afecção em neonatos é clinicamente diferente da DRGE em crianças e adultos, nos quais a dor torácica ou a azia é o sintoma mais comum e o longo tempo de exposição ácida do esôfago resulta em esofagite, dismotilidade e alterações anatômicas[42].

As manifestações clínicas da doença em RN são regurgitações e/ou vômitos, pneumonias, broncoaspiração. Também, foram descritas em neonatos, alterações como a retração da cabeça e movimentos de ruminação, mais frequentes do que regurgitação, soluços, eructações, tosse ou engasgos[55]. Entretanto, a sintomatologia mais atribuída ao RGE, principalmente em RNPT, são os eventos cardiorrespiratórios, como episódios de apneia, bradicardia ou

taquicardia, palidez, cianose e alterações perfusionais. Todas estas expressões clínicas podem compor o quadro de inúmeras enfermidades no período neonatal, de forma que a DRGE em neonatologia é de diagnóstico difícil, principalmente pela inespecificidade do quadro clínico[53].

1.1.2.6- Associação entre apneia e o RGE

A apneia é considerada uma das principais manifestações clínicas relacionadas à DRGE em RNPT, porém sua relação causal com os episódios de RGE é controversa[56].

Um estudo demonstrou que a infusão de 0,5ml de ácido clorídrico no terço distal do esôfago desencadeou apneia em pequenos prematuros[57]. Outros autores demonstraram associação entre apneia e RGE, de forma indireta, por meio da resposta à terapêutica antirrefluxo[58].

Entretanto, um estudo com impedância elétrica intraesofágica, identificou que os episódios de RGE e a apneia não estão relacionados temporalmente em RNPT, a despeito das evidências experimentais, em modelos animais, nos quais a estimulação de receptores localizados na laringe provoca apneia central e espasmo laríngeo (apneia obstrutiva)[56].

Há uma alta incidência de apneia e DRGE em crianças com alterações no neurodesenvolvimento, embora a associação direta entre DRGE e apneia não esteja completamente esclarecida. Por esta razão, alguns autores acreditam não haver evidências para defender a ampla utilização de medicamentos antirrefluxo para o tratamento da apneia em RNPT[59].

Mais recentemente, Corvaglia et al., 2009, utilizando registros simultâneos e sincronizados de polissonografia e impedância elétrica intraesofágica, em 26 RN prematuros de idade gestacional ≤32 semanas, demonstrou que episódios de apneia podiam ser desencadeados por RGE em

RNMBP, estando temporalmente relacionados[60]. A intensidade da associação varia entre os RN. Assim, de zero a 20% do total de episódios de apneia podem ocorrer após episódios de refluxo. Da mesma forma, outro estudo com 6 RNPT, utilizando o registro simultâneo da impedância elétrica intraesofágica e da monitorização cardiorrespiratória, encontrou uma relação temporal entre RGE e apneia da prematuridade[61].

De forma inversa, episódios de apneia podem desencadear RGE[51,60]. Kiatchoosakun et al., 2002, descreveram num estudo com um modelo animal, que o mecanismo ocorre pelo declínio da pressão do EEI. A alteração do controle respiratório central, como ocorre durante a apneia espontânea altera a regulação autonômica da pressão do EEI, predispondo aos relaxamentos transitórios, com consequente aumento nos episódios de refluxo[62].

Por outro lado, a concomitância temporal entre apneias e episódios de refluxo pode não ser necessária para indicar uma relação causal. Assim, sabe-se que a inflamação da via aérea alta, consequente à exposição ácida da mucosa, pode colaborar para o aumento das forças de adesão desta mucosa, sendo um mecanismo importante para manter o colapso da via aérea contribuindo para apneias obstrutivas e mistas[63]. Este mecanismo pode ser muito importante nos pequenos prematuros cujo arcabouço cartilaginoso da via aérea é pouco desenvolvido.

1.1.2.7- Fatores de risco

Kase et al., 2009, num estudo retrospectivo com 727 crianças, demonstraram uma associação entre a doença respiratória no período neonatal e aumento na incidência de hiperreatividade nas vias aéreas e DRGE, sendo os problemas respiratórios nos RN um forte fator preditor destas[64].

Em contrapartida, outro estudo recente não relatou associação entre a utilização de xantinas e a DBP e o índice de refluxo ≥10%. A ocorrência de vômito, regurgitação, apneia, gênero feminino e insuficiência respiratória aguda na

primeira semana de vida foram variáveis preditoras para o aumento da exposição ácida em RNPT com PN menor de 2000g[65].

Em RNPT com menos de 1500 gramas e DBP foram encontrados como fatores de risco para a DRGE o uso de sonda gástrica e a intolerância alimentar, ou seja, a dificuldade na progressão da transição alimentar da via parenteral para enteral, com suspensão da dieta, pela presença de distensão abdominal e/ou resíduos ou vômitos biliosos e/ou lácteos. A maior idade pós-conceptual ao exame mostrou-se como fator protetor para a ocorrência de DRGE[66].

1.1.3- Monitorização prolongada do pH esofágico distal (estudo com 18-24h)

A monitorização do pH esofágico de 24 horas foi considerada, durante muito tempo, como exame padrão ouro para o diagnóstico de pacientes com DRGE, apresentando cerca de 10% de resultados falsos-negativos[67]. O teste é a medida quantitativa da exposição ácida do esôfago, estabelecendo variações normais[26].

Este método diagnóstico permite associar sinais e sintomas clínicos com episódios de refluxo ácido. Determina também o número de episódios de refluxo, o número de refluxos maiores do que 5 minutos, a duração do episódio mais longo, o tempo em que o pH permaneceu abaixo de 4 e, por fim, a porcentagem do tempo em que o pH permaneceu abaixo de 4, que é denominado Índice de Refluxo (IR)[68]. 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[68].

Pesquisadores europeus e norte-americanos elaboraram normas de procedimentos metodológicos e de interpretação para o estudo do pH esofágico em crianças e lactentes[69,70]. Entretanto, a monitorização do pH em RNPT apresenta aspectos indefinidos que tornam o diagnóstico do RGE neste grupo mais impreciso, bem como mais incerta a sua significância clínica[50]. Grande parte

dos conhecimentos sobre métodos diagnósticos para DRGE nesta faixa-etária são extrapolados de crianças maiores.

O valor de normalidade do IR de 10% é largamente aceito por indicar o RGE patológico em crianças[71]. Entretanto, este valor utilizado em RNPT, é baseado em um estudo com 32 RN a termo[26,50,71]. Os poucos estudos envolvendo RNPT apresentam, além de amostras pequenas, inconsistências nos métodos de alimentação, uso de suporte ventilatório e posição corporal durante o exame; aspectos que refletem diretamente na variação dos valores de IR (0,7 a 11,9%)[50], de forma que os estudos apresentam importantes diferenças nos seus resultados[50].

Somando-se a este fator, a detecção do RGE pelo eletrodo de pH depende da acidez do material refluído. Entretanto, RNPT secretam menores concentrações de íon hidrogênio, e a frequência da alimentação láctea, a cada 2-3 horas, torna o pH gástrico alto. Outro fator a ser considerado é a posição da sonda, que deve estar posicionada no terço inferior do esôfago na altura do EEI, e até que um método efetivo de posicionamento seja estabelecido, cada sonda deve ser averiguada por meio da radiografia torácica[50].

No estudo com 32 RN a termo nos primeiros 30 dias de vida encontrou-se, pela monitorização prolongada do pH esofágico, que o valor do percentil 90 (P90) para o IR é 10%[71]. Em prematuros, não existem parâmetros de normalidade definidos para a monitorização do pH, de forma que os autores utilizam valores arbitrários de IR variando de 5%[72] a 15%[47].

Atualmente, o uso da impedância elétrica intraluminal esofágica acoplada à monitorização do pH vem sendo difundido como um método mais efetivo para o diagnóstico da DRGE e o estudo da associação entre episódios de RGE e manifestações clínicas[61]. Entretanto, em prematuros existem algumas limitações técnicas da impedância para identificação dos episódios ácidos. Assim, um número substancial de refluxos ácidos não são identificados pelos eletrodos de impedância sendo observados apenas pela monitorização de pH,

este total pode atingir 59% dos episódios ácidos[73,74]. Esta falha parece estar relacionada às menores idades gestacionais, provavelmente pela imaturidade do padrão de motricidade do tubo digestório.

1.1.4- Associação entre DRGE e DBP

A associação da DRGE com as doenças respiratórias é muito questionada, assim como a apneia[59]. Foi descrita por Carré em 1960 dando sequência a uma série de trabalhos clínicos e experimentais[75].

Alguns mecanismos têm sido implicados na interação entre DRGE e doença pulmonar e as contradições podem ser explicadas pelo fato de haver três possibilidades de associação entre as duas entidades: **1)** doença pulmonar e RGE não relacionados entre si; **2)** doença pulmonar causando RGE e **3)** RGE causando doença pulmonar[76,77].

Por outro lado, a doença pulmonar causando a DRGE pode ser compreendida pelos seguintes mecanismos: aumento do gradiente de pressão transdiafragmático, retificação do diafragma pela hiperinsuflação pulmonar crônica, uso de metilxantinas e simpaticomiméticos, RGE induzido pela tosse e desregulação autonômica[76,77].

Estudos observacionais indicam que a enfermidade esofágica desempenhe papel na patogenia e na recuperação da DBP[78,79] e que o RGE possa prolongar o curso da DBP por interferir no ganho ponderal, possibilitar aspiração de material gástrico e desencadear broncoespasmo reflexo em crianças já com os pulmões e estado nutricional comprometidos[80,81]. A similaridade da radiografia de tórax entre neonatos com DBP e pacientes com aspiração crônica sugere que a DRGE possa ser um componente na fisiopatologia da DBP[82].

As manifestações respiratórias podem decorrer pela ação irritativa do material refluído pela micro ou macroaspiração, pelo estímulo do reflexo vago-vagal, a partir das terminações nervosas do terço distal do esôfago,

desencadeando broncoconstrição[83], bem como pelo aumento da hiperreatividade brônquica e a inflamação neurogênica por liberação de taquicininas[77,84].

Recentemente, em RNMBP em assistência ventilatória, a aspiração do conteúdo gástrico para os pulmões foi identificada como sendo comum, já a partir do primeiro dia de vida[85]. Em um estudo complementar os autores demonstraram que os níveis de pepsina em aspirados traqueais em RNPT, foram mais elevados em RNMBP ventilados que desenvolveram a DBP do que naqueles que não tiveram a doença[86].

Também em crianças, um estudo recente, envolvendo 96 sujeitos, demonstrou a presença de pepsina, macrófagos, sais biliares na análise dos aspirados traqueais em 65 deles (68%) evidenciando a relação entre a aspiração crônica e a doença pulmonar crônica, bem como maiores níveis de pepsina nas crianças com doença pulmonar crônica e RGE proximal, detectado pela monitorização do pH esofágico, em relação as sem RGE proximal[87].

Outras evidências clínicas como a resposta à terapêutica podem servir de suporte para a associação da DBP e da DRGE. Assim, a constatação da melhora do distúrbio respiratório com o tratamento clínico ou cirúrgico da DRGE[78], pode refletir a existência de agressões do conteúdo gástrico ao trato respiratório, por contato direto ou via reflexa[80,81,88].

Estudos descritivos relatam que lactentes com DBP e refluxo melhoram após a terapia antirrefluxo clínica e/ou cirúrgica. Os pacientes apresentam melhora do quadro respiratório após a cirurgia de fundoplicação à Nissen, sugerindo a contribuição da DRGE na DBP, bem como na sua exacerbação e retardo na sua recuperação[82,89].

Em contrapartida, outros estudos em neonatos não encontraram uma clara relação causal entre o RGE e a doença pulmonar crônica[34,90].

Jadcherla et al., 2008, estudaram nove RN com DPB e suspeita de DRGE, utilizando a impedância elétrica esofágica intraluminal. Neste estudo houve uma significativa associação de sinais e sintomas com a extensão e duração dos

episódios de refluxo ácido. Do total de episódios ácidos, 33% associaram-se a sintomas como irritabilidade, choro, caretas, posturas anômalas, extensão dos membros, tosse, grunhido, engasgo, bradicardia e quedas de saturação. A ocorrência e frequência dos sintomas associados aos episódios de RGE ácidos dependeram da extensão mais proximal dos episódios, bem como da lentificação do clareamento esofágico. Muitos destes sintomas surgem como fenômenos de adaptação do organismo aos refluxos que atingem a faringe e a laringe, de forma que a definição de DRGE, neste grupo de sujeitos, deve depender do balanço entre respostas adaptativas e nocivas[48].

A presença de DRGE em RN com DBP tem altas prevalências que variam de 36,4%[34] a 58%[91]. Já outros autores encontraram uma frequência de DRGE entre RN com DBP que não difere da obtida em RN sem DBP[35]. A comparação entre os diversos estudos é dificultada, pois os critérios diagnósticos são imprecisos e não são uniformes.

Um trabalho australiano relatou que em um total de 50 RN com DBP, 58% das crianças apresentavam DRGE. A frequência da doença esofágica parece ser maior nos RN de idade gestacional menor (24 - 26 semanas)[91].

Em um estudo retrospectivo, realizado na Unicamp no período de outubro de 1995 a outubro de 2000, foram identificados 60 RN investigados pela monitorização do pH esofágico entre um total de 97 com DBP. Neste grupo encontrou-se 41,7% de RN com DRGE, ou seja, IR $\geq$10% em RN com sinais e sintomas[92].

Outro estudo prospectivo avaliou a incidência e a presença de sintomas de RGE e DBP em RNMBP. Dentre os 77 RNMBP avaliados, 28 (36,4%) apresentaram DRGE com IR maior de 10%. Nesta população não houve associação significativa entre o IR ≥10% e a DBP[34].

Por fim, Akinola et al., 2004, num estudo retrospectivo de uma coorte de 629 RNPT, relatou uma frequência, em 137 RN investigados, de 87 crianças com investigação positiva para RGE, que esteve presente em 63% RNPT com menos

de 32 semanas de idade gestacional. Entretanto, os sintomas clínicos e a DBP foram fracamente correlacionados com o RGE, apesar dos critérios diagnósticos não serem uniformes[35].

Em virtude das indefinições quanto à ocorrência da DRGE em RN com DBP e dadas as consequências sobre a sua morbidade, bem como as altas frequências de tratamento clínico, considerou-se ser de interesse estudar, de maneira prospectiva, a presença de anormalidades da monitorização prolongada do pH esofágico em RN com e sem DBP. Desta forma, podendo colaborar com a melhora da qualidade da assistência prestada a esses RN, visto que a terapêutica mais precoce da DRGE pode diminuir significativamente a morbidade, a curto e a longo prazo, bem como reduzir o uso de terapêuticas ineficazes, encurtando o tempo de internação e os custos hospitalares.

2- OBJETIVOS

2.1- Geral

Determinar a prevalência de alterações dos parâmetros da monitorização prolongada do pH esofágico em RNMBP com e sem o diagnóstico de DBP, estabelecer fatores associados à presença de IR ≥ 10%, bem como identificar a frequência dos sintomas clínicos e de tratamento para a DRGE.

2.2- Específicos

1- Determinar a prevalência do IR ≥10% nos RN com e sem diagnóstico de DBP.

2- Determinar a prevalência dos sinais/sintomas que possam ser atribuídos à DRGE, apresentados pelos sujeitos em estudo.

3- Verificar a frequência do tratamento clínico e/ou cirúrgico pré e pós-alta prescrito pela equipe médica nos RN com e sem DBP e IR ≥10%.

4- Associar a gravidade clínica da doença pulmonar na primeira semana de vida e a gravidade clínica e radiológica da DBP com os valores do IR.

5- Estabelecer a possível associação dos parâmetros da monitorização prolongada do pH esofágico, nos sujeitos com e sem DBP, com as variáveis demográficas, de evolução pós-natal e com os procedimentos terapêuticos utilizados.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti-Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), e os dados foram coletados no período de abril de 2004 a dezembro de 2008.

3.2- Desenho do estudo

Foi realizado um estudo prospectivo, comparativo, de corte transversal com um componente de seguimento longitudinal.

3.3- Tamanho amostral

O tamanho amostral do grupo de casos (RN com DBP) foi estimado pelo Setor de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas (FCM)/Unicamp utilizando o método de cálculo de proporção para população finita (estudo descritivo - variável qualitativa)[93].

O tamanho da amostra foi estabelecido utilizando a média da prevalência de DRGE em RN, obtida a partir dos dados da literatura (45,4%)[34,91,92] e a estimativa de prevalência do Serviço de Neonatologia do CAISM (41,7%)[92], aceitando-se uma diferença de 5 a 10%, com alfa de 0,05. O tamanho amostral obtido foi de 35 RN com DBP.

O grupo de comparação foi composto por 15 RNPT sem DBP, nascidos no Serviço, que atenderam os critérios de inclusão e cujos responsáveis concordaram em participar do estudo.

3.4- Seleção de sujeitos

Foram selecionados para o grupo de casos, RNMBP, que apresentaram diagnóstico de DBP, internados no Setor de Neonatologia do CAISM/ Departamento de Pediatria/FCM/Unicamp. Para o diagnóstico da displasia broncopulmonar foram adotados os critérios de Bancalari et al. (1979)[8], que incluem:

- RN com insuficiência respiratória e necessidade de assistência ventilatória ou oxigenoterapia na primeira semana de vida, por pelo menos três dias, com persistência de sinais e sintomas respiratórios e dependência de oxigênio suplementar no 28º dia de vida. Tais manifestações clínicas deviam estar acompanhadas de anormalidades na radiografia de tórax. Foram consideradas com o diagnóstico de DBP as crianças que evoluíram com displasia atípica[20].

Para a composição do grupo de comparação, foram selecionados RN de MBP, que não apresentaram o diagnóstico de DBP, internados no Setor de Neonatologia do CAISM/Departamento de Pediatria/FCM/Unicamp.

3.4.1- Critérios de inclusão

3.4.1.1- Grupo de casos

Foram incluídos os RN com peso ao nascimento inferior a 1500 gramas, com diagnóstico de DBP, aos 28 DV.

3.4.1.2- Grupo de comparação

Foram incluídos os RN com peso ao nascimento inferior a 1500 gramas, idade gestacional entre 24 - 32 semanas, de ambos os sexos, sem diagnóstico de insuficiência respiratória de etiologia pulmonar na primeira semana de vida.

3.4.2- Critérios de exclusão

Foram excluídos do grupo de casos:

1- Os pacientes cujas monitorizações do pH tiveram duração inferior a 18 horas;

2- RN em uso de O_2 ao redor do 28º DV por deterioração transitória da condição respiratória, a saber, por sepse, cardiopatia ou outras doenças intercorrentes;

3- RN transferidos para outros serviços ou aqueles que faleceram antes da realização da monitorização do pH;

4- RN com diagnósticos de malformações congênitas do tubo digestório, distúrbios de fechamento da parede abdominal, síndromes genéticas, cromossomopatias, síndrome hipóxico-isquêmica;

5- RN com anomalias estruturais de sistema nervoso central (SNC) como: hemorragia peri-intraventricular grau IV, leucomalácia periventricular, hidrocefalia, cisto porencefálico, síndrome de Dandy-Walker, desordens de migração ou mielinização, agenesia de corpo caloso, abscesso cerebral.

Foram excluídos do grupo de comparação:

1- RN com necessidade de assistência ventilatória por mais de 15 dias no período anterior à realização da monitorização do pH;

2- RN em uso de O_2 no 28º DV;

3- Os pacientes com monitorizações do pH de duração inferior a 18 horas;

4- RN transferidos para outros serviços ou aqueles que faleceram antes da realização da monitorização do pH;

5- RN que apresentaram os diagnósticos de malformações congênitas do tubo digestório, distúrbios de fechamento da parede abdominal, síndromes genéticas, cromossomopatias, síndrome hipóxico-isquêmica;

6- RN com anomalias estruturais de sistema nervoso central (SNC) como: hemorragia peri-intraventricular grau IV, leucomalácia periventricular, hidrocefalia, cisto porencefálico, síndrome de Dandy-Walker, desordens de migração ou mielinização, agenesia de corpo caloso, abscesso cerebral.

3.5- Variáveis e conceitos

3.5.1- Características demográficas dos RN

- Peso ao nascer- peso do RN ao nascer, em gramas, obtido 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 ultrassom precoce (nas primeiras 20 semanas de amenorreia), estimativa pela data da última menstruação, desde que a amenorreia seja confiável e estimativa pelo exame físico pelo método de Ballard modificado[94].

- **Adequação do peso para a idade gestacional-** foi estabelecida utilizando a curva de crescimento intrauterino de Alexander (1996)[95]. 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.

3.5.2- Evolução pós-natal

- **Distúrbio respiratório neonatal-** distúrbio respiratório apresentado pelo RN na primeira semana de vida, que determinou a necessidade de assistência respiratória. Foram considerados os seguintes diagnósticos: DMH, pneumonia intraútero, taquipneia transitória do recém-nascido e hipertensão pulmonar.

- **Idade pós-menstrual ao exame-** idade gestacional adicionada à idade cronológica em semanas de vida[96], por ocasião 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 antecedente ao dia do exame, em balança com sensibilidade de 5g.

- **Índice de refluxo (IR)-** Tempo total da monitorização do pH esofágico distal, em porcentagem, com pH <4[97]. O IR ≥10% foi definido como alterado[71].

- **Sinais e sintomas sugestivos de DRGE-** manifestações clínicas sugestivas da doença como: apneia de início tardio, ou seja, mais de 20 DV em RN fora da assistência ventilatória ou apneias não responsivas à cafeína, quedas da saturação de O_2 e bradicardia frequentes com ou sem necessidade de O_2 suplementar, vômitos, regurgitações, estridor laríngeo, atelectasias, irritabilidade e/ou intolerância alimentar, definida como dificuldade de progressão na transição alimentar, da via parenteral para a enteral, com consequente suspensão de pelo menos uma mamada pela presença de um ou mais episódios de vômito (bilioso ou lácteo), distensão abdominal, resíduos biliosos ou lácteos, sendo estes últimos correspondentes a 50% ou mais do volume da mamada anterior[66].

- **Exame neurológico anormal-** Avaliação realizada na alta hospitalar definida como: 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, hemissíndrome ou síndrome apática. Esta variável foi estratificada em sim ou não.

- **Duração de internação-** período de tempo, em dias, compreendido entre o nascimento ou internação e a alta hospitalar.

- **Seguimento ambulatorial-** Acompanhamento do retorno ambulatorial dos RN incluídos no estudo. Foram observados os tópicos descritos abaixo:

1- Sintomas sugestivos de DRGE ou morbidades na evolução- Presença, durante o acompanhamento após a alta hospitalar, de um ou mais sintomas, como: vômitos, regurgitações, pneumonias, crise de sibilância, atelectasias, apneia, apneia com aparente risco de vida (*apparent life-threatment event*- ALTE), cianose e tosse. A variável foi estratificada em sim ou não.

2- Tratamento para DGRE na evolução- Ocorrência de tratamento para suspeita clínica de DRGE iniciado após a alta hospitalar. A variável foi categorizada em sim ou não. Foram considerados os tratamentos:

- Clínico: postural e/ou dietético e/ou medicamentoso;

- Cirúrgico.

3.5.3- Procedimentos e medicamentos

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

- **Corticoide pós-natal-** uso de corticoide 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 esteroide indicado para a extubação. Esta variável foi estratificada em sim ou não.

- **Tempo de oxigenoterapia-** tempo total, em dias completos da duração da oxigenoterapia, com qualquer fração inspirada de oxigênio superior a 21%, em cateter, pronga, CPAP, tenda ou capuz, até a realização da monitorização do pH esofágico.

- **Dias de uso de sonda gástrica-** duração da utilização, em dias inteiros de sonda nasogástrica ou orogástrica, até o dia da realização do exame de monitorização do pH esofágico.

- **Xantinas**- uso de citrato de cafeína ou aminofilina para tratamento ou profilaxia da apneia da prematuridade, até a realização da monitorização do pH esofágico. A variável foi estratificada em sim ou não.

- **Tratamento da DRGE-** necessidade de tratamento clínico e/ou cirúrgico prescrito pela equipe médica durante a internação e/ou na ocasião da alta hospitalar.

3.5.4- Gravidade da DBP

- **Gravidade radiológica da DBP-** classificada segundo o escore de Weinstein et al., 1994[98], avaliada por meio de radiografias realizadas por indicação clínica. Para a avaliação da gravidade foram analisadas as imagens mais próximas do 28º DV, e utilizado o maior valor escore atribuído pelo médico radiologista colaborador, de forma cega (Anexo 1).

- **Gravidade clínica da DPB-** avaliada pelo escore do Instituto Nacional de Saúde da Criança e de Desenvolvimento Humano (NICHD)[99], que classifica a DBP em leve, moderada e grave, de acordo com a necessidade de oxigenoterapia e a idade gestacional (Anexo 2). Escore atribuído após a alta hospitalar.

- Escore de Wisconsin- gravidade da doença pulmonar inicial avaliada pelo Escore de Wisconsin (1990)[100] (Anexo 3). Trata-se de um instrumento validado e baseia-se no valor da PIP, FiO_2, saturação de oxigênio, no PN, no Apgar de 5º minuto e no escore radiológico de Edwards (1985)[101] (Anexo 4). Estes parâmetros foram avaliados na primeira semana de vida.

- Gravidade da doença pulmonar- a gravidade da doença pulmonar também foi avaliada por meio do uso isolado dos parâmetros da assistência ventilatória, oxigenoterapia ou *continous pressure airway positive* (CPAP), descritos a seguir:

- PIP máxima- pressão inspiratória positiva máxima medida em cmH_2O, utilizada previamente à monitorização do pH esofágico.

- Dias de PIP máxima- tempo total, de uso em dias inteiros, de pressão inspiratória positiva máxima, até a realização do exame de monitorização do pH esofágico.

- **Fração inspirada de oxigênio (FiO_2) máxima-** maior valor da concentração de O_2 utilizado durante a evolução da doença até a realização do exame, medida em porcentagem (%).

- **Dias de FiO_2 máxima-** tempo total de uso de FiO_2 máxima na ventilação mecânica, em dias inteiros, durante a evolução da doença, até a realização da monitorização do pH.

3.6- Métodos

3.6.1- Monitorização prolongada do pH esofágico

As monitorizações prolongadas do pH esofágico distal foram realizadas pelo médico responsável e docente orientador desse projeto, com o auxílio da pesquisadora.

Para as leituras do pH esofágico utilizaram-se cateteres pediátricos de 1,5 mm de diâmetro, semidescartáveis, graduados a cada um centímetro, com um eletrodo de antimônio (*Medtronic Synectics*®, *Stockolm*, *Sweden*) situado há 0,5cm da extremidade distal, que foi mantido no terço distal do esôfago. Um eletrodo de referência foi fixado à parede anterior do tórax. Esses cateteres foram adaptados ao sistema de registro eletrônico das variações de pH (*Digitrapper MKIII- Medtronic Synectics*®, *Stockolm*, *Sweden*). (Figura 1)

Após a prévia calibração dos eletrodos, em solução padrão de pH 1,07 e 7,01 (*Medtronic Synectics*® *MN*, *USA*) e um período de jejum de 3 horas, o cateter lubrificado com xilocaína gel, foi introduzido, via nasal, de forma lenta, até o ponto de viragem, determinado pela queda rápida do pH a valores inferiores a 4, identificando assim a zona de transição gastroesofágica. O comprimento do cateter introduzido foi determinado pela média aritmética da distância obtida pelo ponto de viragem do pH definido e a localização do EEI, determinada por

manometria, obtida no nomograma de Omari et al., 1999[102], subtraindo-se três centímetros. A posição final do eletrodo foi confirmada, em todos os RN, mediante uma radiografia de tórax, na qual o eletrodo deveria estar na altura dos corpos vertebrais de T6/T7. (Figura 1)

Figura 1- Sistema de registro do pH esofágico e radiografia simples de tórax demonstrando eletrodo de referência aderido à parede torácica anterior e o cateter intraesofágico no terço distal do esôfago

As medidas de pH foram realizadas a cada 4 segundos, sendo considerado um episódio de refluxo a queda do pH intraesáfagico a valores inferiores a 4 com duração mínima de 15 segundos[103]. A duração de cada exame foi de 18 a 24 horas e, ao final deste período os registros foram transferidos para um computador e analisados por intermédio do programa EsopHogram (*Gastrosoft Inc. MN, USA*). (Figura 2)

Análises visuais, detalhadas, de todos os registros foram efetuadas para identificar possíveis desconexões de eletrodos ou outros artefatos.

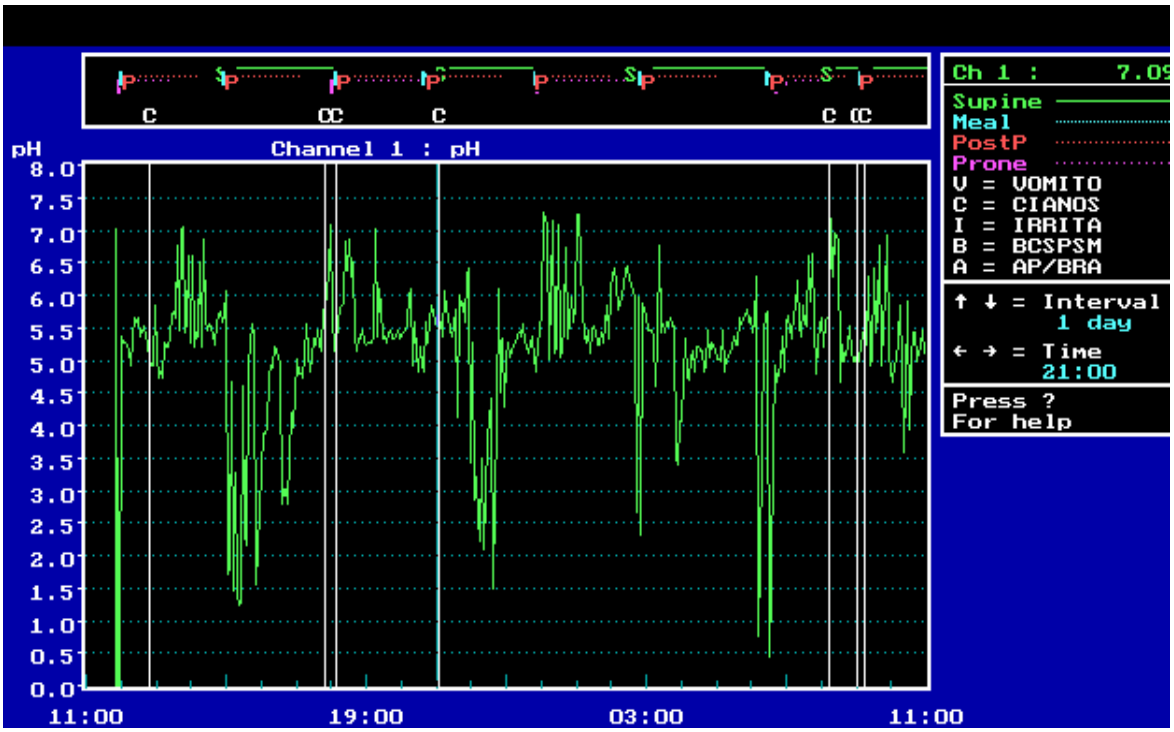


Figura 2- Registro de monitorização prolongada do pH intraesofágico distal

Para ambos os grupos (caso e comparação) o exame foi realizado a partir do 28º DV, de acordo com a condição clínica do RN, estando o sujeito extubado há pelo menos uma semana.

As condições dos sujeitos durante o exame foram padronizadas. Foram alimentados com uma fórmula para prematuros ou leite materno ordenhado adicionado de fortificante, por via oral ou sonda gástrica, a cada quatro horas, com aporte enteral total de 130-140ml/k/dia. Drogas procinéticas e antiácidos, eventualmente em uso, foram suspensos pelo menos 48 horas antes do exame. O uso de xantinas (cafeína, aminofilina) não foi contra-indicação para a realização do exame, por questões éticas.

A posição corporal no transcorrer do registro foi o decúbito dorsal horizontal. Os RN com risco de agravamento do quadro clínico por este decúbito permaneceram em posição discretamente elevada (bandeja da incubadora elevada aproximadamente a 7°). Os RN foram mantidos com monitorização da saturação da hemoglobina (SaO_2) por meio de um oxímetro de pulso.

A enfermagem anotou em uma ficha denominada diário do exame, os horários de mudança de decúbito, caso ocorressem, de alimentação e de todas as intercorrências durante o registro. A ocorrência de quedas de SaO_2 abaixo de 87%, episódios de bradicardia (FC < 80 bpm), apneia, sibilância, estridor laríngeo ou outros sintomas também foram detalhados no diário, segundo o horário assinalado no registrador de pH, para possível correlação com os episódios de refluxo.

3.7- Coleta e processamento dos dados

A coleta de dados foi realizada pela própria pesquisadora diariamente na UTI Neonatal e na Unidade Semi-intensiva do CAISM. As monitorizações do pH foram realizadas pelo docente orientador deste estudo com o auxílio da pesquisadora.

As informações relacionadas à monitorização do pH foram coletadas a partir dos relatórios de análise numérica dos parâmetros do exame, disponíveis para cada sujeito, no programa de computador. Os dados, referentes aos sujeitos, foram obtidos das fichas de exame, preenchidas pelo médico responsável, dos prontuários. Foi utilizada uma ficha padronizada para a coleta dos dados (Apêndice 1). Após seu preenchimento as informações foram digitadas em arquivo do programa *Statistical Package for Social Sciences* (*SPSS* versão 16.0), e para a verificação da consistência dos dados, 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

Foram realizadas estatísticas descritivas apresentadas em média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo para as variáveis contínuas. Para as variáveis categóricas foram utilizadas tabelas de frequência. Na comparação entre os grupos com e sem DBP foram empregados, para as variáveis categóricas, os testes de Qui-quadrado e teste Exato de Fisher, e para as variáveis numéricas, o teste de Mann-Whitney[104]. Para estabelecer a presença de correlação entre o IR e os escores da DBP foi utilizado o teste não-paramétrico de Spearman.

Os fatores de risco para o IR $\geq$10% foram estabelecidos pela análise de regressão logística para resposta dicotômica. O procedimento *Stepwise* foi utilizado para a seleção de variáveis independentes. Utilizou-se o programa computacional *The SAS System for Windows* (*Statistical Analysis System*), versão 9.1.3. SAS *Institute Inc*, 2002-2003, *Cary*, *NC*, *USA*.

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

3.9- Aspectos éticos

Este estudo foi submetido à Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia do CAISM / Unicamp (Apêndice 2) e ao Comitê de Ética em Pesquisa da FCM da Unicamp (Apêndice 3) e só teve início após o parecer favorável de ambos.

O Serviço de Neonatologia do CAISM / Unicamp tem experiência com a monitorização do pH esofágico em RN há cerca de 15 anos[105,106]. Trata-se de um exame de fácil execução, que é muito bem tolerado pelos RN, mesmo os de MBP. Entretanto, alguns RN poderiam apresentar DRGE de maior gravidade,

com exacerbação dos sintomas pela adoção, durante o exame, do decúbito dorsal horizontal. Nessa situação, a posição do RN poderia ser discretamente elevada. Se, a despeito desta conduta persistissem os sintomas importantes como apneia prolongada com bradicardia (FC < 80bpm), o exame seria suspenso. Em caso de vômitos (> dois episódios) o volume total da dieta poderia ser reduzido.

A monitorização do pH esofágico é um exame realizado, por indicação clínica, em 62% dos pacientes com DBP internados no Serviço de Neonatologia do CAISM[92], de forma que a conduta nesses RN não foi modificada significativamente.

Os resultados dos exames foram fornecidos aos médicos que assistiam os RN, sempre que solicitados.

O conteúdo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 4) foi lido e discutido com as mães e ou responsável legal pelo RN. Ainda, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde (CNS) de 1996, foi fornecida uma cópia à família.

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. Os resultados da monitorização do pH foram fornecidos aos médicos responsáveis pelos pacientes apenas quando solicitado.

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

4- RESULTADOS

Durante o período, foram estudados 35 sujeitos com DBP e um grupo de comparação de 15 RN sem a doença. Foram excluídos 42 sujeitos com DBP e 50 RN no grupo de comparação. A média e o desvio-padrão do PN e da IG dos RN excluídos com DBP e dos RN do grupo de comparação foram respectivamente, 977,4 ± 251,9g e 28,9 ± 2,5 semanas e 1193,0 ± 204,2g e 30,6 ± 1,8 semanas. As causas de exclusão são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1- Distribuição de sujeitos excluídos do estudo, segundo as causas (n=92)

	Casos (n=42)	**Comparação (n=50)**
Recusa do TCLE	2	4
Óbitos	7	1
HPIV	8	-
Anomalias estruturais do SNC	7	5
Síndrome genética	2	2
Malformação congênita do tubo digestório	1	-
Cardiopatia	1	-
Falha técnica no exame	1	3
Alta hospitalar anterior ao exame	1	15
Transferência anterior ao exame	10	8
Piora da condição clínica	2	2
Sintomas sugestivos de DRGE	-	10

Valores apresentados em frequência absoluta, n=número de casos, TCLE=termo de consentimento livre e esclarecido, HPIV=hemorragia peri-intraventricular, SNC=sistema nervoso central, DRGE=doença de refluxo gastroesofágico

Os grupos de casos e de comparação mostraram-se semelhantes quanto às variáveis gênero e adequação do peso para a idade gestacional. No entanto, diferiram significativamente em relação ao PN e à IG, conforme a Tabela 2.

Dez sujeitos do grupo de comparação apresentaram insuficiência respiratória na primeira semana de vida (Tabela 3), destes 2 utilizaram ventilação mecânica com média e desvio-padrão de 4,00 ± 1,41 dias, 8 permaneceram em CPAP (1,21 ± 0,71 dias). Doze RN fizeram uso de oxigenoterapia e o tempo total de uso foi de 2,50 ± 2,02 dias.

Tabela 2- Distribuição de variáveis que caracterizaram a amostra nos sujeitos com e sem DBP (n=50)

	Casos (n=35)	**Comparação (n=15)**	**p**
PN (g)	903,0 ± 194,2	1136,3 ± 141,8	0,0001*
Mediana	875,0	1145,0	
Variação	520,0 - 1325,0	840,0 - 1450,0	
IG (sem.)	27,7 ± 1,9	29,7 ± 1,5	0,0006*
Mediana	27,0	30,0	
Variação	24,0 - 32,0	27,0 - 32,0	
Gênero (n)			
F / M	17 / 18	6 / 9	0,5773†
Adequação peso para a IG (n)			
AIG/PIG	25 / 10	9 / 6	0,5142‡

Valores apresentados em frequência absoluta, média ± desvio-padrão, mediana e valores extremos; *valor de p corresponde à aplicação do teste Mann-Whitney, †valor de p correspondente à aplicação do teste de qui-quadrado, ‡valor de p correspondente ao teste exato de Fisher, RN=recém-nascidos, DBP=displasia broncopulmonar, PN=peso ao nascimento, F=feminino, M=masculino, AIG/PIG=adequado/pequeno para a idade gestacional, n= número de casos, sem=semanas, g=gramas

A prevalência de IR ≥10% no grupo de sujeitos com DBP foi de 65,7% (23/35 sujeitos), enquanto que no grupo sem a doença respiratória foi de 93,3%, (14/15). Não houve diferença significativa entre estas frequências (Tabela 3). Na comparação entre os grupos das variáveis de evolução neonatal, procedimentos e medicamentos administrados houve diferença significativa no

tempo de uso de sonda gástrica, corticoide pós-natal e duração da internação, apresentadas na Tabela 3. Apenas 1 sujeito do grupo com DBP teve diagnóstico de DBP atípica tardia[17].

Tabela 3- Distribuição de variáveis referentes à evolução neonatal, procedimentos e medicamentos administrados aos sujeitos segundo os grupos com e sem DBP (n=50)

	Casos (n=35)	**Comparação (n=15)**	**p**
IR ≥10% (n)	23	14	0,0755†
Corticoide pré-natal (n)	20	11	0,2798*
Distúrbio respiratório inicial (n)	34	10	NR
Uso de cafeína (n)	12	5	0,9481*
Tempo de uso de SG (d)	59,89 ± 21,92	34,40 ± 3,74	**0,0001‡**
Mediana	57,00	33,00	
Variação	31,00 - 145,00	29,00 - 41,00	
Corticoide pós-natal (n)	15	0	**0,0019†**
Peso ao exame (g)	1758,57 ± 449,68	1714,33 ± 249,23	0,8489‡
Mediana	1650,00	1630,00	
Variação	1010,00 - 2975,00	1255,00 - 2165,00	
IPM ao exame (sem)	36,09 ± 3,64	34,60 ± 1,45	0,1421‡
Mediana	36,00	35,00	
Variação	31,00 - 47,00	33,00 - 37,00	
Duração da internação (d)	100,83 ± 40,73	53,00 ± 13,25	**0,0001‡**
Mediana	97,00	55,00	
Variação	38,00 – 257,00	36,00 – 74,00	
Neurológico alterado à alta (n)	28	8	0,0853†

Valores apresentados em frequência, média, desvio-padrão, mediana e valores extremos

* 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, IR=índice de refluxo, NR=não realizado, DBP=displasia broncopulmonar, d=dias, SG=sonda gástrica, g=gramas, IPM=idade pós-menstrual, sem=semanas

A distribuição dos valores de IR foi semelhante entre os grupos, pelo teste U de Mann-Whitney (p=0,363). A média ± desvio-padrão, mediana do IR e os valores mínimos e máximos para os grupos com e sem DBP, foram respectivamente 19,7 ± 15,6%; 14,5% (0,2 - 60,9%) e 20,6 ± 9,1%; 18,9 % (5,4 - 36,9%). Na Figura 3 são apresentados os *box-plot* dos valores do IR segundo os dois grupos.

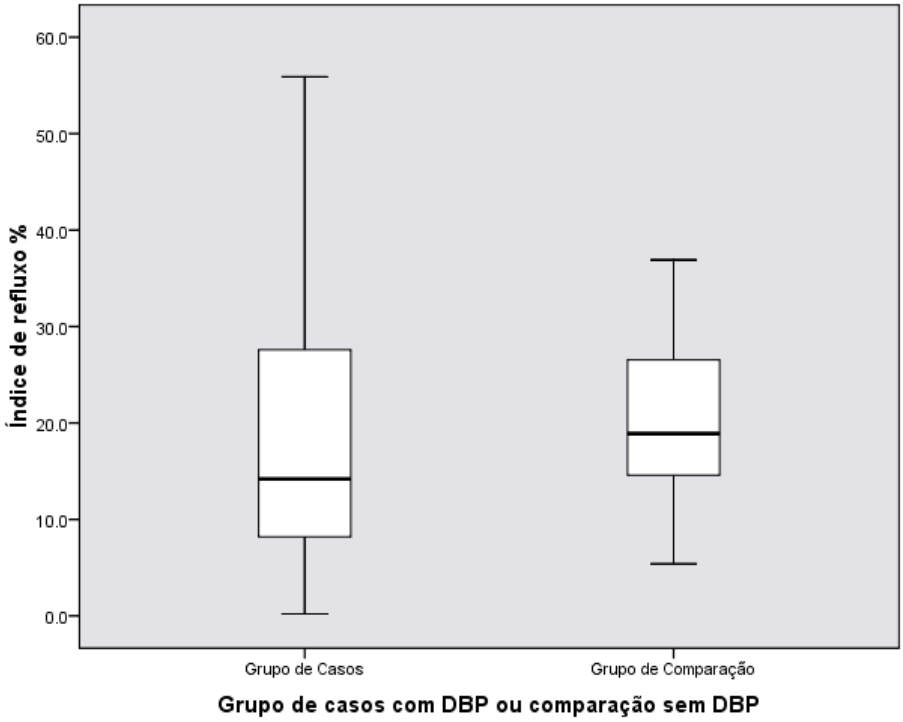


Figura 3- Distribuição dos valores absolutos do IR segundo os grupos com e sem DBP, p=0,363 pelo teste U de Mann-Whitney

Nos 35 sujeitos do grupo de casos 32 (91,4%) apresentaram sintomas/sinais que poderiam ser atribuídos à DRGE (Tabela 4). Destes 32, 11 (34,4%) não tinham alteração no exame (IR <10%) e 21 (65,6%) com exame alterado (IR ≥10%), sendo que destes últimos 21 todos os sujeitos apresentaram mais de um sintoma/sinal. No grupo de comparação, 11 sujeitos (73,33%) apresentaram manifestações clínicas atribuíveis à DRGE e 7 sujeitos (46,67%)

apresentaram duas ou mais manifestações. Os sintomas apresentados pela amostra e suas respectivas diferenças estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4- Distribuição de frequência das manifestações clínicas atribuíveis à DRGE apresentadas pelos sujeitos segundo os grupos com e sem DBP (n=50)

	Casos (n=35)	%	**Comparação (n=15)**	%	**p**
Quedas de saturação de O_2 (n)	26	81,25	5	33,33	0,015*
Apneia (n) †	21	65,63	11	73,33	0,562*
Bradicardia (n)	9	28,13	1	6,67	0,245*
Regurgitação, vômito, intolerância alimentar (n)	10	28,57	5	33,33	0,746*
Atelectasia, irritabilidade, estridor, tosse (n)	7	20,00	1	6,67	0,407*

Valores apresentados em frequência absoluta e porcentagem, n=número de casos, *valor de p correspondente à aplicação do teste de qui-quadrado; Mais de um sintoma por sujeito; †em 4 (26,7%) os sujeitos do grupo de comparação as apneias foram classificadas pelo corpo clínico como primárias

Durante o período de internação, dos 35 sujeitos com DBP, 28 (80%) receberam tratamento clínico (n=20) e/ou cirúrgico (n=8) para DRGE, destes, 14 (40%) sujeitos continuaram o tratamento no seguimento ambulatorial e 1 (2,86%) sujeito tratou apenas após o período de internação. No grupo de comparação, dos 15 sujeitos 3 (20%) foram tratados, e 1 sujeito continuou o tratamento. Após a alta hospitalar, dos 43 sujeitos que tiveram acompanhamento ambulatorial, 19 (44,18%) receberam algum tipo de tratamento, sendo 16 (37,2%) do grupo de DBP e 3 (6,9%) do grupo sem a doença.

Na análise das características dos 35 sujeitos com DBP agrupados segundo a presença do IR ≥10% e IR <10% não se observaram diferenças significativas quanto às principais variáveis (Tabela 5). Em relação à adequação do peso para a IG, o grupo com IR alterado mostrou uma tendência de maior adequação do PN à IG (p=0,059). Diferenças significativas foram detectadas em relação ao PN que foi maior nos sujeitos com IR alterado (p=0,030), à IPM (p=0,034) e à duração de uso de sonda gástrica (p=0,016), ambas menores no grupo com IR alterado em relação ao grupo com IR <10% (Tabela 5).

Tabela 5- Distribuição das variáveis estudadas dos 35 sujeitos com DBP, de acordo com a presença de alteração do IR

	IR ≥10% (n=23)	**IR <10% (n=12)**	**p**
PN (g)	961,7 ± 179,5	790,4 ± 176,1	**0,030***
Mediana	920,0	817,5	
Variação	655,0 - 1325,0	520,0 - 1050,0	
IG (sem.)	27,6 ± 1,9	27,8 ± 2,0	1,000*
Mediana	28,0	27,0	
Variação	24,0 - 31,0	25,0 - 32,0	
Gênero F/ M (n)	11/ 12	6/ 6	0,903†
AIG / PIG (n)	19 / 4	6/ 6	0,059‡
IPM ao exame (sem.)	35,0 ± 2,3	38,25 ± 4,79	**0,034***
Mediana	35,0	36,5	
Variação	31,0 - 38,0	31,0 - 47,0	
Uso de xantinas S/ N (n)	10/ 13	2/ 10	0,149‡
Corticoide S/ N (n)			
pré-natal	13/ 10	7/ 5	0,918†
pós-natal	10/ 13	5/ 7	0,918†

	IR ≥10% (n=23)	IR <10% (n=12)	p
Tempo de uso de SG (d)	53,0 ± 13,1	73,1 ± 29,2	**0,016***
Mediana	52,0	67,0	
Variação	31,0 - 72,0	39,0 - 45,0	
Cateter de O_2 anterior ao exame (d)	5,3 ± 7,6	7,2 ± 8,4	0,247*
Mediana	3,0	5,0	
Variação	1,0 - 37,0	1,0 - 32,0	
Peso ao exame (g)	1687,0 ± 377,2	1895,8 ± 556,1	0,404*
Mediana	1630,0	1795,0	
Variação	1010,0 - 2525,0	1175,0 - 2975,0	
Neurológico alterado à alta S/ N (n)	18/ 5	10/ 2	1,000‡
Duração da internação (d)	95,2 ± 33,8	111,7 ± 51,5	0,434*
Mediana	88,0	101,0	
Variação	38,0 - 174,0	66,0 - 257,0	
Oxigenoterapia domiciliar S/ N (n)	10/ 10	6/ 3	0,417‡

Valores apresentados em frequência, média, desvio-padrão, mediana e valores extremos; *valor de p corresponde à aplicação do teste Mann-Whitney, †valor de p correspondente à aplicação do teste de qui-quadrado, ‡valor de p correspondente à aplicação do teste exato de Fisher, DBP=displasia broncopulmonar, n=número de casos, PN=peso ao nascimento, IPM=idade pós-menstrual, SG=sonda gástrica, AIG/PIG=adequado/pequeno para a idade gestacional, n=número de casos, sem=semanas, g=gramas, F=feminino, M=masculino, S=sim, N=não

O escore de gravidade da doença pulmonar na primeira semana de vida (Wisconsin), e os escores de gravidade clínico e radiológico da DBP não diferiram significativamente entre os grupos de sujeitos com DBP, segundo a presença de alteração do IR (Tabela 6).

Tabela 6- Distribuição dos escores aplicados ao grupo com DBP, de acordo com a presença de alteração do IR

	IR ≥10% (n=23)	**IR <10% (n=12)**	**p**
Escore de Wisconsin	41,4 ± 11,1	47,4 ± 12,4	0,144*
Mediana	39,0	44,0	
Variação	27,0 - 70,0	29,0 - 67,0	
Escore do NICHD L/ M/ G	4/ 17/ 2	1/ 7/ 4	0,201‡
Escore Weinstein	2,5 ± 1,5	2,6 ± 1,4	0,816*
Mediana	2,0	2,5	
Variação	1,0 - 5,0	1,0 - 5,0	

Valores apresentados em frequência, média, desvio-padrão, mediana e valores extremos; *valor de p corresponde à aplicação do teste Mann-Whitney, ‡valor de p correspondente à aplicação do teste exato de Fisher, DBP=displasia broncopulmonar, NICHD=Instituto Nacional de Saúde da Criança e de Desenvolvimento Humano, L=leve, M=moderado, G=grave

No grupo de sujeitos com DBP, o teste de correlação de Spearman mostrou um coeficiente de correlação inverso de -0,415 significativo entre a variável IR e o escore de Wisconsin (p=0,007). Não houve diferença significativa (p=0,429) entre os valores de IR nos três níveis de gravidade do escore clínico de gravidade da doença do NICHD, da mesma forma o IR não diferiu entre os níveis do escore radiológico de Weinstein (p=0,786).

As variáveis referentes à assistência respiratória avaliadas no grupo de casos não apresentaram diferenças significativas, segundo a presença de IR alterado (Tabela 7).

Tabela 7- Distribuição das variáveis de assistência respiratória estudadas dos 35 sujeitos com DBP, de acordo com a presença de alteração do IR

	IR ≥10% (n=23)	**IR <10% (n=12)**	**p**
FiO_2 máxima (%)	94,4 ± 16,7	93,3 ± 15,6	0,878*
Mediana	100,0	100,0	
Variação	30,0 – 100,0	60,0 – 100,0	
Dias de FiO_2 máxima (d)	3,8 ± 5,8	5,8 ± 7,8	0,319*
Mediana	2,0	3,5	
Variação	1,0 - 28,0	1,0 - 29,0	
PIP máxima (cmH_2O)	23,9 ± 5,8	22,7 ± 4,9	0,601*
Mediana	23,0	22,0	
Variação	15,0 - 40,0	16,0 - 30,0	
Dias de PIP máxima (d)	1,6 ± 1,3	1,8 ± 2,0	0,760*
Mediana	1,0	1,0	
Variação	1,0 - 6,0	1,0 - 8,0	
Duração da Oxinenoterapia (d)	38,0 ± 23,4	55,8 ± 40,9	0,327*
Mediana	36,0	44,0	
Variação	5,0 - 77,0	2,0 - 148,0	

Valores apresentados em média, desvio-padrão, mediana e valores extremos; *valor de p corresponde à aplicação do teste Mann-Whitney, DBP=displasia broncopulmonar, n=número de casos, FiO_2=fração inspirada de oxigênio, PIP=pressão inspiratória positiva, cmH_2O=centímetros de água, d=dias

Finalmente, foi realizada para os 50 sujeitos estudados uma análise bivariada segundo a presença de IR ≥10% e IR <10%. As variáveis PN, dias de uso de SG, IPM ao exame e duração da internação apresentaram significância estatística, conforme a Tabela 8.

Tabela 8- Distribuição das variáveis nos sujeitos com e sem DBP de acordo com os valores do IR (n=50)

	IR ≥10% (n=37)	IR <10% (n=13)	p
PN (g)	1025,1 ± 184,4	824,6 ± 208,9	**0,005***
Mediana	1050,0	820,0	
Variação	655,0 - 1450,0	520,0 - 1235,0	
IG (sem.)	28,4 ± 2,0	28,0 ± 2,1	0,447*
Mediana	28,0	27,0	
Variação	24,0 - 32,0	25,0 - 32,0	
Gênero (n)			
F/ M	17/ 20	6/ 7	0,990†
Adequação do peso para a IG (n)			
AIG/ PIG	27/ 10	7/ 6	0,301‡
IPM ao exame (sem)	34,8 ± 2,0	38,0 ± 4,7	**0,017***
Mediana	35,0	36,0	
Variação	31,0 - 38,0	31,0 - 47,0	
Xantinas (n)			
S/ N	15/ 22	2/ 11	0,173‡
Corticoide pré-natal (n)			
S/ N	23/ 14	8/ 5	1,000‡
Corticoide pós-natal (n)			
S/ N	10/ 27	5/ 8	0,493‡
Tempo de uso de SG (d)	46,1 ± 13,8	69,8 ± 30,4	
Mediana	41,0	64,0	**0,003***
Variação	29,0 - 72,0	30,0 - 145,0	
Peso ao exame (g)	1700,4 ± 333,2	1873,1 ± 538,7	0,514*
Mediana	1630,0	1720,0	
Variação	1010,0 - 2525,0	1175,0 – 2975,0	
Exame neurológico alterado à alta (n)			
S/ N	26/ 11	10/ 3	0,734*
Duração da internação (d)	79,3 ± 34,5	106,9 ± 52,3	**0,045***
Mediana	74,0	98,0	
Variação	36,0 - 174,0	49,0 - 257,0	
Sintomas (n)			
S/ N	21/ 16	11/ 2	0,099‡

Valores apresentados em frequência, média, desvio-padrão, mediana e valores extremos *valor de p segundo o teste de Mann-Whitney, †valor de p correspondente ao teste de qui-quadrado, ‡valor de p correspondente ao teste exato de Fisher, n=número de casos, IR=índice de refluxo, PN=peso ao nascimento, DBP=displasia broncopulmonar, d=dias, g=gramas, IPM=idade pós-menstrual, sem=semanas

A regressão logística univariada para a presença de IR alterado mostrou que a variável PN é fator de risco para IR ≥10% e o tempo de uso de SG e a IPM ao exame são fatores de proteção (Tabela 9). Entretanto, na regressão multivariada, ajustada pela IPM, permaneceu o PN como o único preditor independente para IR ≥10%. A cada aumento de 100 gramas no peso ao nascimento a chance para o IR ≥10% aumentou em 76,9%. (Tabela 10)

Tabela 9- Análise por regressão logística univariada para IR ≥10% nos sujeitos com e sem DBP (n=50)

	p-valor	**OR**	**IC 95%**
Peso ao nascimento (g)	**0,0066**	1,006	1,002 - 1,010
Tempo de uso de SG (d)	**0,0067**	0,939	0,898 - 0,983
IPM ao exame (sem)	**0,0134**	0,701	0,529 - 0,929

OR=*odds-ratio*, IC=intervalo de confiança, PN=peso ao nascimento, SG=sonda gástrica, IPM=idade pós-menstrual

Tabela 10- Análise por regressão logística múltipla para a presença de IR ≥10%, ajustada pela IPM (n=50)

	p-valor	**OR**	**IC 95%**
PN (por 100g)	**0,005**	1,769	1,172 - 2,669

IPM=idade pós-menstrual, OR=*odds-ratio*, IC=intervalo de confiança, PN=peso ao nascimento

5- DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a prevalência de IR ≥10% foi elevada e sem diferença significativa entre os grupos com (65,7%) e sem a DBP (93,3%). Mesmo considerando valores de IR >20%, as frequências são similares entre os casos e o grupo de comparação, respectivamente 40% (14 sujeitos) e 46,7% (14 sujeitos). Na análise multivariada o PN foi o único preditor independente para IR ≥10%. No grupo de casos, 91,4% dos RN apresentaram manifestações clínicas atribuíveis à DRGE contra 73,33% no grupo de comparação. Durante a internação, 80% dos sujeitos com DBP receberam tratamento clínico e/ou cirúrgico para DRGE. No grupo de comparação, 20% foram tratados.

Os sujeitos com DBP e o grupo de comparação diferiram em relação ao PN, IG, uso de corticoide pós-natal, tempo de uso de sonda gástrica e duração da internação. Em conformidade com a literatura, o PN e a IG foram menores no grupo com DBP[23], já o tempo de SG, o uso de corticoide pós-natal e a duração da internação[107] foram maiores neste grupo. Estas diferenças são intrínsecas à doença DBP[2,6]. Além disso, houve uma maior ocorrência de indivíduos PIG no grupo de comparação, 40,0% contra 28,5% nos RN com DBP, entretanto sem diferença estatística.

No grupo com IR ≥10%, 70,27% dos sujeitos apresentaram exame neurológico alterado. Enquanto que 76,92% dos RN com IR normal apresentaram esta condição. A despeito da ausência de diferença significativa desta associação, estudos relatam que crianças com anormalidades neurológicas de etiologias variadas, em especial a paralisia cerebral[81], constituem um grupo com maior frequência de desenvolvimento da DRGE, sendo mais persistente e mais grave neste grupo de crianças em função da incoordenação esofágica, da hipotonia do esfíncter esofagiano inferior, bem como do aumento da pressão intra-abdominal pela espasticidade[108]. 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[59].

As estimativas de prevalência da DRGE disponíveis variam de 2,8% das internações de RNPT[30] à 10% do total de RNMBP[31]. Estas estimativas são provenientes de estudos descritivos de séries de casos. Já em RN com DBP são descritas frequências de monitorização prolongada do pH intraesofágico com IR ≥10% de 36,4% em um estudo prospectivo[34], e de 30%[91] e 63%[35] em estudos retrospectivos. Neste último, à semelhança dos resultados deste estudo, a prevalência de IR ≥10% não foi diferente entre RN com DBP (63%) e sem a enfermidade (65%)[35]. Como neste estudo, os grupos não diferiram quanto à presença de manifestações clínicas. Embora, o cálculo do poder do presente estudo para identificar diferenças entre os 2 grupos foi de 56%.

Várias considerações podem ser feitas quanto aos critérios de inclusão do grupo de comparação. Primeiro, deveriam ser prematuros sem ocorrência de sintomas como quedas de saturação e apneia, entretanto, pela faixa de idade gestacional estabelecida, a ausência destas manifestações é exceção dado que a frequência de apneia é inversamente proporcional à idade gestacional. Também, o estabelecimento da idade cronológica mínima em 28 DV, de forma a uniformizar a IPM entre os grupos, dificultou a inclusão de sujeitos sem sintomas, que tiveram alta hospitalar antes do 28° DV. Ainda, 11 sujeitos (60%) do grupo de comparação apresentaram insuficiência respiratória leve (oxigenoterapia com duração máxima de 50 horas), na primeira semana de vida. Assim, conhecendo que a insuficiência respiratória na primeira semana de vida é fator de risco para a DRGE[65] e que mesmo nestes RN, que não evoluem para a DBP, é possível identificar pepsina no aspirado traqueal[85], podemos inferir que o grupo de comparação pode não ter sido o controle ideal. Um estudo com impedância elétrica intraesofágica acoplada ao estudo do pH em 21 RNPT com 32 semanas de IG, descritos como assintomáticos, encontrou uma mediana de IR de 5,59% corroborando esta hipótese[109].

Outras possibilidades podem ser pensadas para justificar os nossos achados. Em primeiro lugar os valores de normalidade da pHmetria não são claramente definidos para o período neonatal[26,50]. A sensibilidade e a

especificidade da pHmetria não estão bem estabelecidas em RN, sendo insensível para episódios de RGE fracamente ácidos ou não-ácidos, de forma que há limitado uso da pHmetria para o diagnóstico da DRGE, fato já conhecido tanto pela presença de falsos negativos e positivos, ou seja sujeitos com manifestações clínicas e IR normal, bem como IR elevado em RN sem sintomas. Yeo et al., 1998, descreveram a ocorrência de RN assintomáticos com IR elevado, bem como exames normais com sujeitos com manifestações clínicas[34].

Por outro lado, o achado de IR elevado em RN normais ou em RN com sintomas que podem ser atribuídos ao RGE podem fazer parte apenas de um fenômeno de maturação[59]. Sabe-se que o controle extrínseco e intrínseco da função do EEI está sob controle no núcleo do trato solitário no tronco cerebral e que, este mesmo núcleo também responde pelo controle do padrão respiratório, assim a prematuridade pode coexistir com elevado IR e maior número de apneias[63], sem qualquer relação causal.

Por sua vez, o valor isolado do IR pode não apresentar significado dado que a presença de sintomas/sinais depende da duração e nível intraesofágico dos episódios de RGE, bem como de respostas quimiolaríngeas exacerbadas que determinem manifestações nocivas, como a apneia[48,56,110].

Excetuando-se a presença de dessaturações, as demais manifestações clínicas apresentadas pela amostra não diferiram entre os grupos e são consideradas inespecíficas, ou seja, comuns a várias condições em RNPT[26,50]. Mas, se considerarmos as informações disponíveis, pelo menos parte destes sintomas (20-30%) pode ter associação com episódios de RGE e estes RN poderiam se beneficiar de medidas terapêuticas[48,60,61].

Encontramos neste estudo, uma alta frequência de tratamento no grupo com DBP, compatível com os resultados do estudo de Malcolm et al., 2008, que relata altas variações de tratamento entre diferentes unidades neonatais americanas (3-90%). Naquele estudo entre os RN que receberam alta após as 42 semanas de IPM, 75% dos tratados eram crianças com DBP[38].

O escore radiológico de Weinstein é um instrumento validado, em um número significativo de 1087 radiografias de 336 pacientes. Baseia-se no padrão radiológico e descrição do grau de anormalidade para a classificação da gravidade da DBP. A pontuação deste instrumento varia de 0 a 6, sendo 0 uma radiografia onde os campos pulmonares têm aparência normal. Entretanto, a ausência de associação com o IR, não ocorreu em razão da sua sensibilidade, uma vez que há associação significativa deste escore com os três níveis do escore clínico de DBP (p=0,022, resultados não apresentados)[111], mas provavelmente pela real ausência de associação entre gravidade da DBP e o IR alterado, conforme a descrição anterior de ausência de associação entre a gravidade do RGE (medido por níveis de IR) e a presença de doença pulmonar crônica[35]. Entretanto, um estudo recente relata associação significativa entre quantidade de pepsina no aspirado traqueal e a evolução para DBP, bem como maiores níveis de pepsina nos casos mais graves de DBP, indicando que o refluxo gastroesofágico com aspiração crônica seja um possível mecanismo fisiopatológico envolvido na gênese da DBP, bem como na sua gravidade[86].

A correlação inversa significativa entre o IR para o grupo de sujeitos com DBP e a gravidade da insuficiência respiratória inicial, representada pelo escore de Wisconsin, pode ser explicada partindo de resultados de estudos que identificaram que durante a assistência ventilatória o aumento da pressão intratorácica diminui o gradiente de pressão tóraco-abdominal reduzindo significativamente o IR[58]. Como estes sujeitos com DBP tinham sido extubados entre 5-7 dias antes do exame supomos que este efeito possa ter se mantido até o momento do exame.

Na análise dos 50 sujeitos segundo o IR, o PN foi maior no grupo com IR ≥10%. Já a IPM, o uso de SG e a duração da internação foram maiores no grupo com IR normal, resultados que podem ser atribuídos ao predomínio neste grupo de RN com DBP (1 RN do grupo de comparação e 12 RN com DBP).

Considerando que casos e grupo de comparação possam ser homogêneos, em relação aos valores do IR, foi feita análise conjunta em busca de fatores de risco. Na regressão logística univariada para a presença de IR ≥10% o maior PN aumentou a chance de IR ≥10% e o tempo de uso de SG e a IPM ao exame foram fatores de proteção. A IPM pode ser considerada como um marcador de maturidade, pois a cada semana de aumento da IPM há redução de 80% da chance do IR ≥10%[66]. A maturação promove melhor padrão motor do tubo digestório, acelera o esvaziamento gástrico e aumenta a motricidade duodenal[48,112,113].

Na regressão multivariada, ajustada pela IPM, o PN permaneceu como o único preditor independente para IR ≥10%, no conjunto dos 50 sujeitos. Sabendo que houve uma tendência de predomínio de AIG no grupo com DBP, e que 68% de toda a amostra foram AIG, tentamos explicar o achado do PN como único preditor independente para RGE pela possível maturação do padrão motor intestinal decorrente de estresse fetal associado à restrição de crescimento intrauterino (RCIU). Até o momento não existe referência a esta hipótese na literatura. Dispomos apenas de relatos de que entre todos os RN que recebem medidas antirrefluxo somente 8,1% são PIG[38]. Um estudo muito recente, utilizando leitões até o 5º DV, identificou que a RCIU leva a uma alteração do comprimento intestinal ao nascimento, durante o período pós-natal imediato e na adaptação intestinal no termo[114], podendo haver como consequência, variações funcionais como na sua motilidade. Os autores demonstraram que a RCIU afeta o desenvolvimento intestinal, não obstante a IG ao parto. O retardo do crescimento descrito em leitões de termo com RCIU persiste durante os primeiros dias da adaptação intestinal à alimentação induzida[114].

O ajuste na regressão logística pela IPM justificou-se pela tentativa de manter a semelhança entre os dois grupos nos fatores conhecidamente associados à proteção ou maior ocorrência de DRGE.

De modo diferente, outro estudo com RNMBP com DBP relatou o tempo de uso de SG como um fator de risco (OR 1,67; IC 1,11 - 2,51) para a DRGE e a maior IPM ao exame como um fator de proteção (OR 0,02; IC <0,001 - 0,38) para a doença[66].

Mezzacappa e Rosa (2008) estudando uma população geral de prematuros (apenas 44,3% com DBP) relataram que o gênero feminino, bem como a presença de apneia, vômitos e regurgitações são variáveis preditoras para o aumento da exposição ácida do esôfago. Após a análise multivariada as variáveis preditoras independentes para IR ≥10% foram a insuficiência respiratória na primeira semana de vida e o uso de corticoide pós-natal; este último como fator de proteção. Entretanto, na análise bivariada, também naquele estudo, observou-se que RN com IR ≥10% apresentavam significativamente maior PN e eram predominantemente AIG, embora sem significado estatístico[65].

Os autores encontraram dificuldades na inclusão de sujeitos do presente estudo, tanto para o grupo de casos quanto para o de comparação, por se tratar de uma população de alto risco, com alta incidência de morbidades, assim como a característica de alta complexidade do CAISM, que atende os casos mais graves e de prematuridade extrema, repercutindo na alta ou transferência precoce dos casos menos complexos. A observação de que 23 sujeitos do grupo de comparação não puderam participar por alta hospitalar anterior à realização do exame, demonstra as dificuldades encontradas para a inclusão destes sujeitos. Por estes motivos o estudo apresentou limitações no tamanho amostral e também nos critérios de inclusão como a IG, que mesmo limitada em 24 a 32 semanas para manter homogeneidade dos dois grupos, ainda assim se mostrou diferente entre eles, sendo maior no grupo de comparação. Além disso, os autores se depararam com um grupo de comparação com alto índice de morbidades, como a presença de disfunções neurológicas, o que poderia contribuir de maneira preponderante ao maior risco para a DRGE[59,84]. Assim como a presença de fatores de risco para a DRGE durante o exame de monitorização do pH, como a utilização de SG[66,115] e de xantinas[116].

Outra limitação que poderia ser apontada é o uso isolado da monitorização do pH, exame que vem sendo substituído pela impedância elétrica esofágica intraluminal no diagnóstico da DRGE por apresentar maior acurácia no diagnóstico de episódios de refluxo não ácidos[61]. Entretanto, recentemente ficou constatado que a impedância não detecta todos os episódios de RGE ácidos em prematuros. Neste aspecto a monitorização do pH tem se mostrado mais sensível[74] de forma que aqueles autores defendem que sejam considerados todos os episódios de RGE ácidos registrados pelo eletrodo de pH, mesmo quando não detectados pela impedância, a fim de sensibilizar o diagnóstico do RGE, bem como revelar a concomitância entre refluxos e sintomas[117]. A impedância ainda necessita ser aprimorada para o diagnóstico de refluxos ácidos, que estão relacionados ao RTEEI[45], e definitiva substituição do uso isolado da monitorização prolongada do pH esofágico distal. Apesar de o método ser altamente promissor para o período neonatal, seu custo é elevado[118], e atualmente distante da realidade dos centros de pesquisa brasileiros. Partindo destes pressupostos e desconhecendo o papel de RGE alcalinos na gênese da DBP acreditamos que a metodologia utilizada neste estudo, bem como os seus resultados possam ser valorizados.

Os achados deste estudo nos permitem concluir que a prevalência de IR elevado não é mais frequente em RN com DBP, podendo não justificar o alto índice de tratamento presente neste serviço e relatado por outros autores[38].

O presente estudo pode subsidiar fisioterapeutas que atuam na área de neonatologia no entendimento da DBP, da DRGE e de sua interação, os sintomas/ sinais apresentados, assim como a abordagem mais adequada nesta população, como o tipo de técnica fisioterapêutica, o posicionamento utilizado, assim como eleição de quais RN se beneficiarão do tratamento.

Como considerações finais, a terapia medicamentosa antirrefluxo consta entre as mais utilizadas em unidades neonatais[119], e estudos recentes sugerem cautela na sua administração[120]. A presença de IR ≥10% pode estar presente em RN assintomáticos ou com apneia da prematuridade, e até que se

definam quais são os RN que merecem tratamento, este precisa ser considerado com cautela nesta população.

Com estas incertezas a respeito da interpretação dos resultados da monitorização do pH esofágico, a proposta de tratamento dos RN com sintomas atribuíveis à DRGE, pode ser a implementação e a manutenção naqueles RN com resposta rápida à terapêutica e a suspensão aos não responsivos. Novos estudos deveriam enfocar mais objetivamente a questão da adequação do peso para a idade gestacional como fator de risco para IR elevado e como um possível marcador de imaturidade da função do tubo digestório.

6- CONCLUSÃO

1- A prevalência do IR ≥10% foi de 65,71% nos RN com DBP e de 93,33% nos sem DBP.

2- A prevalência dos sintomas atribuíveis à DRGE nos sujeitos com DBP foi de 91,4%.

3- Houve correlação inversa entre a variável IR e o escore de Wisconsin.

4- Houve associação dos parâmetros da monitorização prolongada do pH esofágico, nos sujeitos com e sem DBP, com as variáveis: PN, IPM e dias de uso de sonda gástrica. Os dois grupos diferiram significativamente em relação ao PN, à IG, ao tempo de uso de SG e ao uso de corticoide pós-natal. Na regressão multivariada, ajustada pela IPM, permaneceu apenas o PN como fator preditor para IR ≥10%. A cada aumento de 100 gramas no PN a chance para o IR ≥10% aumentou em 76,9%.

5- Nos sujeitos com DBP 74,29% receberam tratamento clínico e/ou cirúrgico para DRGE. No grupo de comparação, 20% dos sujeitos foram tratados.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

2- Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Grupo Colaborativo NEOCOSUR. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J) 2006; 82:15-20.

3- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967, 276(7):357-68.

4- 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; 15:327-31.

5- Barton L, Hodgman JE, Pavlola Z. Causes of death in extremely low birth weight infant. Pediatrics 1999; 103:446-51.

6- Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. J Pediatr (Rio J) 2006; 82:2-3.

7- Jobe AH. The new BPD. NeoReviews 2006; 7(10):c531-44.

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

9- Bancalari E, Gerhadt T. Displasia broncopulmonar. Clin Ped North Am 1986; 1:3-27.

10- Kinsela JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. The Lancet 2006; Health Module, 367:1421-31.

11- Driscoll W, Davis J. Bronchopulmonary dysplasia. eMedicine Specialties [serial online] 2002 Jan [citado 2002 Jun 10]; Volume: [32 telas]. Retirado de: URL: http://www.emedicine.com/ped/topic289.htm.

12- Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003; 8:63-71.

13- Bancalari E, Sosenko IRS. Pathogenesis and prevention of neonatal chronic lung disease: recent developments. Pediatr Pulmonol 1990; 8:109-16.

14- Smets K, Schelfhout V, De Potter CR, Vanhaesebrouck P. Early prediction of chronic lung disease by tracheal aspirate cytology in ventilated newborns. Eur J Pediatr 1999; 158:234-7.

15- Fitzgerald DA, Mesiano G, Brosseau L, Davis GM. Pulmonary outcome in extremely low birth weight infants. Pediatrics 2000; 105:1209-15.

16- Wispe JR, Clark JC, Warner BB, Fajardo D, Hull WE, Holtzman RB, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits expression of pulmonary surfactant protein. J Clin Invest 1990; 86:1954-60.

17- Bancalari E. Epidemilogy and risk factors for the “new” bronchopulmonary dysplasia. NeoReviews 2000; 1(1):e2-5.

18- Rozov T, Brezolin AMB. A síndrome do lactente chiador. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS. Alergia e Imunologia em Pediatria. São Paulo: Editora Sarvier; 1992. Pp.51-69.

19- Jardim JRB, Lopes JM. Músculos respiratórios. In: Matsumoto T, Carvalho WB, HirschHeimer MR. Terapia intensiva pediátrica. 2.ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1997. Pp.235-42.

20- Charafeddine L, D’Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. Pediatrics 1999; 103(4):759-65.

21- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. Am J Obstet Gynecol 2007;196:147.e1-8.

22- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. Pediatrics 2010; 126(3):443-56.

23- Cunha GS, Mezzacappa FFº, 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.

24- RBPN - Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Acesso em 23 de janeiro de 2011. Página 4. Dados não publicados [homepage na internet]. Relatórios anuais: 2009. Disponível em http://www.redeneonatal.fiocruz.br/images/stories/relatorios/rbpn2009.pdf

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

26- Vandenplas Y, Rudolph CD. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:498-547.

27- Dent J, Brun J, Fendrick Am, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44(s2):1S-16.

28- Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneguelli UG, et al. Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: Proposals for assesment, classification, and management. Am J Gastroenterol 2002; 97:241-8.

29- 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. Pp.739-63.

30- Hrabovsky EE, Mullet MD. Gastroesophageal reflux and the premature infant. J Ped Surg 1986; 21:583-7.

31- 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).

32- Carré IJ. The natural history of the thoracic stomach (hiatus hernia) in children. Arch Dis Child 1959; 34:344-53.

33- Novak DA. Refluxo gastresofágico no lactente pré-termo. Clin Perinatol 1996; 23:305-20.

34- 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)

35- 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.

36- 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.

37- 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.

38- Malcolm WF, Gantz M, Martin RJ, Goldstein RF, Goldberg RN, Cotten CM. Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants. Pediatrics 2008; 121:22-7.

39- Boyle JT. Gastroesophageal reflux in pediatric patient. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18:315-37.

40- Diamant NE. Phisiology of esophageal motor function. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18:179-94.

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

42- Omari TI. Lower esophageal sphincter function in the neonate. NeoReviews 2006; 7(1):e13-8.

43- Boix-Ochoa J, Canals J. Maturation of the lower esophagus. J Ped Surg 1976; 11:749-56.

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

45- Omari TI, Barnett CP, Benninga MA. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. Gut 2002; 51:475-9.

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

47- 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:S17-22.

48- Jadcherla SR, Gupta A, Fernandez S, Nelin LD, Castile R, Gest AL, et al. Spatiotemporal characteristics of acid refluxate and relationship to symptoms in premature and term infants with chronic lung disease. Am J Gastroenterol 2008; 103:720-8.

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

50- Grant L, Cochran D. Can pHmonitoring reliably detect gastro-oesophageal reflux in preterm infants? Arch Dis Child Fetal Neonatal 2001; 85:F155-8.

51- Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity: no temporal relationship. Pediatrics 2002; 109:8-11.

52- Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance. Pediatrics 2003; 111:355-9.

53- Tortori MMRL. Análise da monitorização simultânea do pH gástrico e esofágico por 24 horas, como método diagnóstico do refluxo gastroesofágico ácido, em recém-nascidos sob alimentação láctea exclusiva [Tese - Doutorado]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2006.

54- Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. In: Hyman PE, Di Lorenzo C (eds). Pediatric gastrointestinal motility disorders. New York, Academy Professional Information Services; 1994. Pp. 55-88.

55- Snel A, Barnett CP, Cresp TL, Haslam RR, Davidson GP, Malbert CH, et al. Behavior and gastroesophageal reflux in the premature neonate. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000, 30:18-21.

56- Slocum C, Hibbs AM, Martin RJ, Orenstein SR. Infant apnea and gastroesophageal reflux: a critical review and framework for further investigation. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9:219-24.

57- Herbst JJ, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. J Pediatr 1979; 95(5):763-8.

58- Newell SJ, Morgan MEI, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Does mechanical ventilation precipitate gastro-oesophageal reflux during enteral feeding? Arch Dis Child 1989; 64:1352-5.

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

60- Covarglia L, Zama D, Gualdi S, Ferlini M, Aceti A, Faldella G. Gastro-oesophageal reflux increases the number of apnoeas in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2009; 94:F188-92.

61- Magistà AM, Indrio F, Baldassarre M, Bucci N, Menolascina A, Mautone A, et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity. Dig Liver Dis 2007, 39:216-21.

62- Kiatchoosakun P, Dreshaj IA, Abu-Shaweesh JM, Haxhiu MA, Martin RJ. Effects of hypoxia on respiratory neural output and lower esophageal sphincter pressure in piglets. Pediatr Res 2002; 52:50-5.

63- Amin RS. Gastroesophageal reflux and infant apnea. J Pediatr 2000, 137(3):298-300.

64- Kase JS, Pici M, Visintainer P. Risks for common medical conditions experienced by former preterm infants during toddler years. J Perinat Med 2009; 37:103-8.

65- Mezzacappa MAMS, Rosa AC. Clinical predictors of abnormal esophageal pH monitoring in preterm infants. Arq Gastroenterol 2008; 45(3):234-8.

66- Mendes TB, Mezzacappa MAMS, Toro AADC, Ribeiro JD. Risk factors for gastroesophageal reflux disease in very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr (Rio J) 2008; 84(2):154-9.

67- Vandenplas Y. Oesophageal pHmonitoring hardware and software. In: Vandenplas Y. Oesophageal pHmonitoring for gastroesophageal reflux in infants and children. New York: John Wiley & Sons; 1992. Pp. 89-92.

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

69- Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranel S, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Pediatr 1993; 152:704-11.

70- Colleti RB, Christie DL, Orenstein SL. Indications for pediatric esophageal pH monitoring: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21:253-62.

71- 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.

72- 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.

73- Di Fiore JM, Arko M, Churbock K, Hibbs AM, Martin RJ. Technical limitations in detection of gastroesophageal reflux in neonates. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:177-82.

74- Covarglia L, Mariani E, Aceti A, Capretti MG, Ancora G, Faldella G. Combined oesophageal impedance-pH monitoring in preterm newborn: comparison of two options for layout analysis. Neurogastroenterol Motil 2009; 21: e 1027-81.

75- Carré IJ. Pulmonary infections in children with a partial thoracic stomach. Arch Dis Child 1960; 35:481-3.

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

77- Ribeiro JD. Gastroesophageal reflux and respiratory diseases in children. J Ped (Rio J) 2001; 77(2):65-6.

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

79- 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; 157:400-3.

80- Radford PJ, Stillwell PC, Blue B, Hertel G. Aspiration complicating bronchopulmonary dysplasia. Chest 1995; 107:185-8.

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

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

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

84- Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. Curr Probl Pediatr 1991; 21(5):193-241.

85- Farhath S, Aghai ZH, Nakhla T, Saslow J, He Z, Soundar S, et al. Pepsin, a reliable marker of gastric aspiration, is frequently detected in tracheal aspirates from premature ventilated neonates: relationship with feeding and methylxanthine therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43:336-41.

86- Farhath S, He Z, Nakhla T, Saslow J, Soundar S, Camacho J, et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2008; 121(2):253-9.

87- Starosta V, Kitz R, Hartl D, Marcos V, Reinhardt D, Griese M. Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease. Chest 2007; 132(5):1557-64.

88- Simpson H, Hampton F. Gastro-oesophageal reflux and the lung. J British Paediatric Association 1991; 66:277-83.

89- Lew C, Keens T, O'Neal M, Ramos A, Platzker A, Lam D, et al. Gastroesophageal reflux prevents recovery from bronchopulmonary dysplasia. Clin Res 1981; 29:149A.

90- Sindel BD, Maisels MJ, Ballantine TVN. Gastroesophageal reflux to the proximal esophagus in infants with bronchopulmonary dysplasia. Am J Dis Child 1989; 143:1103-6.

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

92- Mezzacappa MAMS, Souza JL, Costa SMM, Pacífico SL, Rosa AC. Diagnóstico da doença pelo refluxo gastroesofágico por pHmetria esofágica em RN com displasia broncopulmonar. In: XVII Congresso Brasileiro de Perinatologia, 2001, Florianópolis/Santa Catarina. Anais do XVII Congresso Brasileiro de Perinatologia. Florianópolis/Brasil; 2001. v3. p.250.

93- Fonseca JS, Martins GA. Curso de Estatística. 5ª edição. São Paulo: Editora Atlas; 1994. 320p.

94- 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.

95- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States National references for fetal growth. Obstetrics & Gynecology 1996; 87(2):163-8.

96- Committee on Fetus and Newborn. Age terminology during the perinatal period. Pediatrics 2004; 114:1362-4.

97- 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 1992; 14(4):467-71.

98- Weinstein MR, Peters ME, Sadek M, Palta M. A new radiographic scoring system for bronchopulmonary dysplasia. Pediatric Pulmonology 1994; 18:284-9.

99- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1723-9.

100- Palta M, Gabbert D, Fryback D, Widjaja I, Peters ME, Farrell P, et al. Development and validation of an index for scoring baseline respiratory disease in the very low birth weight neonate. Pediatrics 1990; 86:714-21.

101- Edwards DK, Hilton SVW, Merritt TA, Hallman M, Mannino F, Boynton BR. Respiratory distress syndrome treated with human surfactant: radiographic findings. Radiology 1985; 157:329-34.

102- Omari TI, Benninga MA, Haslam RR, Barnetl CP, Davidson GP, Dent J. Lower esophageal sphincter position in premature infants can not be correcty estimated with current formulas. J Pediatr 1999; 135:522-5.

103- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Pediatric GE reflux clinical practice guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32(S2):S1-31.

104- Siegel S. Estatística não-paramétrica (para as ciências do comportamento). São Paulo: Editora McGraw-Hill; 1975. 448p.

105- 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.

106- Barbieri D. Monitorização prolongada do pH esofágico em prematuros: um desafio. J Ped (Rio J) 1999; 75:213.

107- 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.

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

109- López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, Macias MC, Silny J, et al. Twenty-for-hour esophageal impedance-pH monitoring in healty preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. Pediatrics 2006; 118(2):e299-308.

110- Gauda EB, McLemore GL, Tolosa J, Marston-Nelson J, Kwak D. Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnoea. Semin Neonatol 2004; 9:181-94.

111- Mendes TB, Alvarez BR, Ribeiro JD, Mezzacappa MAMS. Correlação dos parâmetros máximos da ventilação mecânica e gravidade clínica e radiológica em recém-nascidos com displasia broncopulmonar. In: XVI Simpósio Internacional de Ventilação Mecânica, 2010, São Paulo/SP/Brasil.

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

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

114- D'Inca R, Guen CG, Che L, Sangild PT, Le Huërou-Luron I. Feeding-Induced Gut Adaptation in Term Newborn Pigs. Neonatology 2011; 99:208-16.

115- 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; 141:277-9.

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

117- Francavilla R, Magistà AM, Bucci N, Villirillo A, Boscarelli G, Mappa L, et al. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:1-7.

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

119- Golski CA, Rome ES, Martin RJ, Frank SH, Worley S, Sun Z, et al. Pediatric specialists' beliefs about gastroesophageal reflux disease in premature infants. Pediatrics 2010; 125:96-104.

120- Di Fiore J, Arko M, Herynk B, Martin R, Hibbs AM. Characterization of cardiorespiratory events following gastroesophageal reflux in preterm infants. J Perinatol 2010; 30(10):683-7.

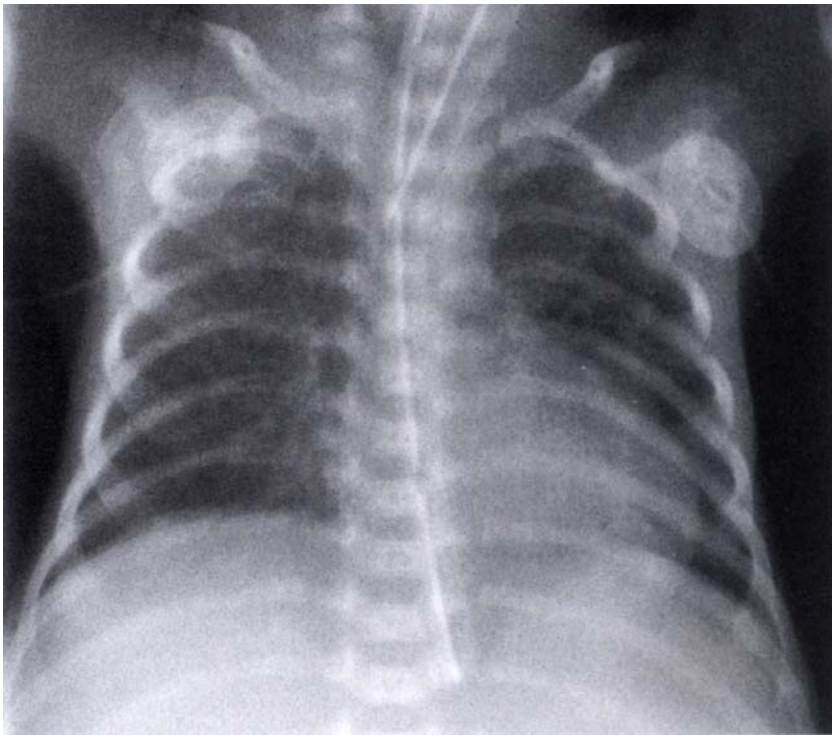
8- ANEXOS

Escore de Weinstein et al. (1994) para a classificação da gravidade da displasia broncopulmonar

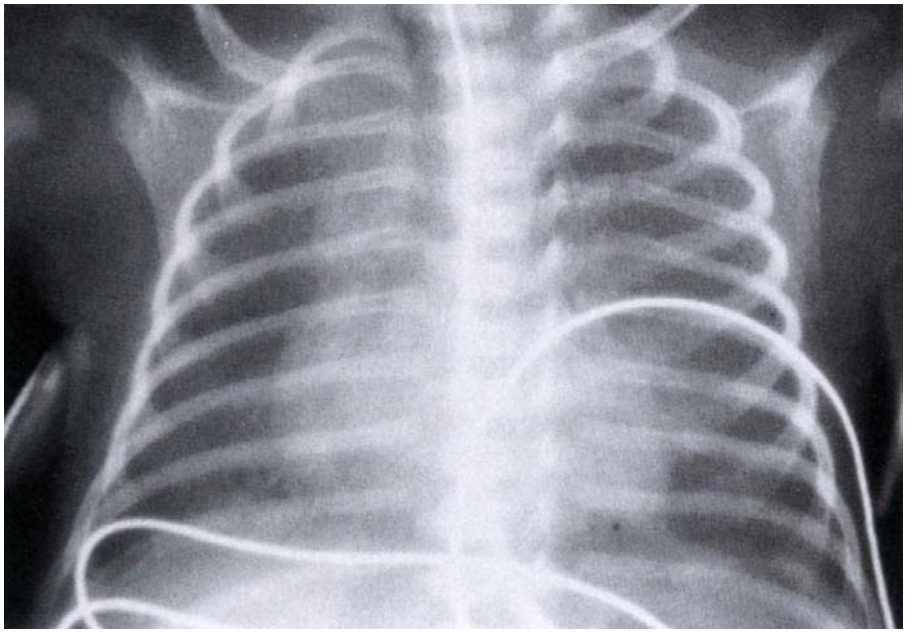
Grau	Características
0	Radiografia normal.
1	Opacidade leve, não muito bem definida, dando aparência nublada ao pulmão.
2	Opacidades retículo-lineares definidas, primariamente localizadas centralmente.
3	Opacidades retículo-lineares grosseiras, que podem estender-se para a periferia pulmonar e podem estar coalescentes na parte central do pulmão.
4	Cistos muito pequenos, mas bem definidos.
5	Áreas opacas e cistos de aproximadamente igual volume. Os cistos são maiores que os da classificação 4.
6	Áreas de cisto maior do que as áreas de opacidade. O pulmão tem uma aparência bolhosa.

As figuras com as respectivas pontuações são apresentadas a seguir:

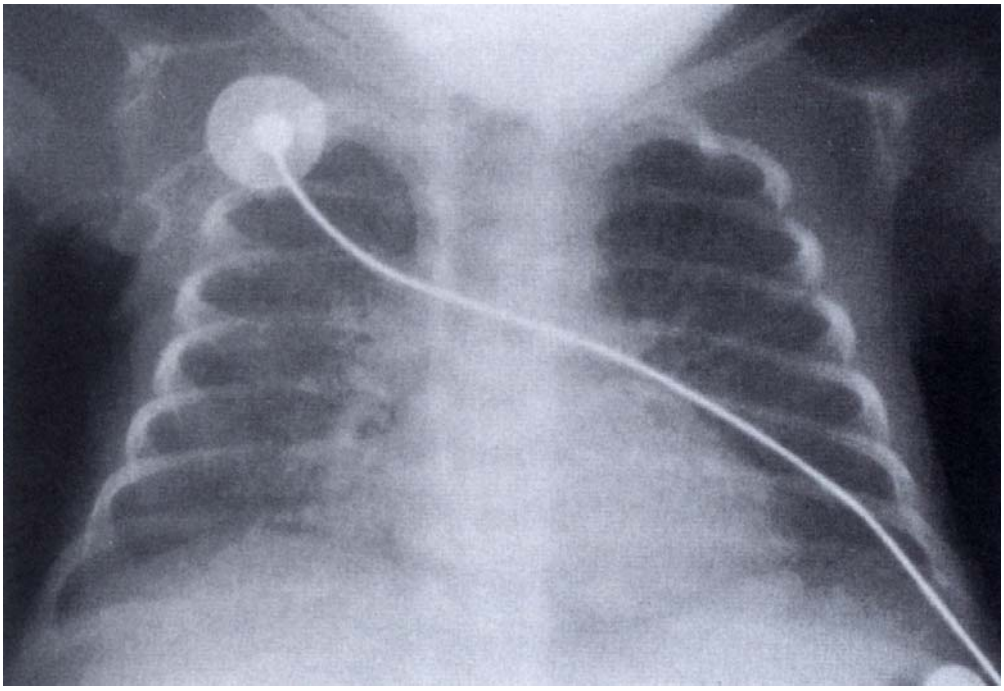
Grau 1



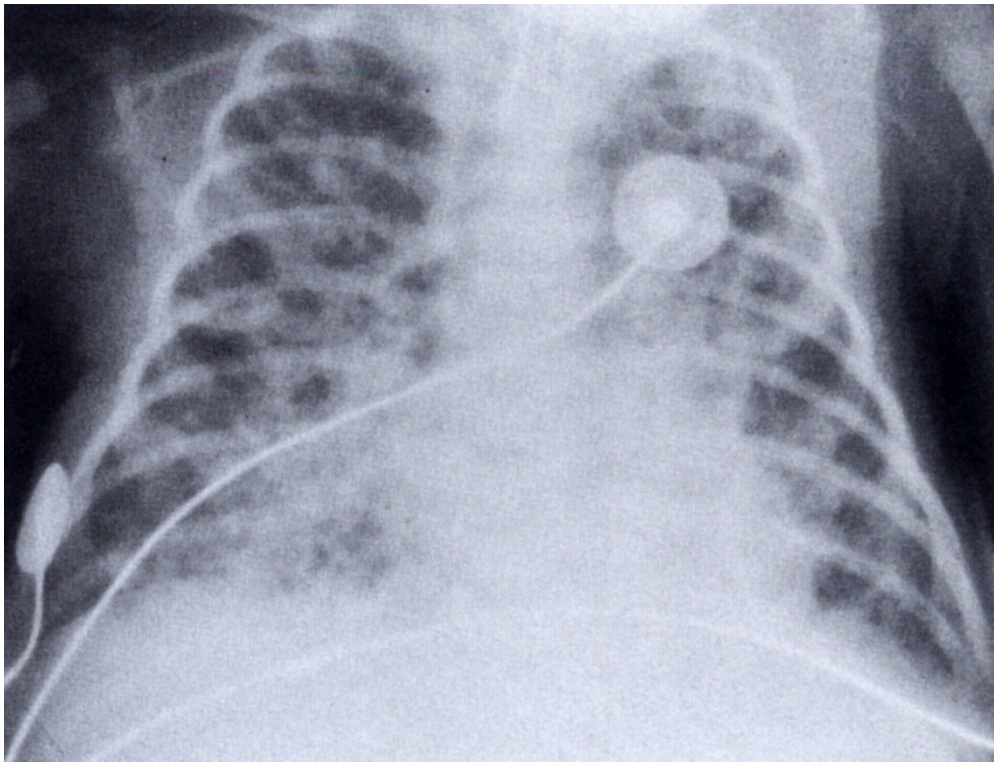
Grau 2



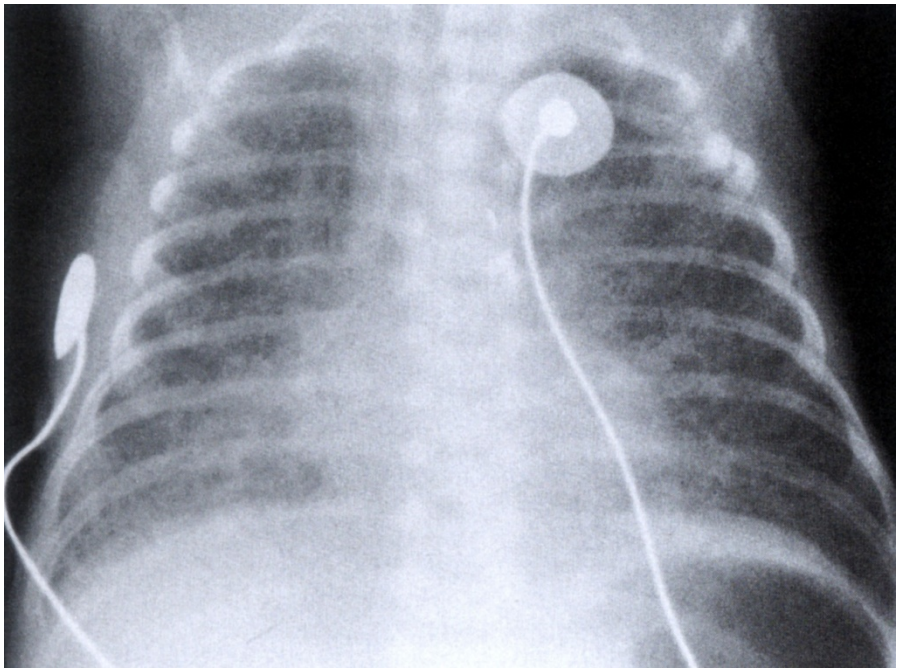
Grau 3



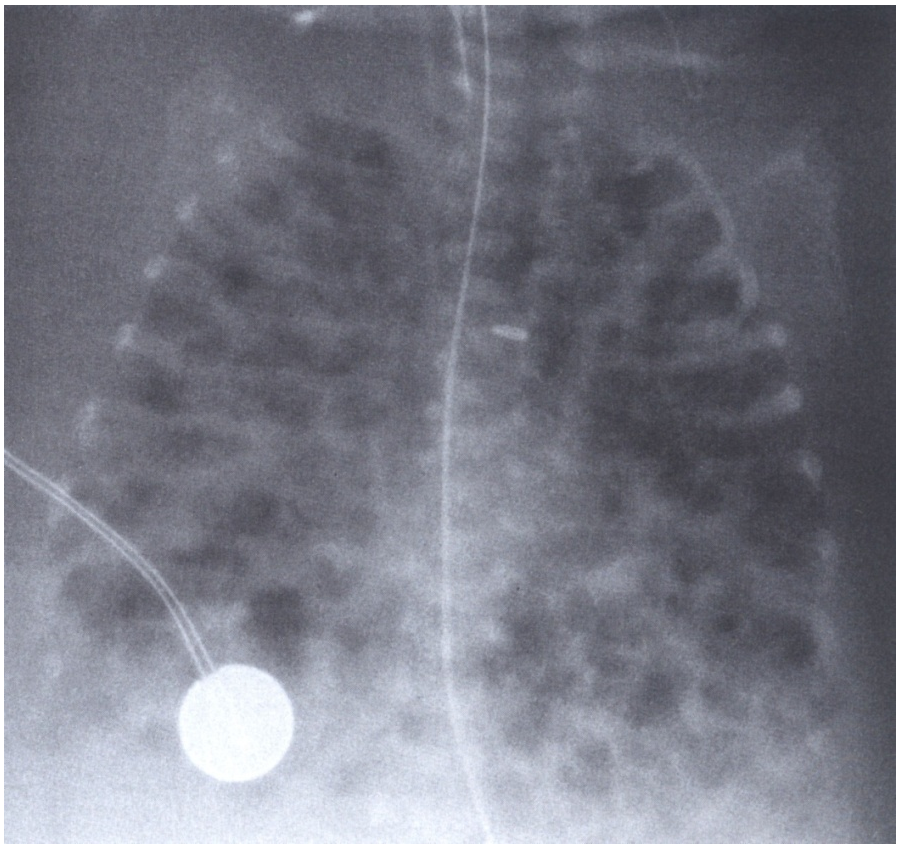
Grau 4



Grau 5



Grau 6



Escore do Instituto Nacional de Saúde da Criança e de Desenvolvimento Humano (NICHD) para a classificação da gravidade clínica da DBP - Jobe e Bancalari (2001)

Idade gestacional	<32 semanas	≥32 semanas
Tempo apontado na avaliação	36ª semana de idade pós-menstrual ou alta, o que ocorrer primeiro.	>28 dias mas <56 dias de idade pós-natal ou alta ou o que ocorrer primeiro.
	Tratamento com oxigênio >21% pelo menos 28 dias ou mais.	Tratamento com oxigênio >21% pelo menos 28 dias ou mais.
Leve	Respiração em ar ambiente na 36ª semana de idade pós-menstrual ou alta, o que ocorrer primeiro.	Respiração em ar ambiente no 56º dia de idade pós-natal ou alta, o que ocorrer primeiro.
Moderada	Necessidade de <30% de oxigênio na 36ª semana de idade pós-menstrual ou alta, o que ocorrer primeiro.	Necessidade de<30% de oxigênio no 56º dia de idade pós-natal ou alta, o que ocorrer primeiro.
Grave	Necessidade de ≥30% de oxigênio e/ou pressão positiva (VPP ou CPAP nasal) na 36ª semana de idade pós-menstrual ou alta, o que ocorrer primeiro.	Necessidade de ≥30% de oxigênio e/ou pressão positiva (VPP ou CPAP nasal) no 56º dia de idade pós-natal ou alta, o que ocorrer primeiro.

VPP=ventilação por pressão positiva; CPAP=*continous pressure airway positive*

Escore de Wisconsin (1990) para a classificação da gravidade da doença pulmonar inicial

Componente	Valor utilizado	Escala de gravidade
PIP (cm H_2O)	Sem ventilação	0
	Somente CPAP	10
	10	16,7
	12,5	23,2
	15	31,0
	17,5	39,8
	20	50,7
	25	68,0
	30	83,0
	35	90,7
	40	95,4
	45	98,1
	≥ 50	100,0
FiO_2	0,21	0
	0,25	2,7
	0,30	6,5
	0,40	18,7
	0,50	42,2
	0,60	59,0
	0,70	75,3
	0,80	90,8
	0,85	93,3
	0,90	96,2
	0,95	98,6
	1,00	100
PaO_2(mmHg)*	≤45 (79)	+5,3
	59 (88)	0
	79 (94)	0
	80 (95)	-0,6
	85 (96)	-1,6

Componente	Valor utilizado	Escala de gravidade
PN (g)	500	100
	700	63
	900	21,7
	$\geq$ 1100	0
Apgar de 5º minuto	0	100
	1	76,2
	2	67,8
	3	36,6
	4	31,0
	5	22,8
	6	2,0
	7	0
Escore RX (Edwards et al., 1985)	0	0
	1	13,7
	2	36,2
	3	52,7
	4	71,7
	5	100,0

Fonte: Palta et al., 1990

***Valores de SaO_2**

Cálculo do Índice (S)

S=0,97 (**LF**) + 0,33 (**OS**) - 0,0031 (**LF**) (**OS**)

LF=Função pulmonar, calculada:

LF=(0,60 **PIP** + 0,40 **FiO_2**) + **PaO_2**

OS=Outros componentes, calculados:

OS=0,06 **PN** + 0,08 **Apgar** + 0,48 **escore radiológico** + 0,09

PN + 0,14 **H** + 0,15 **PIE.**

PN=pneumotórax

H=hemorragia pulmonar

PIE=enfisema intersticial

Escore radiológico de Edwards et al. (1985)

Escore	Granulações	Broncogramas aéreos	Silhuetas cardíaca e diafragmática	Aeração
1	Leves/fracas, requerendo observação minuciosa para identificar	Nada além da região central	Definidas	Normal
2	Facilmente vistas	Leves nas bases	Definidas	Normal
3	Proeminentes; áreas pulmonares claras e escuras aproximadamente iguais	Evidentes	Ligeiramente indistintas	Normal a ligeiramente diminuída
4	Marcadas/manchadas, pulmões substancialmente mais claros que escuros	Marcados	Indistintas	Diminuída
5	Pulmões essencialmente opacos	Definidos e nítidos ou ausentes	Indiscerníveis	Impossível avaliar

9- APÊNDICES

Ficha para coleta dos dados

RN de_____ HC_____

✂.....

Dados do RN:

Data de nascimento___/___/___ Data de alta ___/___/___ Sexo: ( ) F ( ) M

PN: ( ) ( ) ( ) g IG: New Ballard ( ) ( ) Capurro ( ) ( )

Distúrbio respiratório neonatal: ( ) Sim Qual:_____ ( ) Não

Oxigenoterapia: ( ) Sim ( ) Não FiO_2 Máx.: ( ) ( ) Tempo de uso: ( ) ( ) ( )

Indicação: _____ Tempo total: ( ) ( ) ( )

Forma de administração de O_2: _____

Uso de CPAP: ( ) Sim ( ) Não CPAP Máx. _____Tempo de uso: ( ) ( ) ( )

Indicação: _____Tempo total: ( ) ( ) ( )

VM: ( ) Sim ( ) Não

Indicação: _____

PEEP Máx.: ( ) ( ) cmH_2O Tempo de uso: ( ) ( ) ( )

PIP Máx.: ( ) ( ) cmH_2O Tempo de uso: ( ) ( ) ( )

FR Máx.: ( ) ( ) cpm Tempo de uso: ( ) ( ) ( )

Tempo total de VM: ( ) ( ) ( ) d

Escore de Weinstein et al.: ( )

Dados da monitorização do pH:

Número da pHmetria ( ) ( ) ( )

Data do exame___/___/___

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

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

Volume da dieta: ( ) ( ) ( ) ml/kg

Elevação do decúbito: ( ) Sim ( ) Não

Uso de Cafeína (xantinas): ( ) Sim ( ) Não

Uso de corticosteroides: ( ) Sim ( ) Não

Uso de sonda orogástrica: ( ) Sim ( ) Não

Uso de cateter de O_2: ( ) Sim ( ) Não

Sinais e sintomas sugestivos de DRGE:

( ) Apneia	( ) bradicardia
( ) dessaturação	( ) regurgitação
( ) vômitos	( ) pneumonias de repetição
( ) atelectasias de repetição	( ) estridor
( ) piora súbita do quadro pulmonar	( ) laringite
( ) hiperextensão de pescoço	( ) cianose
( ) tosse	( ) irritabilidade
( ) crise de sibilância	Outros: _____

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

Calibração da sonda: Solução 7,01_____

1,07_____

Estimativa de Omari: ( ) ( ) cm

Ponto de viragem: ( ) ( ) cm

Intercorrências durante o exame: ( ) Sim ( ) Não Qual: _____

Duração da internação: ( ) ( ) ( ) d

Tratamento prescrito pela equipe médica: ( ) Sim ( ) Não Clínico ( )

Cirúrgico ( )

Clinico-cirúrgico ( )

Ficha para coleta dos dados - Grupo controle

RN de_____Gem: ( )___HC_____

✂.....

Dados do RN:

Data de nascimento___/___/___ Sexo: ( ) F ( ) M

PN: ( ) ( ) ( ) ( ) g IG: Eco Precoce ( ) ( ) s Amenorreia ( ) ( ) s

Apgar 5ºmin: ( ) ( ) New Ballard ( ) ( ) s Capurro ( ) ( ) s

Distúrbio respiratório neonatal: ( ) Sim Qual:_____ ( ) Não

Assistência respiratória:

VM: ( ) Sim ( ) Não Tempo total de VM: ( ) ( ) ( ) d

PEEP Máx.: ( ) ( ) cmH_2O Tempo de uso: ( ) ( ) ( ) d

PIP Máx.: ( ) ( ) cmH_2O Tempo de uso: ( ) ( ) ( ) d

FR Máx.: ( ) ( ) cpm Tempo de uso: ( ) ( ) ( ) d

FiO_2 Máx.: ( ) ( ) % Tempo de uso: ( ) ( ) ( ) d

CPAP: ( ) Sim ( ) Não CPAP Máx. _____cmH_2O Tempo de uso: ( ) ( ) ( ) d

Tempo total: ( ) ( ) ( ) d

Oxigenoterapia: ( ) Sim ( ) Não FiO_2 Máx.:( ) ( ) ( ) Tempo de uso:( ) ( ) ( ) d

Tempo total: ( ) ( ) ( ) d

Dia da extubação: ___/___/___

Dados da monitorização do pH:

Número da pHmetria ( ) ( ) ( )

Data do exame___/___/___

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

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

Volume da dieta: ( ) ( ) ( ) ml/kg/dia

Elevação do decúbito: ( ) Sim ( ) Não

Uso de Cafeína (xantinas): ( ) Sim ( ) Não Total de dias ( ) ( )

Uso de corticosteroides - pós-natal: ( ) Sim ( ) Não Total de dias ( ) ( )

- pré-natal: ( ) Sim ( ) Não

Uso de sonda orogástrica: ( ) Sim ( ) Não

Uso de assistência respiratória: ( ) Cateter ( ) Capuz ( ) CPAP

Sinais e sintomas sugestivos de DRGE:

( ) Apneia	( ) bradicardia
( ) dessaturação	( ) regurgitação
( ) vômitos	( ) pneumonias de repetição
( ) atelectasias de repetição	( ) estridor
( ) piora súbita do quadro pulmonar	( ) laringite
( ) hiperextensão de pescoço	( ) cianose
( ) tosse	( ) irritabilidade
( ) crise de sibilância	Outros: _____

Dados do exame:

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

Calibração da sonda: Solução 7,0_____

Sonda ___ Solução 1,0_____

Estimativa de Omari: _____cm Média aritmética: _____cm

Ponto de viragem: _____cm Fixação da sonda: _____cm

Intercorrências durante o exame: ( )Sim( ) Não

Qual: _____

Dados da internação:

Duração da internação: ( ) ( ) ( ) d O_2 domiciliar: ( ) Sim ( ) Não

Tratamento prescrito pela equipe médica: ( ) Sim ( ) Não

Clínico ( ) Cirúrgico ( ) Clinico-cirúrgico ( )

Exame neurológico alterado:

_____

_____

_____

_____

COMISSÃO PESQUISA

Campinas, 12 de agosto de 2003

O protocolo de pesquisa **"ESTUDO DA PREVALÊNCIA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO PATOLÓGICO, EM RECÉM-NASCIDOS MENORES DE 1500 GRAMAS COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR NA UNIDADE NEONATAL DO CENTRO DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DA MULHER"** da pesquisadora Thaís de Barros Mendes foi *aprovado* pela Comissão de Pesquisa do DTG/FCM/UNICAMP e encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa-FCM-UNICAMP.

Atenciosamente,

p/ **Profa. Dra. Lúcia Helena Costa Paiva**
Presidente da Comissão de Pesquisa
Departamento de Tocoginecologia - DTG/FCM/UNICAMP

Comissão de Pesquisa-FCM-DTG-UNICAMP
Rua Alexander Flemming, 101 - Cidade Universitária Zeferino Vaz – Campinas/SP
Fones: (019) 3788-9402/3788-9403

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
cep@fcm.unicamp.br

CEP, 16/09/03
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 375/2003

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
INSTITUIÇÃO: UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 25/08/2003
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 16/09/04

II - OBJETIVOS

Determinar a prevalência de alterações dos parâmetros da monitorização prolongada do pH esofágico nos RNMBP com DBP, internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, do CAISM e estabelecer a associação entre a gravidade clínica e radiológica da DBP com as alterações da monitorização do pH esofágico.

III - SUMÁRIO

A DBP é uma doença pulmonar crônica, que desenvolve-se em recém-nascidos de baixo peso, tratados com oxigênio e ventilação com pressão positiva. Para tal avaliação será realizado um estudo clínico de coorte transversal com componente analítico, em uma população amostral de 44 casos em dois anos, critérios de inclusão e exclusão descritos detalhadamente nas páginas 8 a 10 do projeto. Será utilizada a medida de valores do pH esofágico como método de detecção para alteração do pH esofágico nos RN considerando o índice de refluxo maior que 10%. Os exames serão realizados com 28 a 15 dias de vida e os resultados obtidos serão analisados e comparados estatisticamente.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de um estudo extremamente interessante, principalmente pela pouca literatura sobre o assunto. O trabalho encontra-se muito bem descrito, com bibliografia pertinente e seguindo rigorosamente os padrões do projero científico.Termo de Consentimento Livre e Esclarecido escrito de forma compreensível e clara. Trabalho de acordo com as Resoluções 196/96 e 251/97.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso, atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o 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

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 16 de setembro de 2003.

Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

MONITORIZAÇÃO PROLONGADA DO pH ESOFÁFICO EM RECÉM-NASCIDOS COM MENOS DE 1500 GRAMAS COM E SEM DISPLASIA BRONCOPULMONAR: prevalência e fatores associados para resultados anormais do índice de refluxo

Responsável pela pesquisa: Thaís de Barros Mendes

RN de: _____HC:_____

A displasia broncopulmonar é a doença crônica no pulmão mais frequente em recém-nascidos prematuros com peso de nascimento menor que 1500g. A doença pelo refluxo gastroesofágico (DRGE), é considerada comum nessas crianças, e tem sido considerada como uma doença que pode aumentar a gravidade das doenças respiratórias.

O objetivo desta pesquisa é verificar a relação entre valores alterados do exame de pHmetria e displasia broncopulmonar, desta forma possibilitando alternativas de tratamento que possam beneficiar outros recém-nascidos com a doença.

O seu filho será submetido a um exame chamado de pHmetria que é usado para detectar os valores do pH do esôfago. O exame é realizado pela introdução de uma sonda, pelo nariz, muito semelhante à sonda gástrica que seu filho usa (ou já usou). Essa sonda será mantida no esôfago (tubo que liga a boca ao estômago), e através dela os valores dos refluxos serão gravados em um equipamento especial.

O referido exame não oferece riscos, é geralmente bem tolerado pelo RN e é praticamente indolor. O seu filho poderá sentir, apenas, um pequeno incômodo à passagem da sonda. Algumas crianças apresentam um aumento no

número de vômitos. Se isto ocorrer a quantidade da dieta, será diminuída durante o exame. Se acontecerem complicações como apneias muito importantes (pausas muito demoradas na respiração) o exame será suspenso.

Colheremos os dados por meio da revisão da pasta do bebê e da pHmetria. Este procedimento não irá interferir no tratamento indicado pela equipe médica, sem mudança de conduta em função do presente estudo, exceto naquelas crianças que estiverem recebendo cafeína. Nessa situação o medicamento poderá ser suspenso se não trouxer prejuízo ao tratamento. Entretanto, isso não vai acarretar nenhum prejuízo ao bebê. Tão logo o exame termine a cafeína será reintroduzida.

As informações serão mantidas em sigilo, garantindo a privacidade da criança. A qualquer tempo o Sr (a) poderá suspender esta autorização, o que não incorrerá em nenhum prejuízo no tratamento que seu filho venha necessitar.

Se a equipe médica necessitar, o resultado do exame será fornecido.

Estamos à disposição para esclarecer qualquer dúvida a respeito dessas ou outras informações necessárias.

Eu,_____
portador (a) do RG _____, e responsável legal pelo menor, residente à rua _____ n _____, bairro _____cidade _____, CEP _____, fone (___) _____ concordo com as colocações acima e aceito colaborar com esta pesquisa.

_____ _____

Thaís de Barros Mendes Responsável pelo paciente

Em casos de reclamações ligar:

Comissão de Ética e Pesquisa: (0**19) 3521-8936

Pesquisadora: (0**19) 9751-2444

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o grupo controle

MONITORIZAÇÃO PROLONGADA DO pH ESOFÁFICO EM RECÉM-NASCIDOS COM MENOS DE 1500 GRAMAS COM E SEM DISPLASIA BRONCOPULMONAR: prevalência e fatores associados para resultados anormais do índice de refluxo

Responsável pela pesquisa: Thaís de Barros Mendes

RN de: _____HC:_____

A displasia broncopulmonar é a doença crônica no pulmão mais frequente em recém-nascidos prematuros com peso de nascimento menor que 1500g. A doença pelo refluxo gastroesofágico (DRGE), é considerada comum nessas crianças, e tem sido considerada como uma doença que pode aumentar a gravidade das doenças respiratórias.

O objetivo desta pesquisa é verificar a relação entre valores alterados do exame de pHmetria em bebês com e sem displasia broncopulmonar. Apesar do(a) seu(a) filho(a) não ter esta doença, a sua participação possibilitará alternativas de tratamento que possam beneficiar os recém-nascidos com a doença.

O seu(a) filho(a) será submetido a um exame chamado de pHmetria que é usado para detectar os valores do pH do esôfago. O exame é realizado pela introdução de uma sonda, pelo nariz, muito semelhante à sonda gástrica que seu(a) filho(a) usa (ou já usou). Essa sonda será mantida no esôfago (tubo que liga a boca ao estômago), e através dela os valores dos refluxos serão gravados em um equipamento especial.

O referido exame não oferece riscos, é geralmente bem tolerado pelo RN e é indolor. O seu filho poderá sentir, apenas, um pequeno incômodo à passagem da sonda. Algumas crianças apresentam um aumento no número de

vômitos. Se isto ocorrer a quantidade da dieta, será diminuída durante o exame. Se acontecerem complicações como apneias muito importantes (pausas muito demoradas na respiração) o exame será suspenso.

Colheremos os dados por meio da revisão da pasta do bebê e da pHmetria. Este procedimento não irá interferir no tratamento indicado pela equipe médica, sem mudança de conduta em função do presente estudo.

As informações serão mantidas em sigilo, garantindo a privacidade da criança. A qualquer tempo o Sr (a) poderá suspender esta autorização, o que não incorrerá em nenhum prejuízo no tratamento que seu filho venha necessitar.

Se a equipe médica necessitar, o resultado do exame será fornecido.

Estamos à disposição para esclarecer qualquer dúvida a respeito dessas ou outras informações necessárias.

Eu,_____
portador (a) do RG _____, e responsável legal pelo menor, residente à rua _____ n _____, bairro _____ cidade _____, CEP _____, fone (___) _____ concordo com as colocações acima e aceito colaborar com esta pesquisa.

_____ _____

Thaís de Barros Mendes | Responsável pelo paciente

Em casos de reclamações ligar:

Comissão de Ética e Pesquisa: (0**19) 3521-8936

Pesquisadora: (0**19) 9751-2444

Valores individuais de algumas variáveis estudadas

Sujeito	Grupo	Gênero	Peso ao Nascer (g)	Idade Gestacional (sem)	AIG/PIG
1	1	F	1200	29	AIG
2	1	F	1320	31	AIG
3	1	M	965	30	PIG
4	1	M	1145	27	AIG
5	1	F	875	27	AIG
6	1	F	820	32	PIG
7	1	M	1135	27	AIG
8	1	F	655	24	AIG
9	1	F	835	27	AIG
10	1	M	815	29	PIG
11	1	F	950	25	AIG
12	1	M	810	25	PIG
13	1	M	520	30	AIG
14	1	F	1125	28	AIG
15	1	F	745	26	AIG
16	1	F	815	27	AIG
17	1	F	565	27	PIG
18	1	M	725	26	AIG
19	1	M	1325	31	AIG
20	1	F	760	25	AIG
21	1	F	585	27	PIG
22	1	M	1040	28	AIG
23	1	M	920	26	AIG
24	1	F	1050	27	AIG
25	1	M	875	26	AIG
26	1	M	980	28	AIG
27	1	F	925	29	PIG
28	1	M	985	29	AIG
29	1	M	865	28	AIG
30	1	F	685	26	PIG
31	1	M	915	28	AIG
32	1	M	950	28	AIG
33	1	M	1050	27	AIG
34	1	M	820	28	PIG
35	1	F	855	30	PIG
36	2	M	1055	30	PIG
37	2	F	1205	32	PIG
38	2	F	1070	32	PIG
39	2	M	1055	27	AIG
40	2	M	1175	30	AIG
41	2	F	1160	28	AIG
42	2	F	1125	31	PIG
43	2	F	990	29	AIG
44	2	M	1450	29	AIG
45	2	M	1145	28	AIG
46	2	M	1315	30	AIG
47	2	F	1055	28	AIG
48	2	M	840	30	PIG
49	2	M	1235	31	AIG
50	2	M	1170	31	PIG

Distribuição de variáveis referentes aos parâmetros da monitorização do pH esofágico nos sujeitos com e sem DBP (n=50)

	Casos (n=35)	**Comparação (n=15)**	**p**
Número de refluxos (N)	130,26 ± 72,53	190,00 ± 99,93	0,038*
Mediana	132,00	175,00	
Variação	2,00 - 296,00	30,00 - 445,00	
Número episódios >5min (N)	10,06 ± 8,83	9,87 ± 4,45	0,427*
Mediana	8,00	10,00	
Variação	0,00 - 30,00	3,00 - 17,00	
Episódio de refluxo mais longo (min)	37,43 ± 38,56	36,73 ± 23,07	0,335*
Mediana	25,00	35,00	
Variação	2,00 - 156,00	12,00 - 87,00	
Tempo pH abaixo de 4 (min)	280,94 ± 218,26	301,07 ± 128,78	0,279*
Mediana	209,00	277,00	
Variação	31,00 - 877,00	73 - 506	

Valores apresentados em média ± desvio-padrão, mediana e valores extremos; *valor de p corresponde à aplicação do teste Mann-Whitney, RN=recém-nascidos, DBP=displasia broncopulmonar, n=número de casos, N=número de episódios, min=minutos

Valores individuais das variáveis referentes à monitorização do pH esofágico

Paciente	Grupo	Número episódios	Episódios >5 minutos	Episódio mais longo (minuto)	Tempo total de pH abaixo 4 (minuto)	Índice de Refluxo (%)
1	1	164	22	40	-	27,6
2	1	223	15	34	374	26,0
3	1	193	10	32	277	19,2
4	1	190	21	47	443	30,7
5	1	192	6	17	200	13,9
6	1	29	3	7	48	3,3
7	1	132	7	13	168	11,7
8	1	296	9	19	334	23,2
9	1	60	2	55	124	8,6
10	1	44	0	3	31	2,1
11	1	118	1	7	96	6,7
12	1	117	8	103	389	33,4
13	1	29	3	10	49	4,2
14	1	120	26	141	877	60,9
15	1	101	8	17	176	12,2
16	1	147	18	78	524	36,6
17	1	29	1	25	56	3,9
18	1	60	4	30	124	9,5
19	1	105	8	25	181	12,7
20	1	268	20	65	557	39,1
21	1	156	0	5	118	8,2
22	1	199	16	18	347	24,2
23	1	112	9	27	209	14,5
24	1	187	24	48	425	29,6
25	1	188	2	8	173	12,0
26	1	156	29	66	563	39,2
27	1	156	11	26	235	16,7
28	1	53	1	8	65	4,5
29	1	141	30	109	800	55,9
30	1	98	4	8	136	9,4
31	1	139	9	32	219	15,2
32	1	33	4	11	68	5,3
33	1	2	1	2	-	0,2
34	1	240	5	18	283	21,6
35	1	82	15	156	602	48,7
36	2	175	9	37	287	20,8
37	2	78	7	32	-	12,1
38	2	162	3	15	188	13,1
39	2	136	10	35	267	18,9
40	2	189	9	19	232	16,1
41	2	152	10	44	235	16,3
42	2	170	14	37	306	21,2
43	2	194	11	78	381	26,5
44	2	191	6	17	250	17,7
45	2	188	17	87	480	33,4
46	2	150	4	12	155	10,8
47	2	235	15	61	506	36,9
48	2	355	11	17	472	32,8
49	2	30	5	18	73	5,4
50	2	445	17	42	383	26,6