AVALIAÇÃO DE NOVAS TERAPÊUTICAS POR VIA INALATÓRIA NA PREVENÇÃO DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Maria Hercília Ferreira Guimarães Pereira Areias

Porto — 1992

AVALIAÇÃO DE NOVAS TERAPÊUTICAS POR VIA INALATÓRIA NA PREVENÇÃO DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Maria Hercília Ferreira Guimarães Pereira Areias

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor
apresentada à Faculdade de Medicina do Porto

Porto — 1992

Artº 48º, § 3º — «A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação»
(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto, 29 de Janeiro de 1931, Decreto nº 1937)

Ao Jorge

À Cristina e à Isabel

Aos meus Pais

A quem me ensinou na vida e na profissão

e

Aos Professores

Doutor Norberto Teixeira Santos

Doutor Michel Dehan

Doutora Claude Gaultier

Ao abrigo do Art. 8º do Decreto-Lei nº 388/70, os resultados parcelares deste trabalho foram apresentados em reuniões científicas e alguns estão publicados, ou em vias de publicação, em revistas internacionais [76,77,125,126,127,128, 129,130,206,207], sendo alguns destes dados utilizados nesta dissertação.

Este trabalho foi realizado com apoio financeiro da Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica (JNICT) e do Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale (INSERM).

Abreviaturas mais utilizadas

BD	Broncodilatadores
bpm	batimentos por minuto
Crs	Distensibilidade* *(compliance)* do sistema respiratório *(Compliance of the respiratory system)*
DAMM	Diâmetro aerodinâmico de massa média
DBP	Displasia broncopulmonar
DMH	Doença das membranas hialinas
EFR	Exploração funcional respiratória
FC	Frequência cardíaca
FiO_2	Fracção em oxigénio do ar inspirado *(Fraction of the inspired oxygen)*
LPV	Leucomalácia periventricular
$PaCO_2$	Pressão parcial arterial em dióxido de carbono
PaO_2	Pressão parcial arterial em oxigénio
PEP	Pressão expiratória positiva
PImax	Pressão inspiratória máxima
PMVA	Pressão média das vias aéreas
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido de pré-termo
Rrs	Resistência do sistema respiratório total *(Resistance of the respiratory system)*
SDR	Síndromo de dificuldade respiratória
SE	Surfactante exógeno
$StcO_2$	Saturação transcutânea em oxigénio
UCIN	Unidade de cuidados intensivos neonatais
VM	Ventilação mecânica

* O termo distensibilidade será utilizado neste texto com o mesmo significado da palavra inglesa *compliance* e em sua substituição, uma vez que, traduzindo esta o aumento de volume correspondente ao aumento de 1 unidade na pressão (volume/pressão), parece-nos ser a designação mais adequada em português.

Palavras prévias

Desde o início do internato da especialidade de Pediatria, em 1982, senti particular interesse pelos doentes da área de Neonatologia, subespecialidade à qual me dedico em exclusivo desde 1987.

O recente desenvolvimento científico-tecnológico, sobretudo na área de cuidados intensivos neonatais, permite uma correcta interpretação das situações clínicas e, deste modo, com base científica, tratar as diversas patologias do recém-nascido, qualquer que seja o seu peso e idade gestacional.

Poder ajudar estes pequeninos seres humanos, frágeis e indefesos, constituiu para mim motivo de especial interesse pela Neonatologia e muito particularmente pelos problemas respiratórios destes doentes.

A doença das membranas hialinas (DMH) e a displasia broncopulmonar (DBP) continuam a ocupar o primeiro lugar entre as causas de mortalidade e morbilidade neonatais, não existindo, actualmente, tratamento eficaz para a DBP[124].

Como Neonatologista, estes factos preocuparam-me e despertaram em mim o interesse pela investigação nesta área, motivo pelo qual realizei estágios no Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatales e no Laboratoire de Physiologie do Hospital Antoine Béclère, Clamart, França. Esta opção deveu-se ao facto destes serviços se dedicarem particularmente ao estudo funcional respiratório dos RN, pois que neles se integrava um grupo de estudo que realizava trabalhos de investigação sob a orientação da Professora Claude Gaultier e do Professor Michel Dehan, autoridades mundiais, respectivamente em fisiologia e fisiopatologia respiratória do RN, e em reanimação neonatal. Integrada também neste grupo, tive oportunidade de levar a cabo o estudo presente, esperando com ele poder contribuir, de algum modo, para a melhoria da qualidade de vida destes doentes.

Este estudo resultou de inúmeras influências sedimentadas durante o meu período de formação, pelo que, tudo que ele possa conter de válido, traduzirá o feliz facto de ter trabalhado com pessoas de elevado nível intelectual que me marcaram profundamente com o seu exemplo, o seu saber e a sua amizade, permitindo-me assim levá-lo a cabo.

É meu dever recordar, neste momento, o contributo que para a minha formação tiveram os meus professores, desde o ensino primário ao universitário na Faculdade de Medicina do Porto, onde me formei e a que me honro de pertencer.

Ao Senhor Professor Doutor Norberto Teixeira Santos dirijo o meu maior agradecimento, certa de não dispôr de palavras suficientes para exprimir a minha mais profunda gratidão.

Jamais esquecerei a disponibilidade que sempre demonstrou, a atenção com que científica e humanamente orientou o meu trabalho, a sensatez e o rigor com que me aconselhou, a amizade com que me honra, o que penhoradamente agradeço.

Ao Senhor Professor Doutor Michel Dehan, homem de extraordinária envergadura moral e profissional, de quem tudo o que possa escrever não ilustra nem de perto o quanto lhe devo por todo o apoio que me deu. Nele encontrei sempre um amigo que depositou confiança na minha capacidade, que me orientou com competência, calor e paciência e me incutiu força para prosseguir este trabalho. Aqui lhe presto a minha homenagem.

À Senhora Professora Doutora Claude Gaultier devo, além do mais, os princípios orientadores deste trabalho, permitindo-me disfrutar do seu elevado espírito crítico assente num conhecimento exaustivo da fisiologia respiratória do recém-nascido, bem como a antevisão perspicaz (em 1986) da importância da utilização dos broncodilatadores no síndromo de dificuldade respiratória do recém-nascido.

Para o Senhor Professor Doutor Jean-Claude Gabilan que tão cordialmente me recebeu no seu serviço, vai a minha profunda admiração pelos elevados dotes científicos e humanos, e os meus sinceros agradecimentos pelo encorajamento amigo que me dispensou.

Ao Dr. André Denjean a quem, pelos conhecimentos científicos, espírito agudo de reflexão e grande disponibilidade, devo muitos e bons conselhos e críticas inteligentes sobre vários capítulos desta dissertação. Aqui lhe afirmo o meu reconhecido agradecimento.

Ao Dr. Thierry Debillon, pela colaboração preciosa que me dispensou na realização das explorações funcionais respiratórias dos recém-nascidos. O meu sincero agradecimento.

A todos os colegas da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, em especial às Dras. Nelma Gonçalves, Agostinha Souto, Beatriz Guedes, Maria José Centeno e Dr. Ramos Alves, e restante Serviço de Pediatria do Hospital de S.João (Director: Professor Doutor Norberto Teixeira Santos), em particular à Dra. Rosa Maria Tsou, bem como a todos os docentes da disciplina de Clínica Pediátrica e Pediatria Social da Faculdade de Medicina do Porto, o meu sincero agradecimento pela ajuda e trabalho extra que realizaram ao substituir-me nas actividades hospitalar e docente.

A todo o pessoal do Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatales (Director: Professor Doutor Jean-Claude Gabilan) e do Laboratoire de Physiologie (Directora: Professora Doutora Claude Gaultier) do Hospital Antoine Béclère, Clamart, França, a minha mais profunda gratidão por toda a colaboração prestada na realização deste trabalho.

Para os Professores Doutores Joaquim de Carvalho Maia e Henrique de Barros e para o Dr. André Denjean vai a minha sincera gratidão pela prestimosa colaboração no tratamento estatístico deste trabalho .

Ao Dr. Armando Saraiva agradeço a ajuda na revisão cuidadosa do texto.

Para os doentes incluídos nos protocolos deste estudo e seus pais, e que assim contribuíram para a sua concretização, vai também o meu agradecimento, na esperança de que eles próprios e outros recém-nascidos dele venham a beneficiar.

ÍNDICE

Abreviaturas XI
Palavras prévias XIII

I - INTRODUÇÃO 1

II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 5

1. Problemas actuais da displasia broncopulmonar 7
2. Terapêuticas actuais na prevenção da displasia broncopulmonar 9
2.1. Surfactantes exógenos 9
2.1.1. *Exosurf®* 10
2.1.2. Ensaios terapêuticos com surfactantes exógenos 11
2.1.3. Factores que podem influenciar o tratamento com surfactantes exógenos 14
2.2. Broncodilatadores 15
2.2.1. Metilxantinas 16
2.2.2. Antagonistas muscarínicos 16
2.2.3. Simpaticomiméticos selectivos β2 16
2.3. Corticosteróides 17
2.3.1. Ensaios terapêuticos com corticosteróides 18
2.3.2. Corticoterapia por via inalatória 19
3. Aerossolterapia no recém-nascido 20
3.1. Cinética dos aerossóis 20
3.2. Métodos de administração dos aerossóis 22
3.2.1. Nebulização clássica 22
3.2.2. Aerossóis de dose calibrada 23
3.2.3. Aerossóis de dose calibrada e câmaras de inalação 23
3.2.4. Administração de aerossóis a recém-nascidos em ventilação mecânica 24
3.3.5. Efeitos secundários dos aerossóis 25
4. Técnicas de medida da mecânica respiratória no recém-nascido 26
4.1 Técnica do balão esofágico 28
4.2. Técnica da oclusão das vias aéreas 29
4.2.1. Método das oclusões múltiplas 30
4.2.2. Método da respiração única (*single breath method*) 31
4.3. Outras técnicas de cálculo de Rrs e Crs 33
4.4. Valores de Crs e de Rrs no recém-nascido 33

III - MATERIAL E MÉTODOS 35

1. População 37
2. Métodos 37
2.1. Determinação da mecânica do sistema respiratório 39

2.2. Determinação da variabilidade da mecânica respiratória pela técnica da respiração única - estudo nº 1 40
2.3. Administração do surfactante exógeno - estudo nº 2 40
2.4. Administração do aerossol de salbutamol - estudo nº 3 41
2.5. Administração dos aerossóis de salbutamol e de beclometasona - estudo nº 4 41
2.6. Avaliação funcional respiratória 44
2.7. Avaliação clínica 45
2.8. Expressão dos resultados e métodos estatísticos 47

IV - RESULTADOS 49

1. Variabilidade da mecânica respiratória passiva, avaliada pela técnica da respiração única - estudo nº 1 51
1.1. Caracterização da população (subamostra nº 1) 51
1.2. Avaliação da mecânica respiratória 52
2. Efeito de um surfactante exógeno artificial (*Exosurf*®) em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 2 52
2.1. Caracterização da população (subamostra nº 2) 52
2.2. Avaliação da mecânica respiratória 56
2.3. Avaliação clínica 56
3. Efeito broncodilatador do salbutamol, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 3 59
3.1. Caracterização da população (subamostra nº 3) 59
3.2. Avaliação da mecânica respiratória 60
4. Efeito da associação salbutamol/beclometasona, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 4 65
4.1. Caracterização da população (subamostra nº 4) 65
4.2. Avaliação da mecânica respiratória 67
4.2.1. Resultados da 1ª EFR - no início do estudo 67
4.2.2. Resultados da 2ª EFR - ao 8º dia do estudo 71
4.3. Avaliação clínica 74

V - DISCUSSÃO 77

1. Importância e actualidade do tema 79
2. Limitações do estudo 80
3. Variabilidade da mecânica respiratória passiva, avaliada pela técnica da respiração única - estudo nº 1 81
4. Efeito de um surfactante exógeno artificial (*Exosurf*®) em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 2 82
4.1. Modificações da mecânica respiratória 82
4.2. Avaliação clínica 86

5. Efeito broncodilatador do salbutamol, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 3 88

5.1. Administração do aerossol de salbutamol 88

5.2. Critério de eficácia do broncodilatador 92

5.3. Modificações da mecânica respiratória 93

6. Efeito da associação salbutamol/beclometasona, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 4 95

6.1. A associação broncodilatador/corticosteróide 95

6.2. Avaliação da mecânica respiratória 101

6.2.1. Modificações da mecânica respiratória no início do estudo - 1ª EFR 101

6.2.2. Modificações da mecânica respiratória ao 8º dia do estudo - 2ª EFR 104

6.3. Avaliação clínica 105

VI - CONCLUSÕES 109

CONCLUSIONS 114

CONCLUSIONS 116

VII - RESUMO 119

SUMMARY 126

RESUMÉ 131

VIII - BIBLIOGRAFIA 137

IX - ANEXOS 157

I - Introdução

Os progressos conjuntos da Obstetrícia e da Neonatologia têm permitido intervir em recém-nascidos (RN) de idades gestacionais cada vez mais jovens, recuando já os Anglo-Saxões até às 23 semanas, consideradas como limite de viabilidade[321]. Em Portugal, tal como em França, aceita-se como limite a idade gestacional de 25 - 26 semanas[254].

Em relação a estes factos podem formular-se algumas questões:

- Será que todos os esforços realizados na reanimação neonatal são justificáveis?
- Será que vale a pena continuar a reanimar os recém-nascidos de pré-termo (RNPT), tendo em consideração não só a diminuição da mortalidade neonatal, mas também a qualidade de vida destas crianças ?

Apesar de se verificar uma correlação entre a existência de sequelas e a idade gestacional[318], um estudo recente realizado em França, englobando 53 430 nascimentos, mostrou que a diminuição da mortalidade nos RNPT com idade gestacional inferior a 33 semanas não se faz em detrimento da qualidade de vida destes doentes, sendo, no entanto, a taxa de sequelas duas vezes e meia mais elevada nos RNPT com idade gestacional inferior a 31 semanas do que nos de 31-32 semanas[74].

Actualmente, os Neonatologistas conjugam esforços, procurando os meios terapêuticos progressivamente mais adequados, na tentativa de melhorar a qualidade de vida destas crianças.

A patologia respiratória, nomeadamente a doença das membranas hialinas (DMH) e a displasia broncopulmonar (DBP), ocupa o primeiro lugar entre as causas de mortalidade e morbilidade neonatais.

Apesar dos numerosos trabalhos científicos recentes permitirem conhecer melhor os mecanismos fisiopatológicos, tanto da DMH como da DBP, não existe actualmente tratamento preventivo nem curativo da DBP.

A DBP é uma patologia respiratória crónica grave, complexa e multifactorial, em parte consequência dos progressos da reanimação neonatal, com uma mortalidade elevada (23 a 40% conforme as séries) e de prognóstico incerto[95,263,334].

Os surfactantes exógenos[310], broncodilatadores[207,258,322] e corticosteróides, administrados por via inalatória[121,243], constituem, actualmente, uma perspectiva terapêutica para os RN com patologia pulmonar em ventilação mecânica.

A eficácia dos surfactantes exógenos (SE) na DMH tem sido avaliada recentemente em estudos multicêntricos internacionais[58,188,189,245,310].

Os broncodilatadores (BD) em nebulização têm dado provas da sua eficácia em lactentes com DBP[35,36] e a administração de corticosteróides por via inalatória[121,243], associada ou não a BD, constituirá, provavelmente, uma óptima alternativa à corticoterapia endovenosa ou oral nestes doentes[30].

Apesar do desenvolvimento recente de técnicas de EFR não invasivas[181,238], os estudos funcionais respiratórios no RN, para avaliação de terapêuticas administradas por via inalatória, são escassos, como se pode compreender, devido às limitações clínicas inerentes aos RN hospitalizados em UCIN, bem como aos problemas técnicos e limitações económicas.

O estudo funcional respiratório é, contudo, fundamental, permitindo avaliar com base científica o efeito na mecânica respiratória das terapêuticas instituídas[104].

O objectivo deste trabalho foi o de estudar os efeitos de um surfactante exógeno artificial (*Exosurf*®), do salbutamol e da associação salbutamol/beclometasona, administrados por via inalatória, na mecânica respiratória e na evolução clínica de recém-nascidos de pré-termo, com síndromo de dificuldade respiratória, em ventilação mecânica.

Foi igualmente nosso objectivo validar a técnica da respiração única, método utilizado no estudo funcional respiratório dos RN estudados.

II - Revisão Bibliográfica

1. Problemas actuais da displasia broncopulmonar

A doença das membranas hialinas (DMH)[92] é, ainda hoje, uma causa importante de mortalidade e morbilidade no recém-nascido de pré-termo (RNPT), apesar da melhoria verificada, nos últimos anos, nos cuidados intensivos neonatais[10,71,73,284].

Os cuidados pré-natais com monitorização fetal[323], administração de medicamentos para prolongar as gestações de pré-termo[174], realização de testes de maturidade pulmonar[323] e corticoterapia materna para acelerar a maturação pulmonar do feto[61,174,291,305], têm contribuído, entre outros[59], para a diminuição da incidência de DMH.

A ventilação mecânica (VM)[10,284], bem como a utilização recente de surfactantes exógenos no tratamento desta patologia neonatal, têm, do mesmo modo, contribuído para diminuir a morbilidade e a mortalidade por DMH nos RNPT[309,310]. No entanto, quer os SDR imediatos (essencialmente a DMH), quer os secundários (DBP) continuam a ocupar um lugar de relevo entre as causas de morbilidade e mortalidade neonatais.

A DMH surge em cerca de 1% dos RN e, nos E.U.A., é responsável por cerca de 1 óbito por 1000 nados-vivos[10,153,310].

Em França, anualmente, a DMH surge em cerca de 5000 RNPT, dependendo a sua incidência essencialmente da idade gestacional. Ocorre em cerca de 80% dos RN com menos de 28 semanas de idade gestacional, em 60% dos de 28 a 30 semanas, em 25% dos nascidos às 31-32 semanas e é inferior a 10% às 33-35 semanas, a 5% às 36-37 semanas e a 1% após as 37 semanas, evoluindo em grande percentagem para DBP[71,232].

Na maternidade do Hospital de S. João, com cerca de 3000 partos anualmente, a taxa de prematuridade é da ordem dos 5%[131] e a incidência de SDR, nos recém-nascidos de idade gestacional inferior a 37 semanas, é de 30,5% (estatística do Serviço de Pediatria, 1991).

Na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) do Serviço de Pediatria, a mortalidade dos doentes com DMH é de 24% (estatística do Serviço de Pediatria, 1991). No entanto, devido a não haver possibilidade de confirmar bioquimicamente a DMH, provavelmente nestes síndromos de dificuldade respiratória estarão incluídas outras entidades clínicas.

A evolução para DBP é, também entre nós, uma preocupação crescente. Na

UCIN do Serviço de Pediatria, cerca de 35% dos doentes mantidos em ventilação mecânica após a 1ª semana de vida, têm o diagnóstico de DMH e poderão beneficiar do tratamento por via inalatória que nos propusemos estudar, uma vez que são RN com risco de desenvolvimento de DBP.

A DBP é uma patologia respiratória crónica que surge como complicação das técnicas de reanimação neonatal. Foi descrita por Northway *et al.*[231] em 1967, em crianças nascidas prematuramente e que no período neonatal tinham sido ventiladas com pressão positiva intermitente e oxigenoterapia intensa (FiO_2 >0,8).

Vinte e cinco anos após a descrição de Northway a DBP tornou-se um dos maiores problemas da medicina neonatal, devido ao aumento regular e progressivo do número de RNPT.

Actualmente, a definição de DBP geralmente aceite do ponto de vista clínico é a de Bancalari[15] - «*necessidade de ventilação mecânica com pressão positiva na 1ª semana de vida, associada a evidência de doença respiratória crónica aos 28 dias de vida e a alteração dos gases do sangue com $PaCO_2$ superior a 45 mmHg ou necessidade de oxigenoterapia para manter a PaO_2 superior a 60 mmHg igualmente aos 28 dias de vida*». Esta definição não inclui os RNPT falecidos antes dos 28 dias de vida, para cujo diagnóstico é fundamental o exame anátomo-patológico[6,90,196,292].

Sabe-se hoje que a DBP pode surgir também sem doença respiratória inicial. Assim, foi proposta a denominação de Doença Respiratória Crónica (*Chronic Lung Disease* pelos autores ingleses e *Insuffisance Respiratoire Prolongée* pelos autores franceses), definida simplesmente como a persistência de oxigenodependência aos 28 dias de vida[12].

O aumento da sobrevida de RN de muito baixo peso contribui para um maior número de doentes com DBP[140].

O risco de doença pulmonar crónica é inversamente proporcional à idade gestacional do RN, decresce exponencialmente com esta e é directamente proporcional à gravidade da doença pulmonar, à necessidade de oxigenoterapia e à importância da ventilação mecânica, podendo surgir, contudo, nos RN de termo e com doença pulmonar benigna[140,333].

Para idades gestacionais inferiores a 28 semanas a DBP surge em 67% dos casos. Às 28-29 semanas a evolução para DBP é de 37%, às 30 semanas, de 22%, às 31-32 semanas, de 9%, às 33-34 semanas, de 3%, e a partir das 35 semanas é inferior a 1%[333].

A DBP ocupa uma grande parte das camas de reanimação pediátrica[335], com prognóstico reservado do ponto de vista funcional respiratório[8,13,111,118,135,202,208,230,263,297,

[326,332,334], cardiovascular[18,24,38,117,332], neurológico[42,134,203,263,267,332] e nutricional[173,325,327]. Este último aspecto é considerado de extrema importância, visto condicionar o agravamento da doença respiratória[16,97,105].

O refluxo gastresofágico observado nos doentes com DBP pode também ser responsável pela deterioração da função pulmonar[239,276], bem como as infecções respiratórias, causa frequente de hospitalização nos primeiros anos de vida[122,332].

Todos os aspectos referidos, associados ao facto de se observar nestes doentes uma maior incidência de morte súbita[2,103,114], constituem motivo mais que suficiente para procurar meios de prevenir esta doença pulmonar crónica.

O conhecimento da fisiopatologia da DBP[1,16,148,155,255,316,335], que nós próprios abordámos recentemente[123], reveste-se de um carácter extremamente importante, pois permite dar uma nova orientação às estratégias terapêuticas[29,278], que até há pouco tempo estavam limitadas a medidas de suporte vital.

Com base na fisiopatologia da DBP, muitos estudos têm sido realizados para avaliar a eficácia de diversas terapêuticas, nomeadamente diuréticos[4,88,158,236,260], antioxidantes[16,152,257,278], vitamina A[271,272,278], broncodilatadores[35,36,39,67,76,77,125,157,158,159,165,171,172,218,258,285,322], corticosteróides[11,16,20,53,64,75,107,113,121,137,161,195,229,243,278,328,329] e surfactantes exógenos[9,26,32,43,54,55,58,60,69,82,83,84,86,99,100,112,116,142,146,149,153,162,163,175,177,183,186,188,189,192,205,215,245,253,281,282,301,302,308,309,310,312,313] na prevenção desta patologia respiratória crónica[29,68,124,212], para a qual não existe actualmente tratamento eficaz.

2. Terapêuticas actuais na prevenção da displasia broncopulmonar

Referir-nos-emos mais detalhadamente aos surfactantes exógenos, broncodilatadores e corticosteróides, uma vez que a estes grupos pertencem os três medicamentos avaliados neste estudo.

2.1. Surfactantes exógenos

O surfactante tem sido nas últimas décadas, motivo importante de investigação científica em Neonatologia. A sua história remonta a 1929 e foi publicada recentemente por Van Golde *et al.*[304].

A importância funcional do surfactante pulmonar nos problemas respiratórios do RN está actualmente bem definida, considerando-se que o seu défice constitui o factor determinante na etiologia da DMH[92].

Propõem-se duas orientações na tentativa de solucionar este défice de surfac-

tante[310]. A primeira consiste em procurar aumentar a síntese de surfactante endógeno antes do nascimento, o que se tem conseguido com a administração de corticosteróides à grávida[61,174,305]. A segunda baseia-se no fornecimento de produtos tensioactivos substitutos do surfactante endógeno, os SE, contanto que as suas características biofísicas e bioquímicas sejam, tanto quanto possível, semelhantes às do surfactante endógeno e que possam tratar e/ou prevenir a DMH[72,310].

A composição e mecanismos de acção do surfactante, bem como os vários tipos de surfactantes exógenos, suas características e diferenças, fazem parte de um trabalho de revisão recente de Walti *et al.*[310] e para ele se chama a atenção.

As primeiras tentativas de tratamento dos RNPT com DMH iniciaram-se nos anos 60 com a administração de difosfatidilcolina pura. Revelaram-se, contudo, ineficazes[310], pondo em dúvida, nessa altura, o défice de surfactante como causa da DMH. Esse facto diminuiu o entusiasmo da investigação neste campo.

Em 1980, Fujiwara *et al.*[99] administraram SE de origem bovina a 10 RNPT com DMH grave e verificaram uma melhoria clínica, avaliada pela melhoria da oxigenação e pela diminuição da necessidade de ventilação mecânica.

Vários estudos não controlados seguiram-se a esta publicação[310], dando lugar, nos fins dos anos 80 e na década de 90, a estudos controlados e multicêntricos, envolvendo os vários SE disponíveis[32,54,58,100,146,149,163,177,186,188,189,205,245,282,309,310].

2.1.1. *Exosurf®*

Dado que no nosso trabalho estudámos os efeitos do *Exosurf®*, um surfactante exógeno (SE) artificial, julgamos de interesse, dar uma panorâmica dos resultados dos diversos ensaios clínicos com este SE, bem como com os SE em geral.

Os surfactantes exógenos artificiais são constituídos por misturas de componentes sintéticos, que podem ou não fazer parte do surfactante natural. Representam uma solução para obter um produto desprovido de proteínas, por isso não imunogénico, e estéril. São mais simples de se obter e de menor custo do que os SE naturais, pelo que se tornam facilmente disponíveis para uso clínico[310].

O *Exosurf®* (palmitato de colfosceril) é um surfactante totalmente artificial isento de proteínas, desenvolvido por John Clements na Califórnia em 1982, e manufacturado pelo laboratório *Wellcome*[51].

É composto por 85% de dipalmitoilfosfatidilcolina, o principal componente lipídico do surfactante natural, 9% de hexadecanol e 6% de tiloxapol.

A dipalmitoilfosfatidilcolina reduz a tensão superficial mas é ineficaz no SDR,

devido às reduzidas capacidades de dispersão e adsorção que nos SE naturais são facilitadas pelas proteínas específicas do surfactante.

O hexadecanol é um álcool que assegura uma rápida e boa adsorção da dipalmitoilfosfatidilcolina na interface ar-líquido em expansão. Actua como substituto das proteínas do surfactante natural.

O tiloxapol é um estabilizador deste complexo, que acelera a dispersão do surfactante, reduzindo o tempo necessário para diminuir a tensão superficial.

O *Exosurf®* é apresentado sob a forma de pó liofilizado e cada 10 ml contém: dipalmitoilfosfatidilcolina - 108 mg, hexadecanol - 12 mg, tiloxapol - 8 mg e cloreto de sódio - 46,75 mg. Quando se reconstitui com 8 ml de água esterilizada, em cada ml da solução existe: dipalmitoilfosfatidilcolina - 13,5 mg, hexadecanol - 1,5 mg, tiloxapol - 1 mg, em cloreto de sódio 0,1N.

O *Exosurf®* tem sido ultimamente objecto de vários ensaios clínicos[32,58,183,188,189,245,301,302].

A UCIN do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João participou recentemente no ensaio clínico multicêntrico europeu *OSIRIS*, no qual, além de Portugal, participaram também a Austrália, Bélgica, Dinamarca, Espanha, França, Grécia, Inglaterra, Irlanda, Islândia, Israel, Luxemburgo, Noruega e Suiça.

Este ensaio procurou avaliar a eficácia do *Exosurf®*, comparando os resultados da sua administração em momentos diferentes (precocemente *vs* após o início do SDR), bem como de vários regimes terapêuticos (duas doses com 12 h de intervalo *vs* doses múltiplas, até ao máximo de 4, se o SDR persistia ou reaparecia). Desconhecem-se ainda os resultados deste estudo.

O *Exosurf®* mostrou ser um substituto aceitável dos surfactantes naturais[183], encontra-se disponível para uso clínico nos Estados Unidos da América desde 1990[228] e está presentemente comercializado também em Portugal.

2.1.2. Ensaios terapêuticos com surfactantes exógenos

Os ensaios terapêuticos têm sido de dois tipos, preventivos e curativos. Nos primeiros, o SE é administrado imediatamente após o nascimento, durante os primeiros movimentos respiratórios, em RNPT que são considerados como de alto risco de DMH[32,58,302,310]. Nos segundos, o SE é administrado após serem evidentes os sinais clínicos de DMH[188,189,245,301,310].

Nos ensaios controlados com *Exosurf®*, o grupo controlo recebe ar e não soro fisiológico, pela evidência recente deste poder alterar a mecânica respiratória[176,266].

A utilização profiláctica do SE tem teoricamente vantagens, uma vez que o SE é administrado antes de qualquer agressão respiratória pela ventilação mecânica, e ainda porque a presença do líquido pulmonar existente ao nascimento permite uma melhor distribuição do SE.

Tem como desvantagens atrasar a estabilização do doente e incluir RN que não desenvolveriam SDR[175,309,310].

O principal problema nos ensaios preventivos é definir a população em risco de DMH.

Nos grupos controlos, a incidência de DMH às 24-30 semanas tem sido avaliada entre 60-70%, o que significa que o uso profiláctico de SE não é útil e poderá ser prejudicial em 30-40% dos RN.

Acima das 30 semanas, a baixa incidência de DMH (20% entre as 31-32 semanas e <5% a partir das 32 semanas) talvez não justifique a sua administração profiláctica[310].

Recentemente, Merrit *et al.*[205] e Dunn *et al.*[84] não observaram diferenças significativas entre as administrações preventiva e curativa do SE, enquanto Kendig *et al.*[163] encontraram vantagem com a primeira.

Os surfactantes exógenos naturais, administrados quer profilacticamente[82,142,146,282] quer após o início do SDR[54,100,149,177,186,253], diminuem a morbilidade da DMH[33,84,281,310].

Ensaios clínicos recentes com *Exosurf*® [70] objectivam, igualmente, uma diminuição da incidência de pneumotórax e/ou enfisema intersticial pulmonar[32,58,188,189], bem como da FiO_2 e das necessidades ventilatórias nas 72 horas seguintes à administração do SE[32,245].

As explorações funcionais respiratórias (EFR) realizadas com SE corroboram estes resultados, mostrando um aumento da distensibilidade e/ou do volume pulmonares após a sua administração[26,60,69,86,116,215].

Não temos conhecimento de estudos funcionais respiratórios com *Exosurf*®.

À melhoria imediata verificada na DMH associa-se uma menor mortalidade, avaliada aos 28 dias de vida e demonstrada tanto para os SE naturais[142,146,186,205,253,310] como para os artificiais[58,188,189,245,310].

Uma meta-análise recente[33] mostra que a administração de SE reduz a morbilidade e a mortalidade da DMH qualquer que seja o SE.

A redução da mortalidade não vem acompanhada de aumento de DBP, como se poderia supôr pela maior sobrevida de RN de idades gestacionais cada vez mais jovens[33].

A maior sobrevida dos RNPT tratados com SE talvez explique o facto de não se

encontrar diminuição da incidência de DBP na maior parte dos estudos[310]. No entanto, o número de RN que sobrevivem sem DBP é maior, não sendo concludentes os resultados quanto à evolução para as formas graves da mesma[310].

Alguns investigadores mostram que a evolução para DBP é menos frequente nos RN tratados com SE, quer naturais[54,100] quer artificiais[70,310], tendo outros encontrado diminuição das suas formas graves[100,253], enquanto ainda outros não observam diferença significativa na incidência de DBP entre grupos tratados com SE e não tratados[149,162].

Long *et al.*[189], Phibbs *et al.*[245] e Corbet *et al.*[58], em 3 estudos realizados com *Exosurf®*, não verificaram diferença significativa na incidência da DBP. No entanto, num estudo englobando 1237 RN verificou-se uma menor incidência de DBP nos RN tratados com *Exosurf®* do que no grupo controlo [188], o que é confirmado pela meta-análise realizada por Bréart *et al.*[33].

Não se regista maior número de doentes com persistência do canal arterial sintomático no grupo tratado com SE[310]. No entanto este pode surgir mais precocemente mas, visto não se acompanhar de deterioração da função pulmonar, não haverá vantagem no seu tratamento profiláctico[273].

Heldt *et al.*[141] demonstraram que a administração de SE se associou a uma maior frequência de tratamento do canal arterial mas não atrasou o seu encerramento.

Nos ensaios com *Exosurf®* não se tem encontrado diferença significativa na persistência do canal arterial nos doentes tratados[32,58,188,189,245].

No estudo de Long *et al.*[188] com *Exosurf®* verificou-se uma maior incidência de hemorragia pulmonar (p=0,055), que não se confirmou noutros ensaios[189,245].

Horbar *et al.*[149] observaram, após a administração de SE natural, um aumento na frequência de hemorragias intraventriculares, provavelmente secundário à modificação da hemodinâmica cerebral após a administração do SE[62,303].

Com *Exosurf®* não se têm encontrado diferenças significativas na ocorrência de hemorragias intracranianas, tanto nos ensaios preventivos como nos curativos[58,189,245].

Teoricamente, o risco de imunização contra as proteínas dos SE (SP-A, SP-B, SP-C) existe, pois o RNPT é imunologicamente competente. Contudo, a presença de anticorpos não tem sido posta em evidência nos ensaios clínicos[33,310].

Chida *et al.*[48] demonstraram que a administração de SE diminui a passagem para a circulação de proteínas do surfactante endógeno, ocorrida nos RN com SDR.

Nos doentes tratados com SE não se tem registado aumento da reactividade das vias aéreas nem alterações dos níveis de IgE sérica[33,310]. Com o *Exosurf®* tal risco não existe.

Também não tem sido encontrada maior incidência de alterações do desenvolvimento psicomotor nos RN tratados com SE[82,306,317].

A reacção inflamatória provocada pela instilação de SE pode ter consequências na evolução para DBP, mas ainda não se demonstrou que o processo inflamatório existente nos SDR neonatais fosse aumentado pelos SE naturais[310]. Em relação ao *Exosurf®*, são necessários mais estudos, uma vez que contém produtos sintéticos (hexadecanol e o tiloxapol). No entanto, até ao momento presente, não há evidência de efeitos adversos do tratamento com este surfactante[70].

2.1.3. Factores que podem influenciar o tratamento com surfactantes exógenos

A resposta imediata aos SE é variável. Um mecanismo possível para explicar esta variabilidade é a distribuição não homogénea do SE, evidenciada por métodos radiológicos, que condiciona alteração da relação ventilação/perfusão, apesar de estudos radioisotópicos revelarem distribuição semelhante do SE nos dois campos pulmonares[310].

Outra hipótese é a inibição do efeito do SE por proteínas de origem plasmática[151,168] ou resultantes da degradação da fibrina das membranas hialinas[233].

A permeabilidade capilar pulmonar existente na DMH, condiciona edema alveolar e intersticial rico em proteínas que inibem as propriedades do surfactante. Esta inibição pode ser impedida com uma maior concentração do SE, facto este que, actualmente, se procura conseguir com o aumento do número de doses de SE[310].

Compreende-se, pois, que nos casos de RN gravemente doentes, nomeadamente com DMH e/ou asfixia graves, o efeito do SE seja nulo ou transitório[55].

Recentemente, demonstrou-se a eficácia do SE noutras situações de SDR neonatal em que há inactivação do surfactante endógeno, nomeadamente a aspiração meconial e a pneumonia[9,217].

Os estudos publicados não resolvem todas as questões nem as incertezas quanto ao momento óptimo para a administração do SE e quanto à frequência das administrações, posologia e melhor surfactante[33,153,281,310].

Utilizámos o *Exosurf®* visto ser o SE disponível, de momento, no serviço (protocolo *OSIRIS*) e porque desejávamos conhecer os seus efeitos na mecânica respiratória, uma vez que não tínhamos conhecimento da existência de estudos funcionais respiratórios com este surfactante no RNPT.

2.2. Broncodilatadores

Os broncodilatadores (BD) têm actualmente um papel importante na terapêutica da DBP. Durante bastante tempo, o seu uso era controverso, dado que os estudos morfométricos realizados em crianças normais mostravam a existência de pequena quantidade de músculo liso brônquico que era insuficiente para causar broncos-pasmo[199].

Rutter *et al.*[261] verificaram que a nebulização com BD era ineficaz nos episódios de broncospasmo em doentes com idade inferior a 3 anos.

Lenney *et al.*[178] demonstraram resposta ao salbutamol apenas em doentes com idade superior a 2 anos. No entanto, Montgomery *et al.*[213] registaram resposta à metacolina em crianças entre os 4 e os 24 meses sem patologia respiratória.

Actualmente, tem-se verificado que os agonistas β_2 são utilizados com eficácia na asma e outras patologias broncopulmonares, em doentes com idade inferior a 2 anos[23, 171].

Trabalhos recentes têm também demonstrado a presença de reactividade das vias aéreas em lactentes jovens, avaliada pela broncoconstrição com a metacolina e subsequente broncodilatação com o metaproterenol[296].

Galdès-Sebaldt *et al.*[102] e Chan *et al.*[46] verificaram uma associação entre hiper-reactividade não específica das vias aéreas e prematuridade.

A avaliação morfométrica revela que na DBP a hipertrofia do músculo liso brônquico pode surgir precocemente na 1ª semana de vida[90,196,292].

Estudos sobre a fisiopatologia da DBP demonstram que, durante o processo inflamatório envolvendo as diversas fases na evolução para DBP, libertam-se mediadores químicos que são potentes broncoconstritores[16,219,286,314]. Estes dados são a favor da existência de hiper-reactividade brônquica nos doentes com DBP, revelando que uma lesão pulmonar precoce pode causar anomalias nas vias aéreas periféricas[13,81,167,231,280, 297].

A hiper-reactividade brônquica pode surgir, precocemente, nos RNPT com SDR e detectar-se nas EFR[35,36,39,157,158,159,218,258,322]. Esta hiper-reactividade traduz-se clinicamente por episódios de broncospasmo e pode ser demonstrada em testes de provocação[3,119,296].

A presença de hiper-reactividade brônquica familiar[25,227], o efeito broncoconstritor da hipóxia[3,294,295] e do ar frio[119,120], associada ao resultado dos estudos morfométricos pulmonares nos doentes falecidos por DBP[90,196,292], e ainda o conhecimento da fisiopatologia desta doença pulmonar crónica[123,211,232,335], são, como

já referimos, argumentos válidos para a utilização dos broncodilatadores nestes doentes.

No nosso estudo utilizámos como broncodilatador o salbutamol. Por este facto, julgamos útil abordar em seguida os broncodilatadores a que se referem os estudos mais recentes: metilxantinas, antagonistas muscarínicos e simpaticomiméticos selectivos β_2. Visaremos com mais detalhe os trabalhos que utilizaram o salbutamol como broncodilatador.

2.2.1. Metilxantinas

As metilxantinas (cafeína e teofilina) diminuem a resistência e aumentam a distensibilidade pulmonares, sendo por isso utilizadas como broncodilatadores, por via oral ou endovenosa, na DBP[29,67,95,212].

Um estudo sobre o efeito aditivo da teofilina com os diuréticos foi publicado recentemente por Kao *et al.*[158]. Todavia, os efeitos secundários das metilxantinas, sobretudo da teofilina[147], limitam a sua utilização, havendo, absoluta necessidade da monitorização dos seus níveis séricos[29,95,220,256]. Além do mais, com as posologias recomendadas, não há certeza de se obter um nível sérico adequado, devido às variações individuais do seu metabolismo nos doentes com DBP[220].

O uso da teofilina tem sido recomendado, como terapêutica de escolha, nos doentes em que os sinais de broncospasmo persistem ou recorrem frequentemente, apesar do tratamento com agonistas adrenérgicos selectivos β_2[95].

2.2.2. Antagonistas muscarínicos

A utilização dos antagonistas muscarínicos (atropina e brometo de ipratrópio) na DBP é baseada no facto de o nervo vago poder ser responsável, em parte, pelos fenómenos de broncospasmo verificados nestes doentes[29].

O brometo de ipratrópio tem sido o mais estudado recentemente e pode ser associado aos agonistas adrenérgicos β_2. No entanto, antes de ser recomendada a sua utilização generalizada, são necessários mais estudos[274,275].

2.2.3. Simpaticomiméticos selectivos β_2

Nos últimos anos, os investigadores têm demonstrado grande interesse pela utilização dos simpaticomiméticos selectivos β_2, administrados aos doentes com DBP

por via endovenosa[165], oral[285] e, mais recentemente, inalatória[35,36,39,157,218,258,322]. Por esta última via, consegue-se uma resposta broncodilatadora igual ou superior à obtida pelas vias endovenosa e/ou oral, com baixa toxicidade, sobretudo para os selectivos β_2[95,115,147].

O isoproterenol[159], o metaproterenol[39], a isoetarina[218], a terbutalina[35] e o salbutamol[36,258,322] têm demonstrado ser eficazes, condicionando broncodilatação nestes doentes. No entanto, o isoproterenol, simpaticomimético não selectivo, possuindo também acção sobre os receptores α, não deverá ser utilizado pelos seus potenciais efeitos laterais[147].

O salbutamol e a terbutalina são os mais selectivos dos agonistas β_2, sendo também o seu efeito um pouco mais prolongado em relação ao metaproterenol e à isoetarina[147].

Não têm sido referidos efeitos secundários dos agonistas selectivos β_2. No entanto, tremores, hipotensão e taquicardia podem surgir durante o tratamento, mesmo com o salbutamol[115].

A maior parte dos investigadores estuda o efeito broncodilatador dos agonistas selectivos β_2 por via inalatória, em lactentes com DBP, tanto em respiração espontânea[157,159,172] como em ventilação mecânica[35,36,39,218,258,322].

Wilkie *et al.*[322] e Rotschild *et al.*[258] demonstraram o efeito broncodilatador do salbutamol nos lactentes e RN estudados.

Em todos os estudos referidos, os BD foram administrados em nebulização. Desconhecemos, porém, estudos no RN que tenham utilizado, tal como nós, os broncodilatadores em aerossol de dose calibrada.

Utilizámos o salbutamol por ser um dos agonistas β_2 mais selectivos[147], mais utilizado na asma infantil[45] e por já haver experiência, no serviço, com a administração oral deste medicamento nos doentes com DBP.

2.3. Corticosteróides

A evolução para a cura da DMH ocorre nos primeiros dias de vida, em média uma semana[136,232]. No entanto, quando este processo de reparação normal não se verifica, há persistência da resposta inflamatória aguda com progressão para fibrose pulmonar e evolução para doença pulmonar crónica[231]. Esta inflamação pulmonar mantida está na base fisiopatológica da DBP[50,123,211,286,314,315,335].

Os corticosteróides têm uma potente actividade anti-inflamatória. Contribuem para aumentar a actividade antioxidante, estabilizam as membranas celulares e

lisossomiais, aumentam a síntese de surfactante, inibem a síntese de prostaglandinas e leucotrienos e diminuem o edema pulmonar bem como o afluxo de polimorfonucleares neutrófilos e de células mononucleares ao pulmão[138].

A administração de 2 mg/kg de prednisona durante 1 mês, em 5 doentes com DBP, causou diminuição no número total de células inflamatórias e no peróxido de hidrogénio libertado pelo macrófago alveolar[50].

Gerdes *et al.*[107] efectuaram uma lavagem broncoalveolar, em 11 RNPT de 26,6 semanas de idade gestacional, aos 25 dias de vida, em média, 48-72 horas após o início de um tratamento com dexametasona (1 mg/kg/dia) e observaram, em relação ao grupo controlo, uma diminuição significativa da actividade da elastase, mas sem efeito na antitripsina α_1 nem na fibronectina. Estes resultados confirmam a importante actividade anti-inflamatória a nível pulmonar mas sugerem que os corticosteróides podem não impedir a evolução para DBP.

Diversos autores têm estudado os efeitos dos corticosteróides, administrados por via geral, neste processo inflamatório pulmonar nos RNPT com SDR, dependentes do ventilador[11,20,64,75,137,161,195,229, 328,329].

2.3.1. Ensaios terapêuticos com corticosteróides

Uma vez que neste trabalho estudámos o efeito da beclometasona em aerossol de dose calibrada e dado não existir investigação no RN com este corticosteróide, procuraremos dar uma panorâmica dos resultados da utilização dos corticosteróides por via geral no tratamento dos doentes com DBP.

Faremos também referência aos dois estudos preliminares, recentemente publicados, que utilizaram a via inalatória para administração dos corticosteróides.

A utilização dos corticosteróides, comummente a dexametasona, por via geral na DBP é prática corrente nalgumas UCIN, com a finalidade de acelerar a extubação dos doentes mantidos em ventilação mecânica após a fase aguda da DMH.

Um estudo recente confirma que este tratamento reduz a duração da ventilação mecânica na doença pulmonar crónica neonatal[53].

A dexametasona, em relação ao placebo, condiciona uma diminuição da FiO_2, em média entre o 3º e o 10º dia de tratamento[137,161,195,229].

Cummings *et al.*[64] demonstraram diminuição significativa da FiO_2 no grupo de doentes tratado com dexametasona durante 42 dias, sendo o grupo tratado com doses menores de dexametasona durante 18 dias, por seu turno, comparável ao grupo placebo.

A duração da ventilação mecânica é significativamente menor nos doentes medicados com dexametasona, sobretudo se o tratamento se inicia antes do 1º mês de vida e é de longa duração (1 mês ou mais)[64,137,161].

Noble-Jamieson *et al.*[229] não encontraram diferenças significativas na permanência em ventilação mecânica, o que atribuíram ao início tardio do tratamento, depois da 5ª semana de vida, quando o processo de fibrose pulmonar já está estabelecido. De igual modo, com um tratamento de 10 dias, Deming *et al.*[75] não encontraram diferenças significativas em relação ao grupo controlo.

Para Cummings *et al.*[64], a duração da ventilação mecânica nos doentes tratados 42 dias com dexametasona é 2 vezes menor do que nos tratados 18 dias e, 3 vezes menor, do que no grupo placebo.

A corticoterapia possui o mesmo efeito, quer seja administrada por via endovenosa[64] quer por via oral[161], desde que não sejam administrados antiácidos[30]. Os resultados da análise dos diversos estudos com corticosteróides no tratamento da DBP, foram objecto de uma revisão recentemente publicada por Blond *et al.*[30].

Vários efeitos secundários têm sido referidos com a administração de dexametasona na doença pulmonar crónica do RN[87]: infecção, hipertensão arterial, hiperglicemia, pneumotórax, perfuração intestinal, neutrofilia, diminuição do crescimento, hipertrofia cardíaca, lesão isquémica cerebral, enterocolite necrosante, bradicardia mantida, irritabilidade, supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal, retinopatia da prematuridade e desmineralização óssea.

Kamitsuka et *al.*[156] referem como efeitos secundários da dexametasona, a hipercalciúria e calcificação renal.

A diminuição da alveolização pulmonar, demonstrada por Sahebjami *et al.*[262] e Ohtsu *et al.*[237] no rato, é outro efeito indesejável do tratamento com dexametasona.

Muito recentemente, para evitar, ou pelo menos diminuir, os efeitos secundários da corticoterapia por via geral, foi proposta a corticoterapia por via inalatória[68] no RN, ainda em investigação neste grupo etário.

2.3.2. Corticoterapia por via inalatória

Muito recentemente, surgiram os dois primeiros trabalhos sobre o efeito da administração de corticosteróides por via inalatória, no tratamento da DBP, utilizando um a dexametasona em nebulização[243] e o outro, o budesonido em aerossol de dose calibrada[121].

Em ambos se verificou melhoria clínica dos doentes. No entanto, a dexametasona

por via inalatória mantém os seus efeitos de supressão do eixo hipotalâmico--hipófisário-supra-renal, demonstrada pela diminuição do cortisol sérico durante o tratamento[243].

Escolhemos a beclometasona baseados nos resultados da sua utilização em crianças asmáticas[31,91], esperando obter, também no RN em ventilação mecânica, uma maior eficácia com menor número de efeitos secundários.

Recentemente, Rozycki *et al.*[259] estudaram *in vitro* um sistema para administração de beclometasona a RN intubados.

Não encontrámos bibliografia referente à utilização da beclometasona no RN.

3. Aerossolterapia no recém-nascido

A administração de aerossóis no período neonatal é prática muito recente em algumas unidades de cuidados intensivos de Neonatologia, constituindo ainda actualmente um campo importante de investigação científica.

Dado que há poucos estudos sobre a administração de aerossóis a RN, referir--nos-emos nesta revisão também à experiência existente noutros grupos etários.

A administração de fármacos por via inalatória é o modo mais adequado de tratar as doenças respiratórias, visto estes serem libertados directamente na árvore traqueobrônquica e na superfície alveolar. O seu valor era reconhecido já pelas civilizações antigas, na China, Índia e Médio Oriente e por Hipócrates e Galeno[223].

Só muito recentemente se começou a utilizar no RN, apesar de actualmente haver ainda muitas incertezas quanto à quantidade de fármaco depositada e ao local da sua distribuição no pulmão[19,274,279,299], sobretudo nos RN em ventilação mecânica[40,101,191,264,274,319].

Um conjunto de patologias respiratórias do RN poderá ser acessível ao tratamento com aerossóis[274]. O edema subglótico (nebulização de adrenalina), a infecção pulmonar (agentes antivíricos e antibacterianos), a inflamação das vias aéreas (agentes anti-inflamatórios e antioxidantes), a deficiência de surfactante (SE) e a hipertensão pulmonar (vasodilatadores pulmonares) são áreas terapêuticas potenciais.

3.1. Cinética dos aerossóis

Um aerossol é uma suspensão de partículas sólidas ou líquidas no ar. A distribuição e a deposição dos aerossóis no tracto respiratório é regulada essencialmente por duas leis da cinética dos aerossóis, o impacto de inércia e a sedimentação

gravitacional[19,154,223,279,299].

O impacto de inércia ocorre principalmente com as partículas maiores se o transporte do aerossol é rápido, turbulento ou muda de direcção, como acontece na orofaringe e nas bifurcações brônquicas sucessivas. Assim, a deposição por impacto de inércia tem lugar nas vias aéreas superiores e nas de condução com diâmetro superior a 2 mm[223].

A sedimentação gravitacional é um processo de deposição pulmonar sob o efeito da gravidade. Ocorre principalmente nas vias aéreas de pequeno calibre (<2 mm) e nos alvéolos, onde o rápido aumento na área seccional das vias aéreas origina um baixo débito[223].

Vários factores influenciam a deposição dos aerossóis no tracto respiratório[223,299]:

- modo de inalação - uma inspiração lenta com tempo inspiratório aumentado e pausa respiratória no fim da inspiração, condiciona uma maior deposição por sedimentação gravitacional nos pulmões e uma menor deposição por impacto de inércia na orofaringe;

- propriedades dos aerossóis - a propriedade física mais importante dos aerossóis é o diâmetro aerodinâmico das suas partículas (o produto do diâmetro físico pela raiz quadrada da densidade). A maioria dos aerossóis são higroscópicos e as partículas inaladas absorvem a água do tracto respiratório, aumentando de tamanho e modificando o seu comportamento aerodinâmico;

- factores relacionados com o doente - há uma grande variabilidade interindividual na deposição dos aerossóis, aparentemente relacionada com as variações anatómicas da árvore traqueobrônquica[283].

A eficácia da terapêutica por via inalatória depende assim, em parte, das características físicas dos aerossóis. A maioria das partículas com diâmetro superior a 8 μm deposita-se nas vias aéreas superiores e não chega ao pulmão. Partículas entre 1 e 8 μm podem depositar-se por impacto e sedimentação. Partículas de diâmetro inferior a 1 μm podem não ser depositadas, comportando-se como um gás insolúvel[223].

A deposição máxima na árvore traqueobrônquica ocorre com partículas de 5 a 7 μm de diâmetro e a deposição máxima alveolar com partículas de 2-3 μm[279].

Os aerossóis compreendem partículas de diferentes tamanhos e o seu comportamento depende do diâmetro aerodinâmico da massa média (DAMM – diâmetro aerodinâmico em relação ao qual, metade do aerossol é constituído por partículas mais pequenas e, outra metade, por partículas maiores). Este não deve ser superior a 5 μm se se pretende uma deposição broncopulmonar adequada do aerossol, mas, para atingir o parênquima pulmonar, deverá ser <3 μm[19].

Partículas de diâmetro entre 3 e 6 μm representam a porção mais útil do aerossol, visto serem suficientemente pequenas para se depositarem e suficientemente grandes para transportarem uma quantidade significativa de fármaco[279].

3.2. Métodos de administração dos aerossóis

Faremos referência, exclusivamente, à nebulização clássica e aos aerossóis de dose calibrada, bem como às câmaras de inalação, dado que foram esses os métodos utilizados neste trabalho, para a administração dos aerossóis aos RN estudados.

Abordaremos também a administração de aerossóis a RN em VM.

3.2.1. Nebulização clássica

O aerossol é gerado pelo débito de ar comprimido na solução a nebulizar, sendo o DAMM do aerossol inversamente proporcional a esse débito[19].

Recomenda-se um volume da solução de 4 ml e um débito de 6 - 8 litros/min. para obter a maior eficácia da nebulização, que corresponde ao maior débito do aerossol, com produção de partículas de diâmetro adequado (<5 μm de diâmetro aerodinâmico) e em menor tempo[49].

Só cerca de 10% a 15% da dose libertada pelo nebulizador penetraprofundamente no pulmão, sendo a maior parte retida nas suas paredes e vias aéreas superiores[19,279].

Uma vantagem dos nebulizadores é a de não ser necessário coordenar os movimentos respiratórios com a administração do aerossol[223,279].

Entre as desvantagens, temos a necessidade absoluta de limpar os filtros dos nebulizadores reutilizáveis (a sua colonização - *Aspergillus* e *Pseudomonas aeruginosa* - pode ter consequências letais), o tempo necessário para a nebulização e o desconforto da criança, causado pela máscara aplicada à face[223,279].

A falta de estudos no período neonatal sobre a deposição pulmonar dos aerossóis, faz com que nos baseemos nos resultados de experiências realizadas no modelo animal[66] e noutros grupos etários[78,264].

Estudos com broncodilatadores[218,258,322] e/ou corticosteróides[121,243], administrados por nebulização no circuito do ventilador, surgem recentemente nos RN em ventilação mecânica. No entanto, é muito difícil quantificar a deposição pulmonar do aerossol nestes RN e a avaliação do uso de nebulizadores nos circuitos de ventilação continua a ser motivo de investigação[21,41], como abordaremos mais adiante.

3.2.2. Aerossóis de dose calibrada

Nos aerossóis de dose calibrada, os princípios activos estão suspensos numa mistura propelente líquida sob pressão.

No momento da administração de uma dose, a expansão do gás propulsor permite a libertação de partículas separadas, cujo diâmetro vai diminuindo com a evaporação do propelente, à medida que o aerossol se afasta do seu ponto de libertação[19,223,299]. Assim, as partículas do aerossol com cerca de 35 μm de diâmetro inicialmente, vão diminuindo de tamanho até atingirem um diâmetro aerodinâmico entre 3 e 6 μm.

O facto de se colocar o inalador afastado 4 a 5 cm da boca, ao aumentar o tempo de evaporação dos propelentes, permite obter um menor DAMM do aerossol[19] e uma maior eficácia do mesmo[223,299].

Com uma técnica de inalação adequada, aproximadamente 10% da dose libertada deposita-se no pulmão[279] e, mesmo em condições óptimas, a deposição pulmonar não ultrapassará os 20%[221]. No entanto, a necessidade de coordenação entre a libertação do aerossol e a inspiração é uma das desvantagens deste método, o que não permite utilizá-lo em adultos não colaborantes e em crianças com idades inferiores a 6 - 8 anos[279].

A utilização dos aerossóis de dose calibrada tem, entre outras, as seguintes vantagens [299]:

- o doseador é facilmente portátil;
- permite a administração correcta da dose pretendida, evitando erros ao preparar a medicação;
- não há risco de infecção;
- não há alteração do pH nem da osmolaridade do aerossol que está hermeticamente fechado.

3.2.3. Aerossóis de dose calibrada e câmaras de inalação

As câmaras de inalação (*spacers*) surgiram com Morén[214] em 1978, com a finalidade de aumentar a deposição pulmonar quando se utilizam aerossóis de dose calibrada, essencialmente em crianças[22,252,300,330].

Estes dispositivos constituem reservatórios do aerossol, permitindo a sua inalação sem necessidade de coordenar a administração do aerossol com a inspiração. Deste modo, os aerossóis de dose calibrada podem ser utilizados em crianças a partir

dos 2 anos[169,279,299] e mesmo em lactentes[172].

As câmaras de inalação devem ser utilizadas para administração de doses simples do aerossol, podendo, no entanto, ser inaladas simultaneamente até 4 doses libertadas na câmara, em sucessão rápida[222].

A utilização destes sistemas tem também a vantagem de permitir administrar fármacos insolúveis, tal como o dipropionato de beclometasona, neste grupo etário. Aumentam significativamente a deposição pulmonar do aerossol (de 9% a 21%) e reduzem a deposição na orofaringe (de 81% a 17%), uma vez que as partículas maiores ficam retidas na câmara[222].

A redução da deposição na orofaringe é particularmente importante quando se administram aerossóis de corticosteróides, sendo as complicações locais (candidíase e disfonia) e gerais (supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal) desta forma de terapêutica, diminuídas com o uso das câmaras de inalação[34,93,247,265,279].

Lipworth *et al.*[187], utilizando uma câmara de inalação para administração do aerossol de dose calibrada de salbutamol, verificaram que não havia diminuição dos seus efeitos sistémicos. Assim, estes mesmos autores concluíram que a absorção oral e digestiva dos simpaticomiméticos selectivos β_2 deve ser mínima, sendo os seus efeitos sistémicos resultantes da absorção pulmonar do aerossol inalado.

Há vários modelos de câmaras de inalação, diferindo no tamanho (desde 145 ml a 1350 ml) e na forma (cónicas ou cilíndricas)[169,172,185,222,299,331].

Apesar de haver alguma evidência de maior deposição pulmonar quando se utilizam câmaras de inalação de maior volume e de forma cónica (semelhantes à nuvem do aerossol)[185,331], estudos recentes não mostram diferenças significativas entre os modelos existentes[169,184,299].

Algumas câmaras de inalação possuem uma válvula para impedir a fuga do aerossol antes da inalação[269] mas não está provado, contudo, que a sua presença aumente a sua eficácia[185].

3.2.4. Administração de aerossóis a recém-nascidos em ventilação mecânica

Estudos recentes têm procurado avaliar a deposição pulmonar dos aerossóis em doentes em ventilação mecânica, pela administração de nebulizações de aerossóis marcados com tecnécio, quer no adulto[191] quer no modelo animal[40,66].

A radioactividade pulmonar, detectada cerca de 5 a 10 minutos após a nebulização, é da ordem de 3%[40], variando, no entanto, com o tipo de nebulizador utilizado no circuito do ventilador[41].

No RN em ventilação mecânica, a quantidade de aerossol depositado no pulmão é, provavelmente, ainda menor, uma vez que o volume corrente é de 8 - 10 ml/kg, cerca de metade do volume corrente referido por Cameron *et al.*[40], ao qual correspondia, no modelo animal, uma deposição de 2,8% do aerossol administrado.

Fazendo a extrapolação do modelo animal, a deposição pulmonar no RN em ventilação mecânica será de 1,4% do aerossol administrado. No entanto, há que ter em atenção esta extrapolação feita para o ser humano, dadas as diferenças existentes entre o pulmão saudável do modelo animal e o pulmão doente do RN em ventilação mecânica.

Crogan *et al.*[63] demonstraram que a deposição do aerossol na sonda endotraqueal é tanto maior quanto menor for o seu diâmetro, o que contribui para a diminuição da deposição pulmonar dos aerossóis nos RNPT ventilados.

Estudos realizados no modelo animal mostram que as partículas de diâmetro inferior a 3,5 μm distribuem-se perifericamente no pulmão[274].

A utilização da câmara de inalação adaptada ao aerossol de dose calibrada, condiciona, em relação à nebulização, uma maior quantidade de aerossol em partículas < 5 μm[234] e, em adultos ventilados, um aumento na deposição pulmonar de cerca de 5 vezes[101].

Fernandez *et al.*[94] demonstraram o efeito broncodilatador dos aerossóis de dose calibrada de brometo de ipratrópio e de salbutamol em adultos em ventilação mecânica, com doença pulmonar crónica e, recentemente, Rozycki *et al.*[259] avaliaram, in vitro, a eficácia de um sistema para a administração de beclometasona a RN intubados.

Em crianças não é permitido, por razões de ordem ética, realizar estudos com marcadores radioactivos, pelo que se tem utilizado o cromoglicato de sódio para avaliar a deposição pulmonar dos aerossóis durante a respiração espontânea[264], ou quando se emprega a nebulização no circuito do ventilador[319].

No adulto ventilado há preferência para a utilização de aerossóis de dose calibrada em relação aos nebulizadores[144], mas no RN, tanto em respiração espontânea como em ventilação mecânica, não há estudos sobre a administração de aerossóis de dose calibrada.

3.2.5. Efeitos secundários dos aerossóis

Não se conhecem os efeitos nem a curto nem a longo prazo da terapêutica por via inalatória no RN[200,274].

Tem sido referida broncoconstrição durante a nebulização de soluções hipos-molares[274] ou com baixo pH[268].

A diminuição da temperatura no circuito do ventilador, durante a nebulização, pode ter consequências graves[274].

Os aerossóis de dose calibrada contêm clorofluorocarbonetos como propelentes, mas em doses terapêuticas crê-se que não provocam efeitos secundários[22]. No entanto, devido às suas consequências ecológicas, e apesar dos aerossóis de dose calibrada contribuirem apenas com cerca de 0,4 - 0,5% da produção mundial dos clorofluorocarbonetos, os investigadores procuram actualmente outros propelentes[14].

O ar inspirado, possuindo um certo grau de humidade e temperatura, protege as vias aéreas dos RN em ventilação mecânica[47,270,293]. É provável, teoricamente, que a terapêutica por via inalatória, com administração de aerossóis à temperatura ambiente, possa causar lesão ciliar[274].

A interferência com o eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal pode surgir quando se administram altas doses de corticosteróides por via inalatória, como se tem verificado nos doentes asmáticos[93,247,248,290]. Estes efeitos são devidos à absorção digestiva dos aerossóis, secundária à sua deposição na orofaringe, podendo ser marcadamente diminuídos com o uso de câmaras de inalação[34,93,247,265,279].

No RN em ventilação mecânica, o aerossol é administrado directamente na árvore traqueobrônquica, não havendo deposição orofaríngea.

Existe dúvida se os corticosteróides administrados por via inalatória, em altas doses, diminuem o crescimento e o desenvolvimento pulmonar[200].

Optámos pela utilização dos aerossóis de dose calibrada de salbutamol e de beclometasona, administrados com o auxílio de uma câmara de inalação[210], uma vez que, com este método, se consegue maior deposição pulmonar do aerossol nos doentes em VM e, ainda, porque se evitam os inconvenientes resultantes da deposição do aerossol nos tubos, conectores e válvulas do ventilador, quando se utilizam as nebulizações no circuito de ventilação[40].

Não temos conhecimento de outros estudos que tenham utilizado este método de administração de aerossóis no RN em ventilação mecânica.

4. Técnicas de medida da mecânica respiratória do recém-nascido

Actualmente, é possível realizar explorações funcionais respiratórias (EFR) desde o nascimento[104,109,216,288].

A idade muito jovem não deve retardar o estudo da função respiratória, indis-

pensável ao diagnóstico e à vigilância de uma patologia pulmonar, mesmo nos RN em ventilação mecânica[104].

A EFR permite a avaliação fisiopatológica da doença, fornece dados quantitativos para guiar o tratamento e, sobretudo, permite conhecer a repercussão duma patologia respiratória sobre a função pulmonar[80,104].

A Crs pode ser indiciadora do desenvolvimento de displasia broncopulmonar[79] e do seu prognóstico[160], sendo o primeiro ano de vida um período de risco para o desenvolvimento pulmonar, embora os alvéolos se multipliquem ainda depois do nascimento[57,241,298]. Este facto poderá explicar a melhoria da função respiratória nos doentes com doença pulmonar crónica, nos primeiros anos de vida[109].

A EFR é pois de uma utilidade clínica indiscutível[109,201], sendo também um campo muito importante de investigação científica[104].

A compreensão da ventilação pulmonar do recém-nascido, com ou sem patologia respiratória, bem como da ventilação mecânica, é fundamental para a correcta interpretação dos resultados das EFR[108,150,201].

Os processos da respiração espontânea e da ventilação mecânica são diferentes, pelo que os valores da mecânica respiratória obtidos numa situação e noutra devem ser analisados separadamente[194].

A EFR no recém-nascido é realizada em decúbito dorsal, para permitir a adaptação da máscara facial nos recém-nascidos em ventilação espontânea. A mudança de posição pode modificar a mecânica respiratória nestes doentes[44,108,204,288].

Durante todo o exame, e porque a mecânica respiratória é influenciada pelos estados de vigília, é muito importante avaliar os RN no mesmo estado comportamental, estado I de Prechtl (olhos fechados, respiração regular e sem movimentos corporais, o que corresponde ao sono calmo)[249].

A ventilação mecânica, realizada numa unidade de cuidados intensivos altamente especializada, não modifica a organização do sono dos RNPT neurologicamente normais, como tivemos oportunidade de demonstrar recentemente[65].

No período neonatal, aguarda-se o sono natural, mas a partir de algumas semanas de vida é necessário, na maioria das vezes, induzir o sono com hidrato de cloral na dose de 50 mg/kg, tendo em consideração que pode modificar a actividade dos músculos dilatadores da laringe, influenciando o débito ventilatório[288].

Nos recém-nascidos intubados, devemos ter em conta a resistência da sonda endotraqueal, o que contribui para o aumento da resistência do sistema respiratório total[180].

Do mesmo modo, a presença de uma sonda de intubação nasogástrica tem um

efeito importante na resistência nasal e deve ser substituída por uma sonda orogástrica, sobretudo nos recém-nascidos extubados[287,288].

A fim de verificar a estabilidade do estado cárdio-respiratório durante a realização da EFR, deve-se monitorizar a frequência cardíaca e a saturação transcutânea em oxigénio, medida pelo oxímetro de pulso[104].

Nos últimos anos, várias técnicas têm sido utilizadas para avaliar, de maneira não invasiva, a mecânica respiratória do recém-nascido em respiração espontânea ou em ventilação mecânica[104,108,109,201].

Qualquer que seja a técnica utilizada, as características dos serviços de reanimação neonatal impõem que esta seja não invasiva, simples, permitindo, permanentemente, o acesso fácil ao recém-nascido[104].

4.1. Técnica do balão esofágico

Para calcular a distensibilidade e a resistência pulmonares é necessário medir, por um lado, as alterações de pressão transpulmonar, avaliada pela diferença entre a pressão das vias aéreas e a do espaço pleural e, por outro lado, as variações do débito e do volume pulmonares (Fig. 1).

Dado que é impossível obter directamente as variações da pressão pleural, medem-se as variações da pressão esofágica com um captador de pressão ligado a um balão colocado no terço inferior do esófago[104,108].

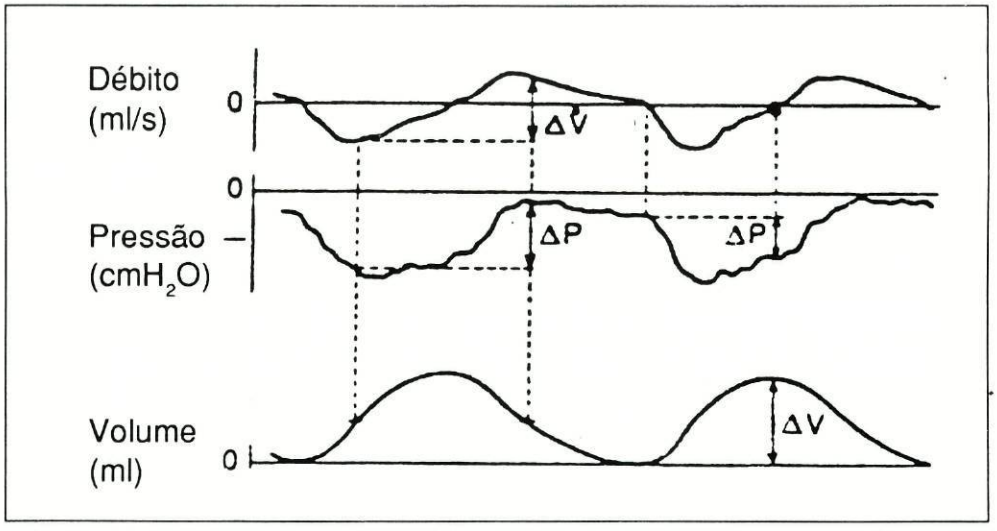


Fig. 1 – Traçados das variações de débito aéreo (ml/s), pressão esofágica (cmH_2O) e volume pulmonar (ml) obtidos com a técnica do balão esofágico. $\Delta\dot{V}$ = variação do débito entre o meio da inspiração e o meio da expiração; ΔP = variação da pressão entre o início e o fim da inspiração; ΔV = volume corrente. *Resistência pulmonar* = $\Delta P/\Delta\dot{V}$ ($cmH_2O/ml/s$); *Distensibilidade pulmonar dinâmica* = $\Delta V/\Delta P$ (ml/cmH_2O).

As medidas são afectadas pelas dimensões e volume de ar do balão e, antes do estudo, deve-se verificar todos os parâmetros *in vitro* [201].

In vivo, o teste de oclusão permite comprovar se o balão está em posição correcta, avaliada pela igualização das pressões esofágica e das vias aéreas, no momento do esforço inspiratório que se segue à oclusão[104,108,201].

A distensibilidade pulmonar calcula-se fazendo a relação volume/pressão entre os pontos de débito nulo[104,108].

Para calcular a resistência pulmonar, procura-se a alteração no débito, correspondente a uma alteração na pressão nos pontos de igual volume inspiratório e expiratório[104,108].

A técnica do balão esofágico só dá resultados correctos se a pressão esofágica representar a pressão pleural média[89,104,108].

Trabalhos anteriores mostram que é muito difícil obter uma medida válida da pressão média, com esta técnica, nos recém-nascidos, devido à elevada distensibilidade da parede torácica e consequente distorção da mesma neste grupo etário[182].

A colocação de um balão esofágico (técnica invasiva) não é bem tolerada pelos recém-nascidos gravemente doentes, pelo que não deve ser recomendada nos RNPT com SDR em ventilação mecânica[139].

Outras técnicas foram propostas para avaliar os índices da mecânica pulmonar sem utilizar o balão esofágico[104,108,181,238].

4.2. Técnica da oclusão das vias aéreas

Olinsky *et al.*[238] descrevem um método não invasivo de medida da distensibilidade estática do sistema respiratório total nos recém-nascidos (Crs). Este método tem por base a existência do reflexo de Hering-Breuer da inibição da inspiração: quando as vias aéreas são ocluídas a um nível superior ao nível expiratório de repouso, o reflexo de Hering-Breuer induz o relaxamento dos músculos respiratórios[143]. Este reflexo é muito forte nos recém-nascidos, sobretudo nos RNPT[166], persistindo além do período neonatal com a mesma intensidade, pelo menos nos dois primeiros meses de vida[251].

As oclusões das vias aéreas podem ser feitas a diferentes volumes pulmonares, no volume corrente expirado (técnica ou método das oclusões múltiplas)[238] ou no fim da inspiração (técnica ou método da respiração única)[181].

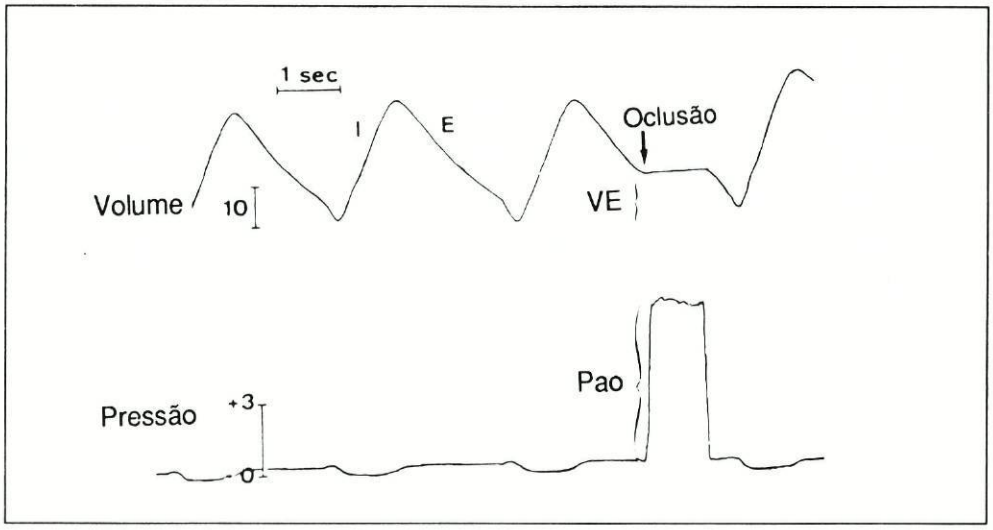


Fig. 2 – Traçados das variações de volume (ml) e de pressão bucal (cmH_2O), durante a oclusão das vias aéreas. VE = volume expiratório; Pao = pressão de relaxamento do sistema respiratório total durante a oclusão; I = inspiração; E = expiração. Crs (ml/cmH_2O) = VE/Pao.

4.2.1. **Método das oclusões múltiplas**

Durante a oclusão, a pressão das vias aéreas (bucal ou traqueal no recém-nascido intubado) estabiliza-se em determinado valor que representa a pressão de relaxamento do sistema respiratório[104,108] (Fig. 2).

A oclusão das vias aéreas a diferentes volumes pulmonares, durante a expiração passiva, permite obter uma relação pressão/volume nos limites do volume corrente e, deste modo, calcular a Crs[104,108,110].

Mortola *et al.*[216] utilizaram esta técnica de determinação de Crs, associada à curva débito/volume expiratório, para calcular a constante de tempo do sistema respiratório total (Trs) e Rrs. Da curva débito/volume obtinham Trs e, a partir de Crs e de Trs, calculavam Rrs, uma vez que Trs = Crs x Rrs.

A técnica das oclusões múltiplas baseia-se em duas hipóteses[89]:

1ª - a pressão das vias aéreas durante a oclusão é igual à pressão alveolar. Para isso, é preciso haver um relaxamento dos músculos inspiratórios e expiratórios e também manter a oclusão durante o tempo suficiente para permitir o equilíbrio de pressões no sistema respiratório;

2ª - a Crs é constante em relação aos volumes de oclusão determinados. Isto é aceitável se as oclusões forem feitas nos limites do volume corrente.

Esta técnica tem algumas limitações que podem condicionar a determinação de valores falsos de Crs[89,104,108]:

– a presença de fuga de ar à volta da sonda endotraqueal, o que não permite a estabilização da pressão das vias aéreas;

– a existência de um esforço inspiratório ou expiratório durante a oclusão, o que impede igualmente a estabilização em planalto da pressão das vias aéreas;

– a instabilidade do volume expiratório no fim da expiração, que resulta da ausência de relaxamento muscular e não permite que o referido volume corresponda à capacidade residual funcional passiva.

Esta técnica não invasiva tem ainda o inconveniente de ser necessário realizar 15 a 20 oclusões para obter um cálculo correcto de Crs[108,289].

A principal vantagem deste método é a de não ser necessário obter a pressão esofágica e, deste modo, não serem os resultados afectados pela distorção torácica[104,108,182].

4.2.2. **Método da respiração única** ***(single breath method)***

A oclusão é feita no fim da inspiração[181] e a válvula é fechada o tempo suficiente (≥0,2 segundos) para permitir a estabilização da pressão de oclusão em planalto[17]. Em seguida, a válvula é aberta durante 1 ou 2 segundos para o pneumotacógrafo, que não está incluído no circuito do ventilador, permitindo uma expiração passiva, antes de voltar à posição inicial. Pelo menos 10 oclusões são realizadas e escolhem-se as que apresentam um planalto de pressão suficiente (≥0,2 segundos).

Graças ao pneumotacógrafo, registam-se simultaneamente a pressão (Pao) e a curva débito/volume correspondente à expiração passiva. O volume (VE) e o débito (V0) determinam-se na curva débito/volume passiva, extrapolando a porção linear desta curva para débito zero e volume zero (Fig. 3). Assim: Crs = VE/Pao (ml/cmH_2O); Rrs = Pao/V0 (cmH_2O/ml/s); Trs = VE/V0(s)[104,108,181].

A técnica da respiração única tem as seguintes vantagens[89,104,108]:

– é um método não invasivo e bem tolerado, não parecendo sequer perturbar o sono dos RN em ventilação mecânica[96];

– não há necessidade de desligar o recém-nascido do ventilador durante o estudo;

– permite, com uma só oclusão, calcular Crs, Rrs e Trs. No entanto, para validar os resultados, é preferível fazer a média de 5 oclusões.

Este método tem as mesmas limitações que o das oclusões múltiplas. Assim, a existência de fugas de ar à volta da sonda e a impossibilidade de obter um verdadeiro relaxamento muscular respiratório, continuam a ser problemas nesta técnica[89,108,289].

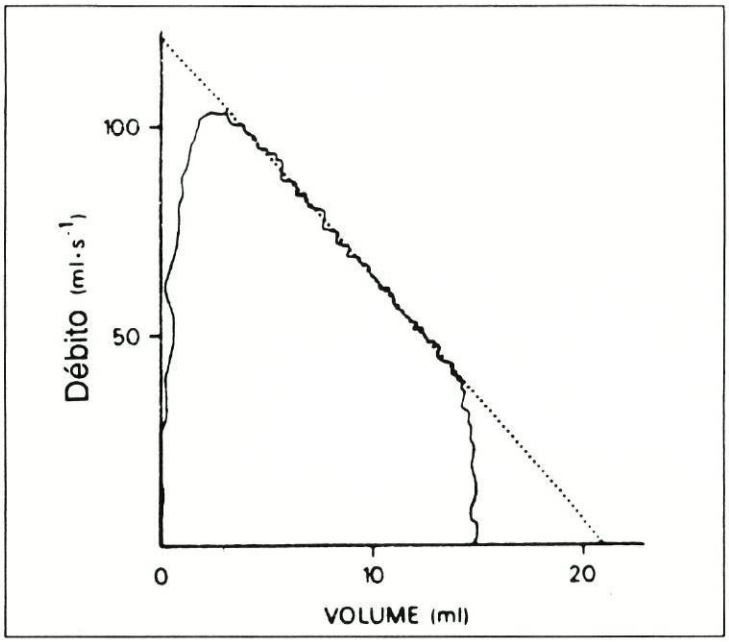


Fig. 3 – Curva débito/volume no decurso duma expiração passiva, obtida após reabertura das vias aéreas – técnica da respiração única. A extrapolação da porção linear da curva débito/volume, para um e outro lado, permite calcular o volume e o débito das vias aéreas.

A persistência de uma fuga de ar à volta da sonda endotraqueal, impede a utilização do traçado para calcular Crs e Rrs dado que o planalto de pressão para cálculo da pressão de oclusão não existe e o sinal de volume vem falsamente diminuído[289].

Para resolver este problema, mobiliza-se a cabeça do recém-nascido, procurando uma posição em que não se verifique a fuga de ar e/ou exerce-se um pouco de pressão ao nível da cartilagem cricóide.

No entanto, apesar destas atitudes, por vezes não se consegue obter um traçado que possa ser utilizado para os cálculos da pressão, volume e débito das vias aéreas.

Nos recém-nascidos com pneumotórax ou fístula traqueo-esofágica é também impossível obter estabilização da pressão das vias aéreas[133].

Frequentemente, nos recém-nascidos, a inspiração começa antes do fim da expiração passiva[108,289]. Isto pode perturbar as medidas do volume e débito na curva débito/volume, se a porção linear é mínima ou inexistente[89].

Nalguns casos, depois da oclusão, há um esforço inspiratório, ou porque a oclusão foi feita na expiração, ou porque ela foi um pouco prolongada, o que activa os músculos respiratórios[89].

Se a resistência das vias aéreas é elevada, a igualização das pressões alveolar e

das vias aéreas não se verifica, a não ser que a oclusão seja prolongada[89,108].

Os planaltos de pressão devem ter uma duração de 0,2 segundos[17]. No entanto, nos recém-nascidos de peso inferior a 1500 gramas, aceitam-se planaltos de 0,1 segundos[17].

Nos recém-nascidos em ventilação espontânea e não intubados, por vezes não se observam planaltos de pressão, devido à diminuição activa do débito expiratório, por contracção diafragmática e aducção dos músculos laríngeos. Neste caso, a medida é impossível pela ausência de expiração passiva[89,108].

Deve-se pois ter em conta todos os problemas referidos sempre que se utiliza esta técnica, para reparar facilmente qualquer causa de erro. Tomando tais precauções, pode considerar-se a técnica das oclusões das vias aéreas como sendo um método simples, seguro e bem tolerado[110,289].

Deste modo, 2 técnicas de EFR podem ser utilizadas de maneira fiável, em rotina, nos RN e lactentes: a técnica das oclusões múltiplas e a da respiração única. Cada uma com vantagens e inconvenientes, em particular, o problema da aducção laríngea no RN não intubado, na técnica da respiração única, e a necessidade de repetir as oclusões na técnica das oclusões múltiplas, o que não é tolerado pelo RN doente.

Guslits *et al.*[133] recomendam a técnica da respiração única no RN em ventilação mecânica e a das oclusões múltiplas nos lactentes em ventilação espontânea.

4.3. Outras técnicas de cálculo de Rrs e Crs

Existem outras técnicas para determinação de Rrs e Crs mas não são aplicáveis ao recém-nascido, ou porque são invasivas, como a técnica de insuflação dos pulmões, ou porque, mesmo sendo técnicas não invasivas e tendo sido utilizadas no adulto, não foram ainda validadas no recém-nascido, como acontece com a técnica da interrupção e a da oscilação forçada[104].

4.4. Valores de Crs e Rrs no recém-nascido

Gaultier *et al.*[104], numa revisão recente sobre EFR no RN, fazem referência aos poucos trabalhos que avaliam a mecânica respiratória neste grupo etário.

LeSouef *et al.*[180,181] estudaram recém-nascidos com doença das membranas

hialinas, antes e depois da extubação, e encontraram os seguintes resultados:

	A [180]	B [181]
Crs (ml/cmH_2O)	1,80 ± 0,96 (a)	0,76 ± 0,34 (a)
	1,71 ± 0,86 (b)	1,31 ± 0,28 (b)
Rrs ($cmH_2O/ml/s$)	0,107 ± 0,039 (a)	0,124 ± 0,109 (a)
	0,060 ± 0,023 (b)	0,070 ± 0,013 (b)

a = recém-nascidos intubados; b = recém-nascidos extubados

Pelas razões atrás referidas, utilizámos neste estudo a técnica da respiração única, dado que nos pareceu ser a mais adequada para avaliar a função respiratória de RN em ventilação mecânica.

III - Material e Métodos

Este trabalho foi realizado na Unidade de Cuidados Intensivos do *Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatales* do Hospital *Antoine Béclère, Clamart*, França, entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 1991.

1. População

Foram seleccionados todos os RNPT hospitalizados com DMH[92] diagnosticada por critérios clínicos, radiológicos e bioquímicos (determinação da relação fosfolipídeos/albumina e /ou fosfatidilglicerol nos aspirados traqueais[193]) e que se mantinham em ventilação mecânica, associada ou não a oxigenoterapia, após a primeira semana de vida.

Foram excluídos todos aqueles que, obedecendo aos critérios anteriores, se encontravam clinicamente instáveis, tinham malformações *major* (cardiopulmonares ou outras) ou haviam sido tratados com diuréticos, corticosteróides e/ou broncodilatadores nas últimas 48 horas.

Foram igualmente excluídos os RN com hemorragia intraventricular de graus III e IV e/ou leucomalácia periventricular, objectivadas na ecografia transfontanelar realizada antes do início do estudo[242].

2. Métodos

De acordo com os objectivos formulados, foram projectados e realizados 4 estudos:

- **Estudo nº 1** - Variabilidade da mecânica respiratória passiva, avaliada pela técnica da respiração única.
- **Estudo nº 2** - Efeito de um surfactante exógeno artificial (*Exosurf®*) em RN com SDR em ventilação mecânica.
- **Estudo nº 3** - Efeito broncodilatador do salbutamol, por via inalatória, em RN com SDR em ventilação mecânica.
- **Estudo nº 4** - Efeito da associação salbutamol/beclometasona, por via inalatória, em RN com SDR em ventilação mecânica.

Antes do início do estudo, obtivemos o consentimento dos serviços competentes, após termos apresentado o projecto de investigação que nos propusemos realizar, sendo este também aceite do ponto de vista ético.

Obtivemos igualmente o consentimento dos pais dos doentes nele envolvidos, após lhes serem explicados os objectivos do mesmo. De um modo geral, os pais estavam presentes durante a realização das explorações funcionais respiratórias (EFR), visto acompanharem os seus filhos na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN).

Todos os RN estavam intubados com sondas de 2,5 - 3 mm de diâmetro interno. Os ventiladores utilizados para suporte ventilatório dos doentes (ventilação convencional), eram os *Babylog 1 (Dräger , Drägerwerk AG Lübeck, Alemanha)* .

2.1. **Determinação da mecânica do sistema respiratório**

A mecânica do sistema respiratório foi determinada pelo método da respiração única, nos doentes em ventilação mecânica mantida constante durante a EFR.

Todos os RN foram estudados em decúbito dorsal, na incubadora, durante o sono natural calmo, julgado por critérios comportamentais[249], após aspiração traqueal e em estado cárdio-respiratório estável, avaliado pela monitorização constante da saturação transcutânea em oxigénio por um oxímetro de pulso (Nellcor Inc., Hayward, Califórnia), da frequência cardíaca por um monitor cardíaco (monitor ECG

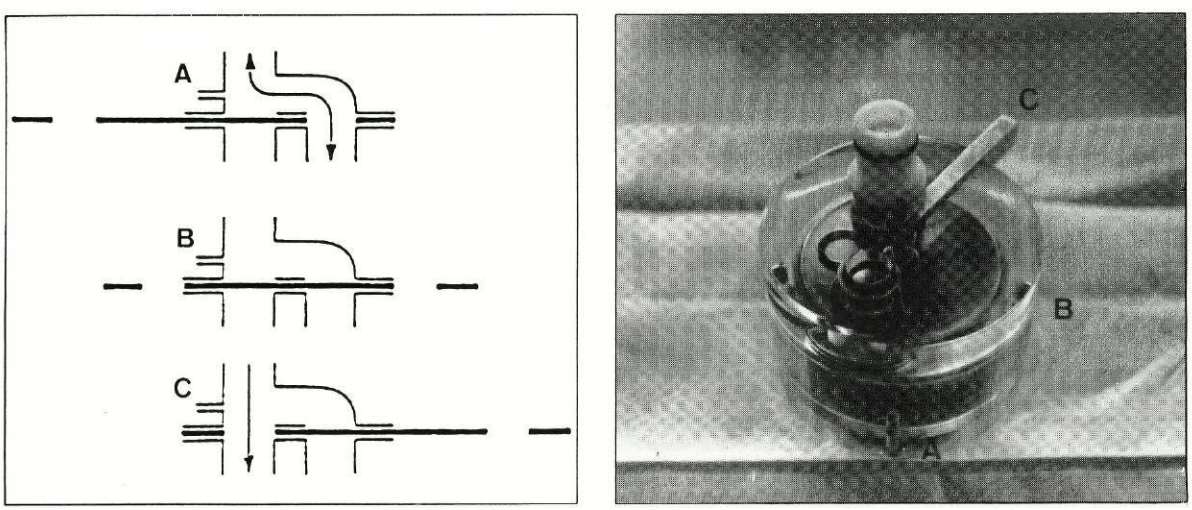


Fig. 1.1 – Válvula de oclusão rotativa: à esquerda, o esquema de funcionamento e à direita, o aspecto exterior da mesma. A = válvula aberta para o ventilador; B = oclusão das vias aéreas; C = válvula aberta para o pneumotacógrafo.

78351 A Hewlett Packward. Gmbh, Böblingen, Alemanha) e da tensão arterial (Dinamap Compact 8103, Critikon, Inc., E.U.A.).

Na EFR utilizámos uma válvula rotativa (espaço morto de 6 ml), baseada no modelo da válvula de *LeSouef*[181] e fabricada expressamente para este trabalho[209], com o fim de efectuar as oclusões das vias aéreas (Fig. 1.1). Uma conexão da válvula ligava-se ao tubo endotraqueal (A) e as outras duas (B e C) adaptavam-se alternadamente, ou ao ventilador, ou ao pneumotacógrafo (*Fleisch nº00* - espaço morto de 3 ml; *Erich Jaeger Gmbh & Co. Kg., Wuerzburg, Alemanha)*. Este último estava conectado a um captador de pressão (± 2 *cm* H_2O, *modelo DP 45; Valydine Engineering Corp., Northridge, Califórnia)* .

A pressão de oclusão das vias aéreas era medida por outro captador de pressão (± 30 *cm* H_2O; *Mecaptalec, Paris, França*) e obtida num registador *Gould ES 1000 (Gould Inc., Valley View, Ohio*, a uma velocidade de 10 mm/s.

A válvula era ocluída no fim da inspiração, de maneira a obter um planalto de pressão suficiente (pelo menos de 0,2 segundos). Depois, era rapidamente aberta para permitir a expiração passiva através do pneumotacógrafo e, em seguida, de novo aberta para o ventilador.

O sinal de débito expiratório era integrado electricamente para obter o volume, e registado em função do mesmo volume num registador *XY (modelo XT 2Y Sefram., Montzouge, França).*

Extrapolávamos a porção linear da curva débito-volume para um lado, a débito zero, para obter o volume total expiratório passivo (VE), e, para o outro, a volume zero, a fim de obter o débito ($\dot{V}0$), na pressão de oclusão (Pao) - Fig. 1.2.

Calculávamos Rrs e Crs respectivamente como VE/Pao e Pao/$\dot{V}0$. Os valores de Rrs e Crs eram obtidos calculando a média dos resultados de 5 traçados sem artefactos, escolhidos entre as 10 oclusões realizadas.

Dado que Crs varia com o peso do RN, normalizámo-la sempre em relação a este, pelo que os valores apresentados neste trabalho referem-se à Crs por kg de peso.

Antes de cada exame, a válvula era desinfectada numa mistura em partes iguais, de formol e amoníaco em autoclave, durante 3 horas e, o pneumotacógrafo, numa solução de clorohexidina (*Détercide®*).

Procedia-se diariamente à calibração do instrumental de EFR (sinais de volume, débito, e pressão das vias aéreas), antes da determinação da mecânica respiratória dos doentes.

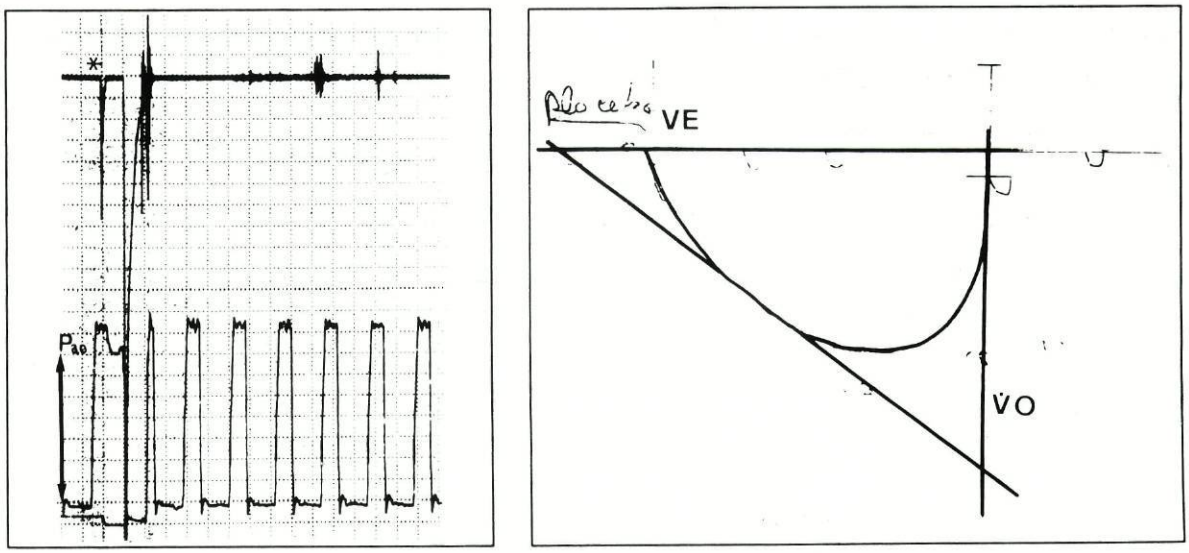


Fig. 1.2 – Determinação da mecânica respiratória pela técnica da respiração única. À esquerda = traçado da pressão das vias aéreas. À direita = curva débito/volume obtida após a libertação da oclusão das vias aéreas, assinalada pela variação do sinal de débito (*). Pao = pressão de oclusão das vias aéreas; VE = volume expiratório passivo; V0 = débito; Rrs (cm H_2O/ml/s) = Pao/V0; Crs (ml/cmH_2O) = VE/Pao.

2.2. Determinação da variabilidade da mecânica do sistema respiratório pela técnica da respiração única - estudo nº 1

Para calcular a variabilidade intra-individual de Rrs e Crs, utilizando a técnica da respiração única, realizámos 2 séries de medidas com 15 minutos de intervalo, cada uma das quais consistindo em 5 oclusões no fim da inspiração, e registámos as respectivas curvas débito/volume (ver 2.1).

Os coeficientes de variação foram calculados a partir de todas as determinações de Rrs e Crs, dividindo o desvio padrão pela média dos 5 resultados obtidos para cada uma das variáveis, e expressos em percentagem (desvio padrão/média x 100).

2.3. Administração do surfactante exógeno - estudo nº 2

Os RNPT seleccionados para o grupo tratado neste estudo, faziam parte do ensaio clínico multicêntrico europeu *OSIRIS*.

A administração de SE nestes doentes obedeceu aos seguintes critérios:

- idade pós-natal superior a 2 e inferior a 72 horas de vida;
- intubação endotraqueal;
- diagnóstico clínico de SDR;
- relação arteríolo-alveolar em oxigénio inferior a 0,22 (a/A < 0,22, em que a =

pressão parcial de oxigénio no sangue arterial e A = pressão parcial de oxigénio alveolar = 713 x FiO_2 - $PaCO_2$ (mmHg));

- ausência de contra-indicação, após observação pelo médico responsável pelo doente, conforme o protocolo OSIRIS.

O SE administrado foi um surfactante artificial, isento de proteínas (*Exosurf®*, Laboratório *Wellcome*) e que descrevemos na introdução.

Cada dose (5 ml/kg) era administrada lentamente, por instilação na sonda de intubação endotraqueal, através de uma abertura lateral da mesma, sem interromper a ventilação mecânica.

Nas 2 horas seguintes à administração do SE, a aspiração endotraqueal só era realizada se havia obstrução das vias aéreas. Todos os RN receberam 2 doses, com 12 horas de intervalo.

O grupo controlo não recebeu placebo.

2.4. **Administração do aerossol de salbutamol - estudo nº 3**

Utilizámos o salbutamol em aerossol de dose calibrada (*Ventoline®*, Laboratório Glaxo, França - 1 dose = 100 µg de princípio activo). Este aerossol tem como propelentes 2 clorofluorocarbonetos (triclorofluorometano e diclorodifluorometano) e como excipiente o ácido oleico.

Tanto o placebo como o salbutamol foram administrados após cuidadosa aspiração traqueal, para permitir a penetração do aerossol[164].

O frasco do aerossol era adaptado a uma câmara de inalação (tubo cilíndrico de material acrílico transparente de 160 ml de volume, 43 mm de diâmetro e 110 mm de comprimento - Fig. 3.1), por nós concebida e especialmente construída para este estudo (*Faculté de Médecine Cordeliers - Laboratoire de Physiologie, Paris*) e que, por sua vez, era conectada à sonda de intubação endotraqueal[210].

Através da abertura lateral da câmara de inalação e com o auxílio de um Ambu, após a administração de cada dose procedia-se à ventilação manual durante 30 segundos, para permitir o esvaziamento da câmara de inalação e consequente inalação óptima do produto.

2.5. **Administração dos aerossóis de salbutamol e beclometasona - estudo nº 4.**

O salbutamol (*Ventoline®*, Laboratório *Glaxo*, França - 1 dose = 100 µg de princípio activo) e a beclometasona (*Bécotide®*, Laboratório *Glaxo*, França - 1 dose 50 µg de

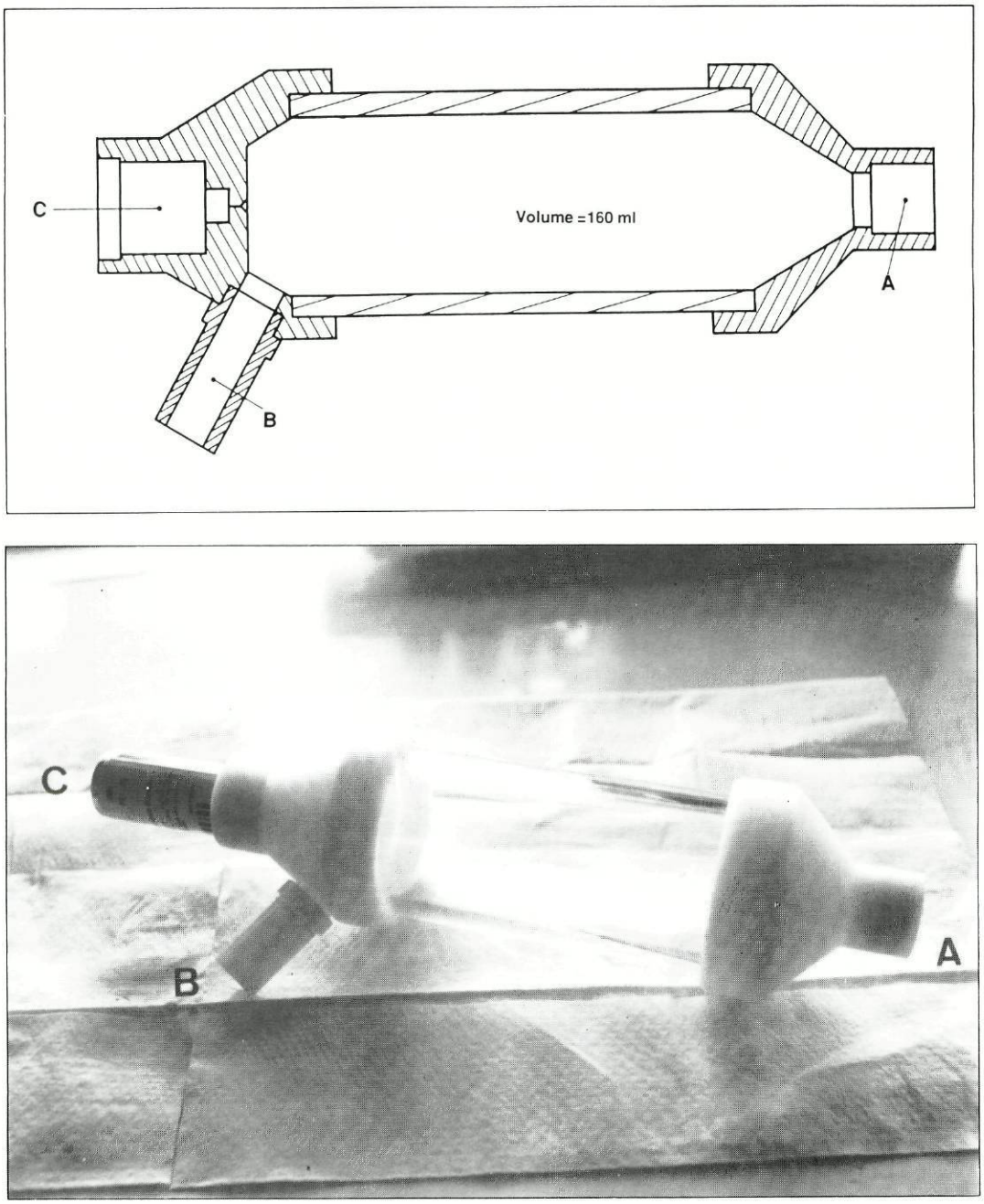


Fig. 3.1 – Câmara de inalação, para administração dos aerossóis: em cima, o esquema e, em baixo, o seu aspecto exterior. As 3 aberturas permitem adaptar a sonda endotraqueal (A), o Ambu (B) e o aerossol de dose calibrada (C).

princípio activo), ambos em aerossóis de dose calibrada, eram administrados no circuito de ventilação, após cuidadosa aspiração traqueal[164], utilizando a já referida câmara de inalação, uma por doente[210].

Os propelentes e o excipiente do aerossol de beclometasona eram os mesmos do aerossol de salbutamol.

Os doentes do grupo tratado receberam os aerossóis de salbutamol/beclometasona (200 μg de salbutamol e, 10 minutos depois, 100 μg de beclometasona) de 4 em 4 horas, durante 30 dias.

Os aerossóis de salbutamol mantiveram-se de 4 em 4 horas até aos 39 dias do estudo.

Os de beclometasona foram administrados de 8 em 8 horas do 31º ao 33º dia, de 12 em 12 horas do 34º ao 36º dia e uma vez por dia, de manhã, do 37º ao 39º dia do estudo.

Nos casos em que os doentes eram extubados antes de terminar o tratamento, este prosseguia com aerossóis de dexametasona em campânula até perfazer os 39 dias, utilizando nebulizadores de jacto, que libertavam um aerossol com diâmetro aerodinâmico de massa média inferior a 2 μm (*Microneb®, Maison Europe Medical).*

A posologia e o ritmo de administração dos aerossóis estavam mencionados em folhas disponíveis no serviço colocadas à cabeceira do doente a fim de minimizar os erros de administração, e que incluímos no Cap. IX - Anexos.

Durante todo o estudo (estudo nº 4) obedecemos aos seguintes critérios:

- as indicações habituais do tratamento com dexametasona endovenosa foram sempre respeitadas (necessidades ventilatórias aumentadas após os 15 dias de vida ou manutenção dos parâmetros de ventilação e da FiO_2 por um período superior a 10 dias);

- o aparecimento de uma colonização bacteriana traqueal não constituía motivo para parar o protocolo, a não ser que existissem sinais biológicos de infecção (hemograma com percentagem de fórmulas jovens > 10%, proteína C reactiva > 10 μg/ml);

- se surgissem efeitos secundários do salbutamol (nomeadamente, frequência cardíaca persistentemente > 200 bpm, agitação, convulsões, hipertermia (temperatura axilar > 38° C) e hipotensão[307]) e/ou da beclometasona (nomeadamente hiperglicemia (glicemia > 125 mg/dl) e hipertensão[307]), o tratamento era interrompido.

Os doentes do grupo controlo não receberam placebo.

O protocolo referente ao estudo nº 4, incluído no Cap. IX - Anexos, foi distribuído a todo o pessoal médico e de enfermagem, após apresentação em reunião de serviço e em várias reuniões com as diferentes equipas de enfermagem, tendo sido obtida a sua concordância activa.

2.6. Avaliação funcional respiratória

Os parâmetros funcionais respiratórios avaliados constam nas respectivas fichas de registo de dados no Cap. IX - Anexos.

A mecânica do sistema respiratório foi calculada utilizando a metodologia já referida.

A EFR dos RN do estudo nº 2 foi realizada a partir da 1ª semana de vida.

Os grupos controlo e tratado foram estudados sequencialmente (em primeiro lugar o grupo controlo) dado que, a partir do momento em que o serviço dispôs do SE para o tratamento dos SDR neonatais, não foi possível privar os doentes de tal tratamento, por razões éticas.

No estudo nº 3, Rrs e Crs foram determinadas durante a ventilação mecânica, em condições basais, 10 minutos após a administração do placebo e 10 minutos após o aerossol de salbutamol, em doses cumulativas (100, 200 e 400 μg).

O estudo terminava após a administração da última dose de salbutamol (400 μg) ou se a frequência cardíaca atingia 200 bpm, quando no estado basal era >150, ou 180 bpm, se no estado basal era <150.

Cada exame era precedido de cuidadosa aspiração traqueal, sendo Rrs e Crs determinadas após estabilização cardiovascular, avaliada pela frequência cardíaca e saturação transcutânea em oxigénio.

A absorção do salbutamol era avaliada pelo aumento significativo da frequência cardíaca (>10 bpm). O seu efeito broncodilatador foi definido em relação aos coeficientes de variação individuais de Rrs e Crs, calculados em 5 medidas obtidas no estado basal e expressos em percentagem (desvio padrão/média x 100). Considerava-se eficaz se causava uma modificação da mecânica respiratória superior a 2 dos referidos coeficientes de variação.

No dia seguinte (2º dia do estudo nº 3) avaliou-se a duração do efeito de 200 μg de salbutamol, sendo Rrs e Crs determinadas no estado basal e aos 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após o tratamento.

No estudo nº 4, as medidas da mecânica respiratória foram efectuadas no início e ao 8º dia do estudo. A EFR foi igualmente realizada após aspiração traqueal e estabilização cardiovascular (estado basal), 10 minutos depois da administração do aerossol de salbutamol (200 μg) e 10 minutos após o aerossol de beclometasona (100 μg).

A avaliação funcional foi estabelecida pela comparação entre os 2 grupos (tratado e controlo) dos valores da mecânica respiratória, determinados ao 1º e ao 8º

dias do estudo. Considerámos, tal como no estudo nº 3, que o medicamento (salbutamol ou beclometasona) era eficaz se, após a sua administração, havia diminuição nos valores de Rrs e/ou aumento nos de Crs superior a dois coeficientes de variação individuais para essas variáveis.

Os coeficientes de variação eram igualmente calculados em 5 medidas obtidas no estado basal e expressos em percentagem.

A absorção do salbutamol foi avaliada pelo aumento significativo da frequência cardíaca (> 10 bpm).

Não confirmámos a absorção da beclometasona.

2.7. Avaliação clínica

No estudo nº 3, avaliámos exclusivamente os efeitos imediatos do aerossol de salbutamol na $StcO_2$ e na FC.

A avaliação clínica dos doentes dos estudos nºs 2 e 4 foi efectuada até aos 120 dias de vida.

Nos estudos nºs 2 e 4, considerámos como primeiro critério de eficácia da terapêutica instituída, a menor incidência de DBP[15] e/ou a sua menor gravidade[334]. Como segundo critério, considerámos a menor duração da ventilação mecânica e/ou da oxigenoterapia, avaliadas, no estudo nº 2, aos 120 dias de vida e, no estudo nº 4, aos 39 dias do estudo (fim do tratamento) e aos 120 dias de vida.

Para avaliar a segurança da terapêutica registámos as situações clínicas de hemorragia intraventricular (graus III e IV) e de leucomalácia periventricular[242], bem como as de persistência do canal arterial, de hemorragia pulmonar e de infecção.

A DBP, definida pelos critérios de Bancalari[15], foi classificada quanto à gravidade em moderada e grave[334]: DBP moderada se a ventilação mecânica era inferior a 3 meses e a oxigenoterapia a 4 meses; DBP grave se a ventilação mecânica era necessária mais de 3 meses e/ou a oxigenoterapia mais de 4 meses; a DBP era igualmente considerada grave se a insuficiência respiratória causava a morte mesmo antes dos 28 dias de vida, desde que fosse confirmada no exame necrópsico[196,292].

Tomámos como critérios de gravidade da doença respiratória inicial (estudos nºs 2 e 4), os parâmetros de ventilação e a FiO_2, presentes no momento da admissão do doente, bem como a quantificação do risco de DBP[333].

Para comparar a gravidade da doença respiratória (estudo nº 4) entre grupos tratado e controlo, no momento da EFR utilizámos o índice de ventilação (FiO_2 x PMVA) proposto por Zupan *et al.*[334], que é uma simplificação do de Ortega *et al.*[240].

Este índice não foi utilizado na avaliação da gravidade inicial da doença respiratória, dado não ter sido calculado em todos os doentes no momento da admissão.

No estudo nº 2, avaliámos o efeito do tratamento sobre as necessidades ventilatórias e de oxigenoterapia, que quantificámos pela determinação do índice de ventilação no momento da EFR.

No estudo nº 4, determinámos, igualmente, o referido índice no momento da 2ª EFR.

A prescrição de corticoterapia por via geral[64] pelo médico da UCIN, foi aceite como critério de gravidade da doença respiratória, sendo os corticosteróides administrados se havia aumento das necessidades ventilatórias após os 15 dias de vida ou manutenção dos parâmetros de ventilação e da FiO_2 por um período superior a 10 dias.

A suspeita clínica de ruptura alveolar foi sempre confirmada pela radiografia pulmonar. Registámos a presença de enfisema intersticial pulmonar quando havia imagem radiológica de enfisema intraparenquimatoso pelo menos num lobo.

A hemorragia pulmonar foi diagnosticada pela presença de secreções traqueobrônquicas hemáticas abundantes, com deterioração clínica e necessidade de aumentar os parâmetros de ventilação.

O canal arterial foi diagnosticado clinicamente e confirmado por *Doppler*.

Em todos os RN foram realizadas, pelo menos, três ecografias transfontanelares: uma, nas primeiras horas de vida após a admissão na Unidade de Cuidados Intensivos; outra, aos 7 dias de vida e finalmente a 3ª, antes da alta. Classificámos as hemorragias intraventriculares em graus (I, II, III e IV) e registámos os casos de hemorragia de grau III e IV[242] e de leucomalácia periventricular.

Os diagnósticos de infecção e/ou colonização foram baseados em critérios clínicos, biológicos (hemograma com percentagem de fórmulas jovens >10%, proteína C reactiva >10 μg/ml) e bacteriológicos.

No estudo nº 4 assinalámos, além dos parâmetros atrás referidos, o número de doentes com episódios de broncospasmo e as situações em que foram prescritos broncodilatadores (salbutamol e/ou teofilina). Considerámos a existência de episódios de broncospasmo sempre que havia diminuição global do murmúrio vesicular e expiração sibilante, mantidas após aspiração cuidadosa das secreções traqueo-brônquicas.

Registámos os óbitos até aos 120 dias de vida.

Os protocolos dos estudos realizados encontram-se no Capítulo IX - Anexos.

2.8. Apresentação dos resultados e métodos estatísticos

Os resultados das características clínicas dos doentes, bem como dos valores de Rrs e Crs, são expressos em médias ± desvio padrão e as frequências em percentagem.

Os resultados são apresentados, para melhor visualização, em figuras, quadros e gráficos.

Os coeficientes de variação de Rrs e Crs (desvio padrão/média x 100) são expressos em percentagem.

De acordo com os objectivos, utilizámos os seguintes métodos estatísticos:

- *Análise de variância multifactorial* - para comparação de médias entre vários grupos.
- *"Rank test"* - para comparação dos valores medianos de Rrs e Crs entre os diferentes regimes terapêuticos.
- *Análise de regressão linear* - para estudar a variação de uma grandeza em função de outra e *correlação* - para avaliar a interdependência entre duas grandezas.
- *Prova exacta de Fisher* - para comparação de proporções em tabelas de 2x2.
- *"Log rank test"* - para comparar os tempos de permanência em ventilação e em oxigenoterapia[244].
- *"Wilcoxon rank sum test"* - para comparação do valor mediano de variáveis sem distribuição normal.

Todos os dados foram tratados em computador.

Quando não especificado, o valor de p foi considerado estatisticamente não significativo, se superior ou igual a 0,05.

IV - Resultados

Entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 1991 estiveram hospitalizados no *Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatales* do Hospital *Antoine Béclère, Clamart*, França, 691 RNPT dos quais 573 receberam ventilação mecânica e, destes, 30% mantiveram-se ventilados após a primeira semana de vida.

De acordo com as características da população, definidas na metodologia, estudámos 142 RNPT de idade gestacional compreendida entre 26 e 35 semanas, peso ao nascer entre 710 e 2140 gramas, sendo 94 do sexo masculino e 48 do sexo feminino.

Com base nos objectivos formulados, esta população foi dividida em 4 subamostras populacionais para realização dos 4 estudos que passamos a descrever.

1. Variabilidade da mecânica respiratória passiva, avaliada pela técnica da respiração única - estudo nº 1

1.1. Caracterização da população (subamostra nº 1)

Dos 20 doentes seleccionados para este estudo, foi apenas possível terminar o estudo funcional respiratório em 15, já que não se conseguiram interpretar os traçados obtidos em 5 RN.

A idade gestacional média dos RN estudados foi de 28,4±1,8 semanas, o peso ao nascer de 1095±193 gramas e a idade pós-natal de 30,2±24,2 dias (Quadro 1.1).

Quadro 1.1 - **Características clínicas dos doentes**

	$\bar{x} \pm s$	âmbito
Idade gestacional (semanas)	28,4 ± 1,8	26 - 32
Peso ao nascer (gramas)	1095 ± 193	830 - 1450
Idade pós-natal (dias)	30,2 ± 24,2	5 - 74
Peso (gramas)	1378 ± 386	1040 - 2430

$\bar{x}\pm s$ = média ± desvio padrão

Quadro 1.2 - **Valores de Rrs e Crs avaliados com 15 minutos de intervalo**

	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*
Rrs ($cmH_2O/ml/s$)	0,336 ± 0,106	0,225 - 0,638
Rrs aos 15 minutos	0,321 ± 0,102	0,190 - 0,598
Crs (ml/cmH_2O)	0,95 ± 0,36	0,30 - 0,41
Crs aos 15 minutos	0,99 ± 0,34	0,28 - 1,42

$\bar{x}\pm s$ = média ± desvio padrão. Não há diferenças significativas entre os valores da mecânica respiratória avaliados com 15' de intervalo.

1.2. Avaliação da mecânica respiratória

Não se verificaram diferenças significativas entre as 2 séries de medidas, repetidas com 15 minutos de intervalo, tanto para Rrs (0,336±0,106 $cmH_2O/ml/s$ vs 0,321±0,102) como para Crs (0,95±0,36 ml/cmH_2O vs 0,99±0,34) (Quadro 1.2 e Fig. 1.3).

Os coeficientes de variação intra-individuais de Rrs e de Crs foram respectivamente de 14,6±5,3% e de 15,5±5,8% (Quadro 1.3).

Os Quadros dos resultados individuais estão incluídos no Cap. IX - Anexos.

2. Efeito de um surfactante exógeno artificial (*Exosurf®*) em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 2

2.1. Caracterização da população (subamostra nº 2)

Dos 50 RN seleccionados para este estudo, 25 não receberam tratamento (grupo controlo) e os outros 25 foram tratados com SE artificial (*Exosurf®*) após os primeiros

Quadro 1.3 - **Coeficientes de variação de Rrs e de Crs**

	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*
Coeficiente de variação de Rrs (%)	14,6 ± 5,3	5,7 - 23,7
Coeficiente de variação de Crs (%)	15,5 ± 5,8	5,5 - 26,5

$\bar{x}\pm s$ = média ± desvio padrão.

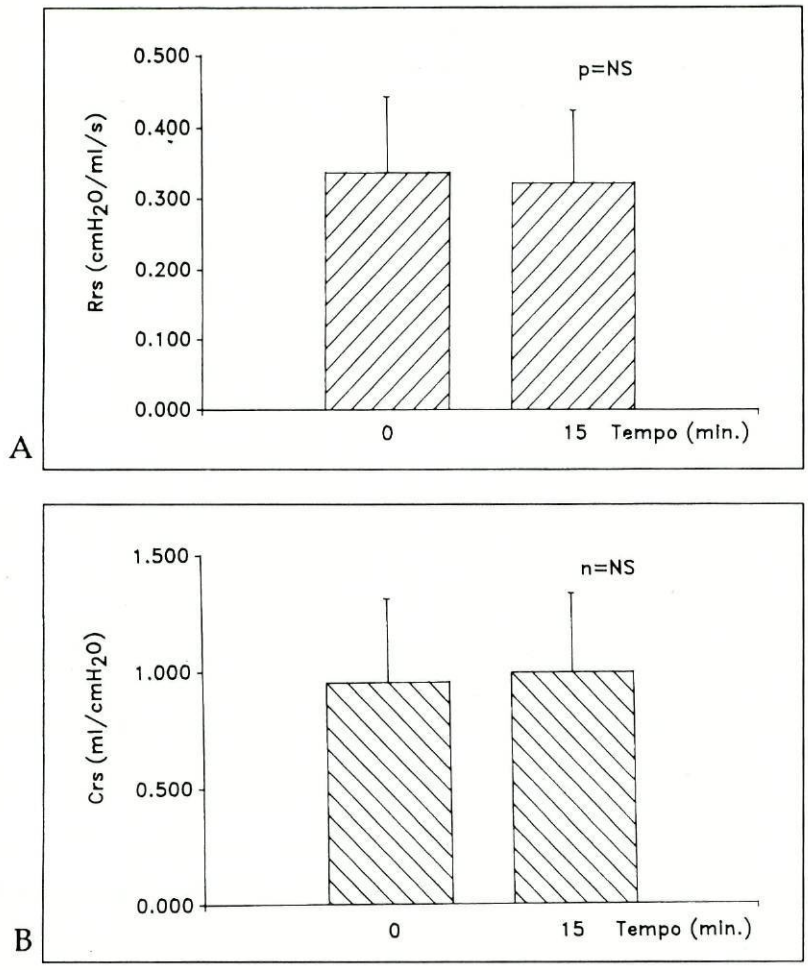


Fig. 1.3 - Rrs (A) e Crs (B), em valor absoluto (média ± desvio padrão), determinadas pela técnica da respiração única, com 15 minutos de intervalo. NS = não significativo.

sinais de SDR (grupo surfactante ou tratado).

Foi apenas possível avaliar a mecânica respiratória em 20 doentes do grupo controlo e em 19 do grupo tratado.

Quadro I - **Características clínicas dos recém-nascidos**

	Grupo controlo (n = 20)		*Grupo tratado (n = 19)*	
	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*
Idade gestacional (semanas)	28,7 ± 1,8	26 - 33	29,4 ± 1,9	26 - 33
Peso ao nascer (gramas)	1176 ± 338	790 - 2100	1255 ± 328	710 - 2000
Idade pós-natal (dias)	10,6 ± 3,7	7 - 22	11 ± 3,6	7 - 18
Peso (gramas)	1141 ± 357	640 - 2100	1226 ± 321	700 - 1910

$\bar{x} \pm s$ = média ± desvio padrão. Não há diferenças significativas entre os dois grupos.

Quadro 2.2 – **Características clínicas pré-natais e neonatais**

	Grupo controlo (n = 20)		*Grupo tratado (n = 19)*	
	n	*(%)*	*n*	*(%)*
Sexo				
M	13	(65)	14	(73)
F	7	(35)	5	(26)
RPM	1	(5)	2	(11)
Pré-eclampsia	3	(15)	2	(42)
Tipo de parto				
Vaginal	8	(40)	8	(42)
Cesariana	12	(60)	11	(58)
Terapêutica				
Corticosteróides	0	(0)	1	(5)
Estimulantes β	7	(35)	6	(32)

RPM = ruptura prolongada de membranas (mais de 24 horas antes do parto). Não há diferenças significativas entre os dois grupos.

Nos RN do grupo controlo, não foi possível concluir a EFR em 3 RN por impossibilidade de interpretação dos traçados e, em 2, pela existência persistente de fugas de ar entre a sonda endotraqueal e a traqueia, o que não permitiu a estabilização da pressão em planalto.

No grupo tratado, em 4 RN não foi possível interpretar os traçados e, em 2, a presença de fugas de ar à volta da sonda endotraqueal, impediu a utilização dos traçados para os cálculos.

Quadro 2.3 - **FiO_2, parâmetros de ventilação mecânica e risco de DBP avaliados na admissão do doente**

	Grupo controlo (n = 20)		*Grupo tratado (n = 19)*	
	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*
FiO_2 (%)	62 ± 20	21 - 100	59 ± 21	25 - 100
Plmax. (cmH_2O)	23 ± 4,5	15 - 38	22 ± 3,6	16 - 30
PEP (cmH_2O)	3,5 ± 0,9	2 - 5	3,5 ± 0,8	2 - 4
Risco de DBP (%)	60 ± 24	10 - 85	45 ± 24	10 - 85

$\bar{x} \pm s$ = média±desvio padrão; FiO_2 = Fracção de oxigénio no ar inspirado; Plmax. = Pressão inspiratória máxima; PEP = Pressão expiratória positiva. Não há diferenças significativas entre os dois grupos.

A idade gestacional média, o peso ao nascer e a idade pós-natal dos RN, no momento da EFR, eram respectivamente de 28,7±1,8 semanas, 1176±338 gramas e 10,6±3,7 dias, no grupo controlo vs 29,4±1,9 semanas, 1255±328 gramas e 11±3,6 dias, no grupo tratado (Quadro 2.1).

No grupo controlo, 13 RN eram do sexo masculino e 7 do sexo feminino, enquanto no grupo tratado, 14 eram do sexo masculino e 5 do feminino.

Não havia diferença significativa entre os dois grupos no que se refere à idade gestacional, idade pós-natal e peso, bem como no tipo de parto, existência de pré-eclampsia materna e terapêutica antenatal, quer com corticosteróides, quer com estimulantes β, factores que poderiam ter influenciado a gravidade da doença pulmonar (Quadro 2.2).

Em relação à FiO_2 e aos parâmetros de ventilação mecânica, na admissão ao serviço não havia igualmente diferenças significativas entre os dois grupos (FiO_2 de 62±20%, PImax. de 23±4,5 cmH_2O e PEP de 3,5±0,9 cmH_2O, para o grupo controlo vs

Quadro IV – **Valores da mecânica respiratória e índices de ventilação após a primeira semana de vida**

	Grupo controlo (n = 20)		*Grupo tratado (n = 19)*		
	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*	*p*
Rrs (cmH_2O/ml/s)	0,381 ± 0,105	0,176 - 0,598	0,326 ± 0,065	0,218 - 0,431	0,10
Crs (ml/cmH_2O)	0,82 ± 0,37	0,34 - 1,49	1,12 ± 0,38	0,62 - 2,27	< 0,02
Índice de ventilação	3,55 ± 1,76	2 - 10	2,11 ± 0,88	2 - 4	< 0,001

$\bar{x} \pm s$ = *média ± desvio padrão*

Quadro V – **Coeficientes de variação de Rrs e de Crs**

Grupos	*(n)*	*Coef. variação de Rrs (%)*		*Coef. variação de Crs (%)*	
		$\bar{x}\pm s$	*âmbito*	$\bar{x}\pm s$	*âmbito*
Controlo	(20)	11,5 ± 5,1	4 - 19	14,1 ± 8,6	2,2 - 20,9
Tratado	(19)	8,7 ± 5,0	0,7 - 29,3	14,6 ± 8,4	1,6 - 29,4
Total	(39)	10,2 ± 5,2	0,7 - 29,3	14,3 ± 8,5	1,6 - 29,4

$\bar{x}\pm s$ = *média ± desvio padrão*

FiO_2 de 59±21%, PImax de 22±3,6 cmH_2O e PEP de 3,5±0,8 cmH_2O, para o grupo tratado) (Quadro 2.3).

O risco de DBP nos nossos doentes, calculado com base na idade gestacional e na existência de DMH[333], era semelhante nos dois grupos (60±24% no grupo controlo vs 45±24% no grupo tratado - Quadro 2.3).

2.2. **Avaliação da mecânica respiratória**

No estudo da mecânica respiratória após a primeira semana de vida, não se encontraram diferenças significativas na Rrs entre os dois grupos.

A Crs (ml/cmH_2O) foi de 1,12±0,38, no grupo tratado vs 0,82±0,37, no grupo controlo ($p<0,02$) e o índice de ventilação foi de 2,11±0,88, no grupo tratado vs 3,55±1,76, no grupo controlo ($p<0,001$) - Quadro 2.4, Figs. 2.1 e 2.2.

Os coeficientes de variação de Rrs e Crs, avaliados nestes doentes, estão mencionados no Quadro 2.5 e foram, respectivamente nos grupos controlo e tratado, de 11,5±5,1% e 8,7±5,0%, para Rrs e de 14,1±8,6% e 14,6±8,4% para Crs. No conjunto dos doentes dos 2 grupos, os coeficientes de variação foram de 10,2±5,2% para Rrs e de 14,3±8,5% para Crs.

2.3. **Avaliação clínica**

O número de doentes que não desenvolveram DBP foi de 10 (53%) no grupo tratado vs 1 (5%) no grupo controlo ($p=0,001$). Nos doentes que evoluíram para DBP,

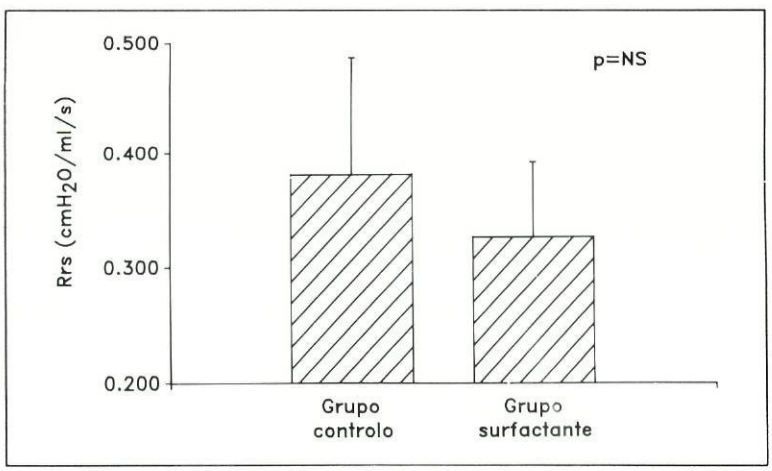


Fig. 2.1 – Rrs, em valor absoluto, determinada pela técnica da respiração única, após a primeira semana de vida. NS = não significativo.

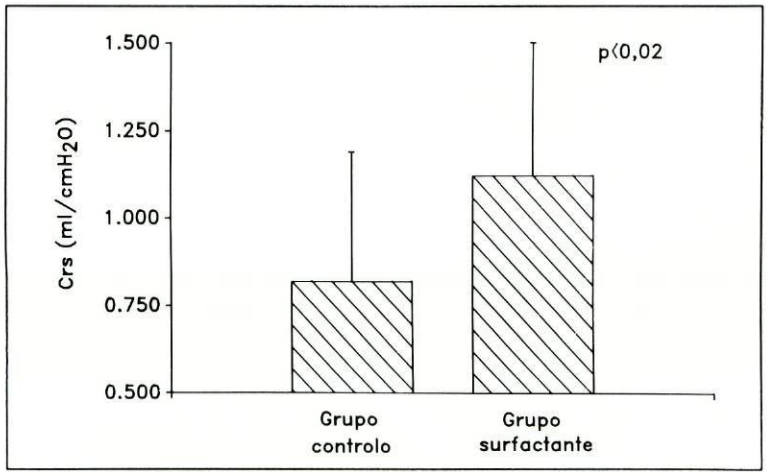


Fig. 2.2 – Crs, em valor absoluto, determinada pela técnica da respiração, após a primeira semana de vida. A Crs foi significativamente mais elevada nos doentes do grupo tratado (p<0,02).

registámos 2 (11%) casos de DBP grave no grupo tratado vs 8 (40%) no grupo controlo (p=0,039).

Houve necessidade de administrar corticoterapia por via geral em 8 (42%) doentes do grupo tratado vs 15 (75%) do grupo controlo (p=0,038).

O enfisema intersticial pulmonar foi observado em 2 (11%) casos no grupo tratado e em 8 (40%) no controlo (p=0,039).

Não registámos diferenças significativas entre os dois grupos no que se refere à existência de pneumotórax e hemorragia pulmonar nem na mortalidade de causa respiratória (Quadro 2.6).

Não houve diferenças significativas na persistência do canal arterial, registando-se 7 (37%) casos no grupo tratado e 9 (45%) no grupo controlo (p=0,323).

Não encontrámos diferença significativa no que se refere à hemorragia intraventricular (graus III e IV), tendo esta sido observada unicamente em 1 RN no grupo controlo (p=0,513), bem como em relação à leucomalácia periventricular (1 caso no grupo tratado vs 3 no controlo, p=0,282).

A infecção bacteriana ou fúngica secundária e a colonização traqueal, registaram-se em 8 (42%) vs 10 (50%) (p=0,350) e 14 (74%) vs 15 (75%) doentes (p=0,600), respectivamente no grupo tratado e no grupo controlo .

Encontrámos diferença significativa entre os dois grupos no número de doentes tanto em ventilação mecânica como em oxigenoterapia, avaliados até aos 120 dias de vida (Figs. 2.3 e 2.4).

Os Quadros dos resultados individuais estão incluídos no Cap. IX - Anexos.

Quadro 2.6 – **Avaliação clínica dos doentes até aos 120 dias de vida**

	Grupo controlo (n = 20)		*Grupo tratado (n = 19)*		
	n	*(%)*	*n*	*(%)*	*p*
Ausência de DBP	1	(5)	10	(53)	0,001
DBP*	19	(95)	9	(47)	0,001
DBP moderada	11	(55)	7	(37)	0,424
DBP grave	8**	(40)	2	(11)	0,039
Enfisema intersticial pulmonar	8	(40)	2	(11)	0,039
Pneumotórax	3	(15)	1	(5)	0,322
Hemorragia pulmonar	0	(0)	1	(5)	0,487
Corticoterapia por via geral	15	(75)	8	(42)	0,038
Mortalidade de causa respiratória	1	(5)	0	(0)	0,513

**Para classificar a DBP em moderada e grave os doentes foram seguidos até aos 4 meses. **Um recém-nascido falecido aos 19 dias de vida foi incluído na análise, tendo sido demonstrada DBP no exame necrópsico.*

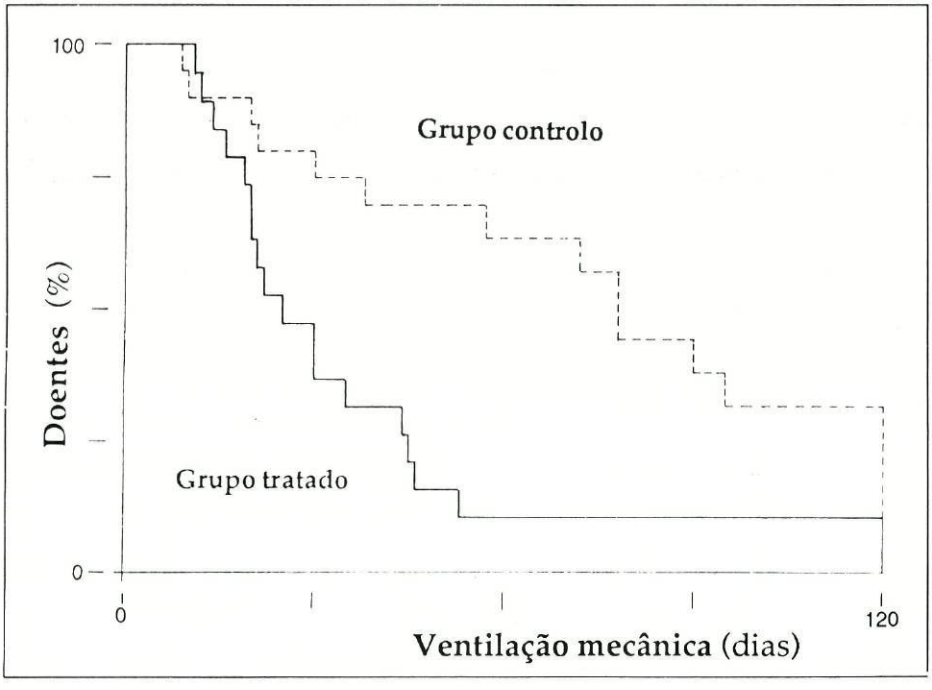


Fig. 2.3 – Duração da ventilação mecânica avaliada aos 120 dias de vida (curvas de Kaplan-Meier). Observa-se uma diferença significativa entre o grupo tratado com surfactante e o grupo controlo (p=0,019).

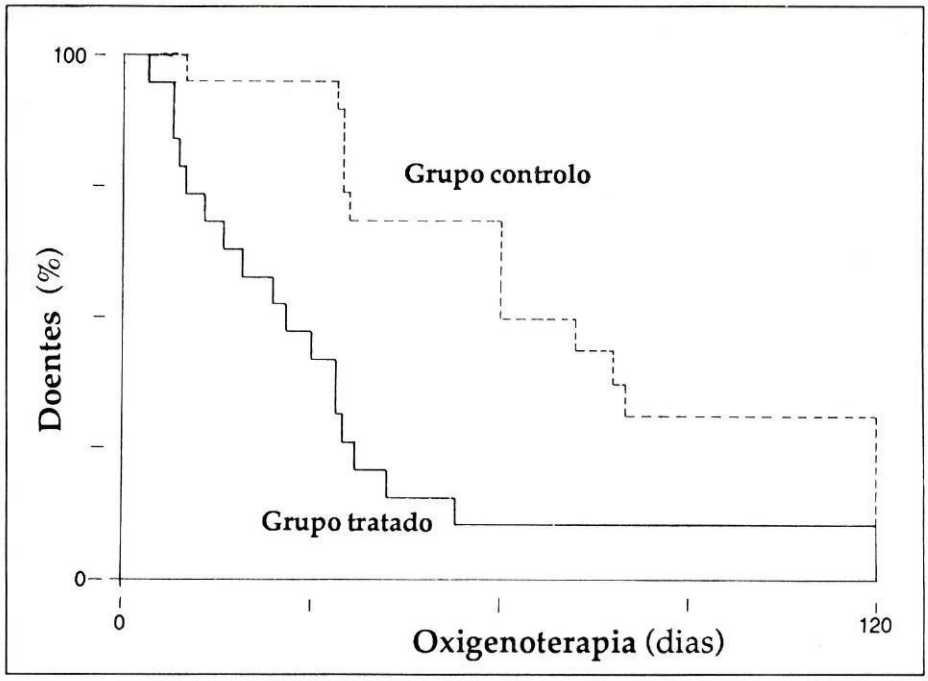


Fig. 2.4 – Duração da oxigenoterapia avaliada aos 120 dias de vida (curvas de Kaplan-Meier). Observa-se uma diferença significativa entre o grupo tratado com surfactante e o grupo controlo (p=0,004).

3. Efeito broncodilatador do salbutamol, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 3

3.1. Caracterização da população (subamostra nº 3)

Dos 15 RN seleccionados, só em 10 pudemos completar o estudo funcional respiratório: em 3 RN, houve impossibilidade de interpretar os traçados (ausência de curvas débito/volume passivas), enquanto que a descoberta de um pneumotórax num RN e as persistentes fugas de ar à volta da sonda endotraqueal durante o exame de outro, impediram-nos de prosseguir o estudo.

Dos 10 doentes estudados no primeiro dia (curva dose-resposta), só em 7 foi possível avaliar a duração do efeito do salbutamol no segundo dia do estudo: 1 doente foi submetido a tratamento com aminas simpaticomiméticas, noutro, a interpretação dos traçados foi impraticável e, ainda noutro, não foi possível realizar a EFR por avaria técnica do aparelho.

No momento da EFR, a idade gestacional era de 28,5±1,8 semanas, o peso ao nascer de 1021±176 gramas e a idade pós-natal média de 13,3±4,9 dias (Quadro 3.1).

Quadro 3.1 – **Características clínicas dos recém-nascidos**

	$\bar{x} \pm s$	âmbito
Idade gestacional (semanas)	28,5 ± 1,8	26 - 32
Peso ao nascer (gramas)	1021 ± 176	790 - 1340
Idade pós-natal (dias)	13,3 ± 4,9	7 - 22
Frequência cardíaca (bpm)	156 ± 20	117 - 178
$StcO_2$ (%)	94 ± 3	90 - 98
PImax (cmH_2O)	25 ± 4	18 - 34
FiO_2 (%)	32 ± 8	21 - 50

$\bar{x}\pm s$ = média±desvio padrão; $StcO_2$ = saturação transcutânea em oxigénio; PImax = pressão inspiratória máxima; PEP = pressão expiratória positiva; FIO_2 = fracção do oxigénio no ar inspirado.

3.2. Avaliação da mecânica respiratória

Todos os RN tinham diminuição da função respiratória, avaliada pelo valor aumentado da Rrs (0,360±0,140 $cmH_2O/ml/s$) e pelo valor diminuído de Crs no estado basal (0,76±0,23 ml/cmH_2O) - Quadro 3.2.

Os coeficientes de variação para Rrs e Crs foram respectivamente de 9±5,4% e 13±7,3%.

Após inalação do placebo, não houve modificações significativas na mecânica respiratória, $StcO_2$ e frequência cardíaca.

O salbutamol provocou diminuição significativa, dependente da dose, na Rrs ($p<0,05$), e aumento igualmente significativo na Crs ($p<0,001$), determinadas pela análise de variância a dois factores. Após 200 µg de salbutamol, Rrs ($cmH_2O/ml/s$)

Quadro 3.2 – **Valores da mecânica respiratória no estado basal e coeficientes de variação de Rrs e de Crs**

	$\bar{x} \pm s$	âmbito
Rrs ($cmH_2O/ml/s$)	0,360 ± 0,140	0,130 - 0,640
Coeficiente de variação de Rrs (%)	9,0 ± 5,4	1,7 - 17,3
Crs (ml/cmH_2O)	0,76 ± 0,23	0,38 - 1,10
Coeficiente de variação de Crs (%)	13,0 ± 7,3	4,0 - 25,0

$\bar{x}\pm s$ = média ± desvio padrão.

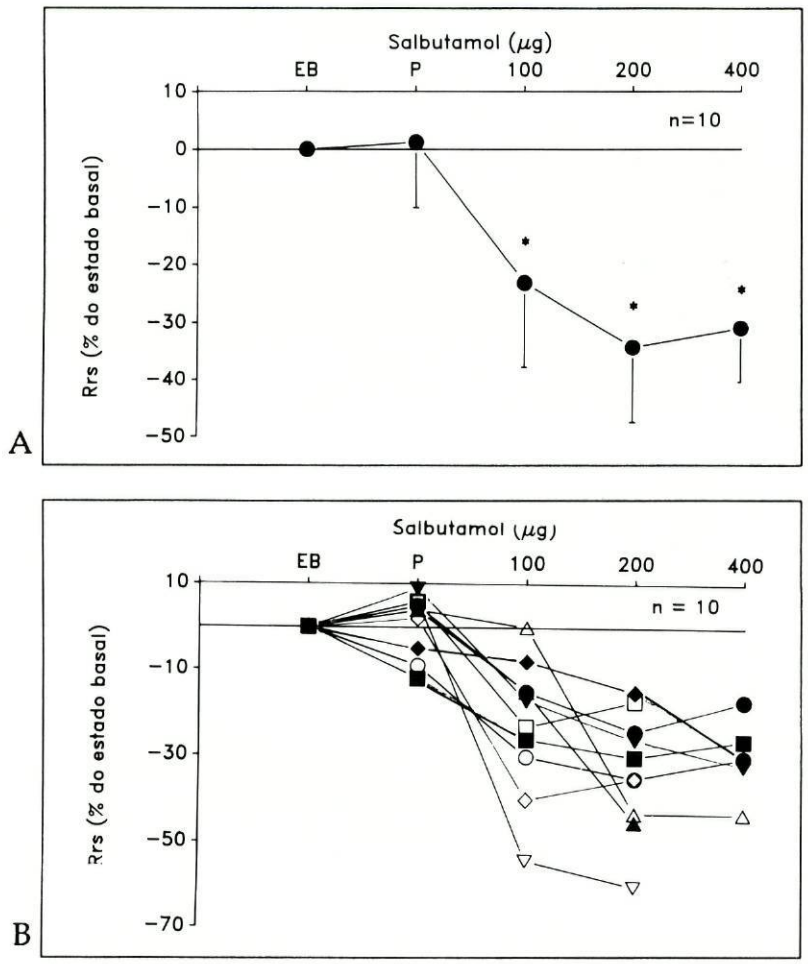


Fig. 3.2. - Efeito de salbutamol na Rrs- diminuição média (A) e individual (B) de Rrs, em percentagem do valor basal (EB), e após doses crescentes de salbutamol (100, 200 e 400 μg). P=placebo. Os valores são representados em média ± desvio padrão. *=p<0,05, em relação ao valor basal.

diminuiu de 0,360±0,140 para 0,241±0,086 (p<0,05) e Crs (ml/cmH_2O) aumentou de 0,76±0,23 para 1,2±0,31 (p<0,01) - Figs. 3.2 e 3.3.

Observou-se um aumento significativo na $StcO_2$ (p<0,001) e encontrámos uma correlação linear também significativa entre a $StcO_2$ e a Crs ($StcO_2$ = 89,9 + 0,055 Crs, p<0,001) - Figs. 3.4 e 3.5.

Registou-se aumento significativo da frequência cardíaca (p<0,001) - Fig. 3.6.

Utilizando a definição referida na metodologia, 9 (90%) dos 10 RN responderam ao salbutamol, tanto na Rrs como na Crs. Dez (100%) responderam significativamente na Rrs e 9 na Crs. Em relação a Rrs, 7 (70%) doentes responderam a 100 μg, 2 (20%) a 200 μg e 1 (10%) a 400 μg. Em relação a Crs, 6 (60%) doentes responderam a 100 μg, 3 (30%) a 200 μg e 1 (10%) não respondeu (Quadro 3.3).

O efeito de 200 μg de salbutamol, avaliado em 7 RN no segundo dia do estudo,

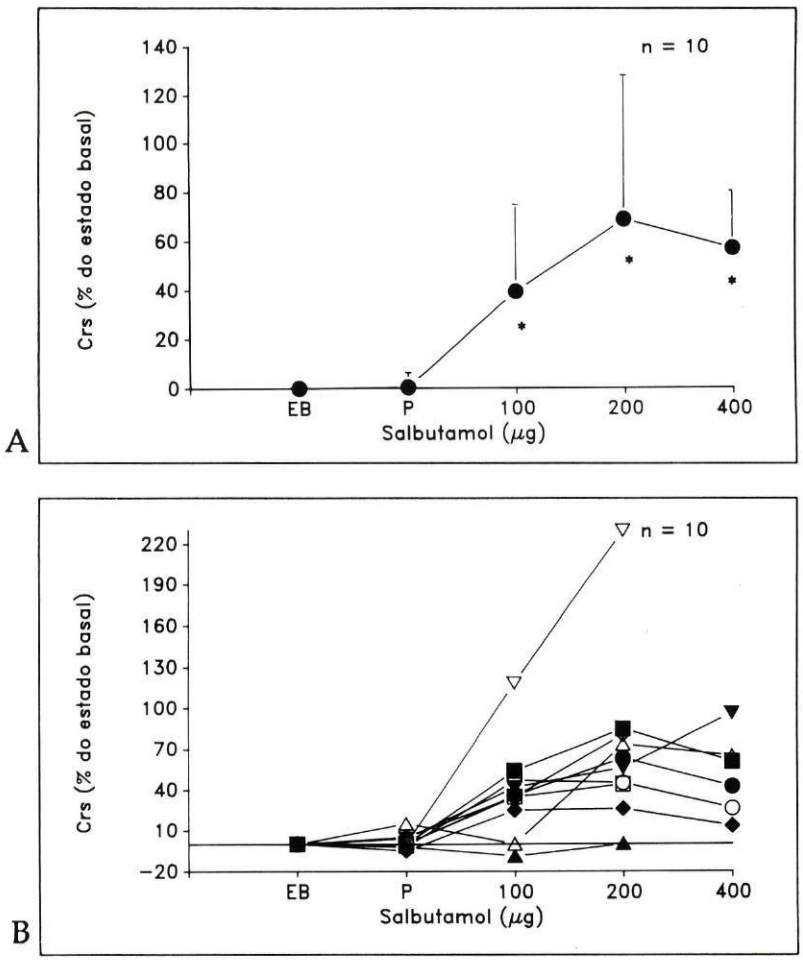


Fig. 3.3 – Efeito do salbutamol na Crs -aumento médio (A) e individual (B) de Crs, em percentagem do valor basal (EB), e após doses crescentes de salbutamol (100, 200 e 400 μg). P =placebo. Os valores são representados em média ± desvio padrão. *=p<0,001, em relação ao valor basal.

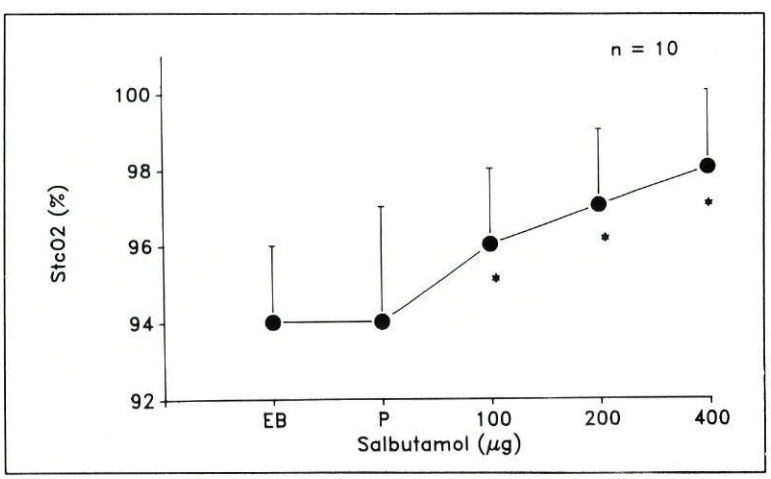


Fig. 3.4 – Efeito do salbutamol na saturação transcutânea em oxigénio. EB =estado basal; P =placebo. Os valores são representados em média ± desvio padrão. *=p<0,001.

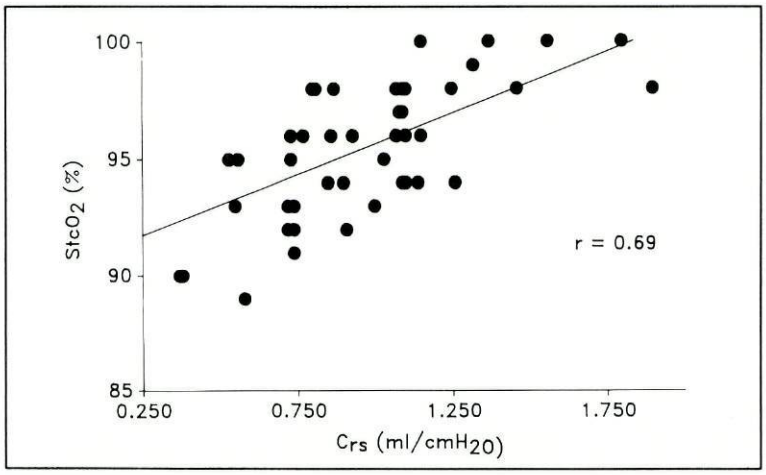


Fig. 3.5 – Recta de regressão linear entre $StcO_2$ e Crs. $StcO_2$ = 89,9 + 0,055 Crs, p<0,001. r =coeficiente de correlação.

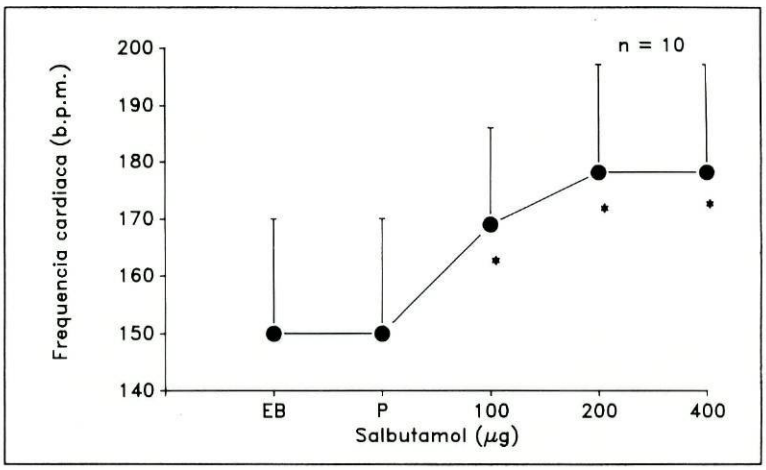


Fig. 3.6 – Efeito do salbutamol na frequência cardíaca. EB=estado basal; P=placebo. Os valores são representados em média ± desvio padrão. *=p<0,001.

foi máximo aos 30 minutos e manteve-se relativamente sem alteração até à 3ª hora. Quatro horas após a administração do aerossol de salbutamol, a mecânica respiratória voltou aos valores basais (Fig. 3.7).

Os Quadros dos resultados individuais estão incluídos no Cap. IX - Anexos.

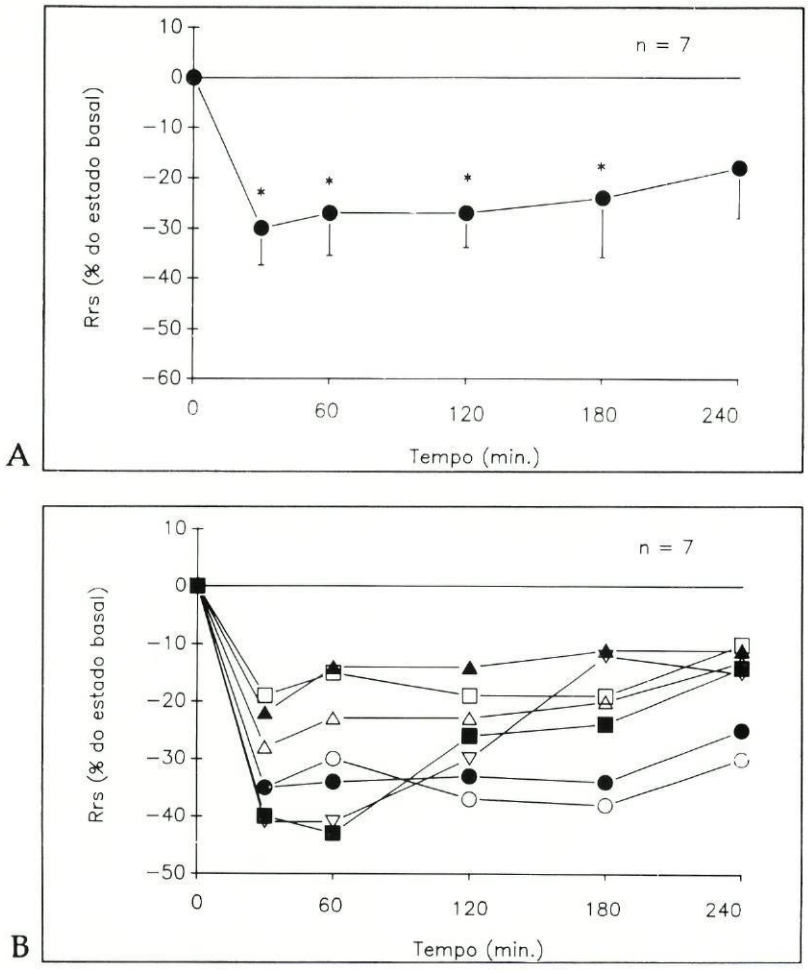


Fig. 3.7 – Duração do efeito de 200 µg de salbutamol na Rrs em percentagem do valor basal, em média (A) e individual (B), nas 4 horas que se seguiram à administração do aerossol. O efeito broncodilatador desaparece a partir da 3ª hora. *=p<0,05.

Quadro 3.3 – **Efeito individual do salbutamol na Rrs e Crs, em relação a dois coeficientes de variação.**

Doente (nº)	*Diminuição de Rrs* (% do estado basal)				*Aumento de Crs* (% do estado basal)			
	2 coef. var.	*100µg*	*200µg*	*400µg*	*2 coef. var.*	*100µg*	*200µg*	*400µg*
1	12	29 *	34	30	11	47 *	45	30
2	11	15 *	24	20	10	36 *	63	42
3	8	0	43 *	43	29	0	72 *	64
4	15	15	46 *	—	8	3	9	—
5	4	23 *	20	—	13	35 *	44	—
6	14	25 *	30	25	32	54 *	84	61
7	34	54 *	60	—	37	130 *	230	—
8	20	24 *	32	32	38	40 *	42	8
9	35	40 *	43	—	50	35	80 *	—
10	29	7	15	30 *	33	25	36 *	26

* = > 2 coeficientes de variação

Quadro 4.1 – **Características dos recém-nascidos**

	Grupo tratado (n = 28)		*Grupo controlo (n = 29)*	
	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*
Idade gestacional (semanas)	29 ± 2,4	26 - 35	29 ± 2,5	26 - 35
Idade pós-natal (dias)	10,8 ± 3,3	7 - 18	9,3 ± 2,6	7 - 16
Peso ao nascer (gramas)	1298 ± 392	710 - 2100	1232 ± 339	780 - 2130
Peso (gramas)	1256 ± 392	700 - 2150	1176 ± 328	730 - 2140
Risco de DBP (%)	54 ± 27	3 - 85	50 ± 25	3 - 85
FiO_2 (%)*	59 ± 21	21 - 100	59 ± 26	25 - 100
PI max (cm H_2O)*	23 ± 2,9	16 - 26	24 ± 3,4	18 - 32
PEP (cm H_2O)*	3,6 ± 0,8	2 - 4	3,9 ± 0,8	2 - 5
Índice de ventilação**	2,07 ± 0,90	1 - 4	2,38 ± 1,57	1 - 8

**Na admissão ao Serviço; **No início do estudo. $\bar{x} \pm s$ = média ± desvio padrão.*
Não há diferenças significativas entre os dois grupos.

4. Efeito da associação salbutamol/beclometasona, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 4

4.1. Caracterização da população (subamostra nº 4)

Dos 57 RN seleccionados, foi possível concluir a EFR, no início do estudo, em 29 doentes (17 do grupo tratado e 12 do controlo) e o estudo clínico em todos os 28 RN do grupo tratado e os 29 do controlo.

A idade gestacional média, o peso ao nascer e a idade pós-natal dos RN, no momento da 1ª EFR, eram respectivamente de 29±2,4 semanas, 1298±392 gramas e 10,8±3,3 dias, no grupo tratado vs 29±2,5 semanas, 1232±339 gramas e 9,3±2,6 dias, no grupo controlo (Quadro 4.1).

No grupo tratado, 19 RN eram do sexo masculino e 9 do feminino, enquanto que no grupo controlo, 20 eram do sexo masculino e 9 do feminino.

No início do estudo, o número de RN em oxigenoterapia era de 19 no grupo tratado e de 27 no grupo controlo (p=0,035). Não se observaram diferenças significativas na FiO_2, PImax., risco de DBP e índice de ventilação entre os dois grupos.

Como já referimos, só foi possível realizar a EFR no início do estudo, em 17 RN do grupo tratado e em 12 do grupo controlo. Destes 29 doentes, só em 16 (8 de cada

Quadro 4.2 – **Características clínicas dos recém-nascidos submetidos a duas explorações funcionais respiratórias**

	Grupo tratado (n = 8)		*Grupo controlo (n = 8)*	
	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*
Idade gestacional (semanas)	28 ± 1,0	27 - 30	28 ± 1,3	26 - 30
Idade pós-natal (dias)	10,5 ± 3,0	7 - 15	8,6 ± 2,4	7 - 13
Peso ao nascer (gramas)	1229 ± 380	880 - 2100	1078 ± 207	900 - 1500
Peso (gramas)	1171 ± 356	780 - 1840	1028 ± 216	830 - 1400
Risco de DBP (%)	67 ± 15	50 - 85	67 ± 21	30 - 85
FiO_2 (%)*	58 ± 21	30 - 90	51 ± 25	25 - 100
PI max (cm H_2O)*	23 ± 2,9	18 - 26	23 ± 1,8	20 - 24
PEP (cm H_2O)*	3,6 ± 0,5	3 - 4	3,8 ± 0,7	2 - 4
Índice de ventilação**	2,25 ± 1,04	2 - 4	2,75 ± 0,88	1 - 4

**Na admissão ao Serviço; *No início do estudo; $\bar{x} \pm s$ = média ± desvio padrão.*
Não há diferenças significativas entre os dois grupos.

grupo) se conseguiu realizar a 2ª EFR, ao 8º dia do estudo. Os motivos que impossibilitaram as EFR, no início do estudo, foram os seguintes:

– traçados ilegíveis em 12 casos;

– fugas de ar à volta da sonda endotraqueal em 3 RNPT;

– problemas técnicos do aparelho de EFR em 3 casos;

– inclusão no protocolo clínico, sem realização de EFR prévia em 10 RNPT.

A 2ª EFR não foi realizada em 13 doentes por:

– traçados ilegíveis em 6 casos;

– extubação do RN antes da 2ª EFR, em 3 doentes;

– prescrição de salbutamol e/ou corticosteróides em 3 RN, antes da 2ª EFR, devido ao seu agravamento clínico;

– erro na administração dos aerossóis (administração do aerossol de beclometasona antes do de salbutamol) noutro RN.

As características clínicas e ventilatórias de todos os RN deste estudo, e as dos 16 RN submetidos a 2 EFR, estão referidas respectivamente nos Quadros 4.1 e 4.2.

Quadro 4.3 - **Mecânica respiratória no estado basal e respectivos coeficientes de variação dos 29 doentes submetidos a EFR no início do estudo**

	Grupo tratado (n = 17)		*Grupo controlo (n = 12)*	
	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*	$\bar{x} \pm s$	*âmbito*
Rrs (cmH_2O/ml/s)	0,382 ± 0,047	0,292 - 0,485	0,402 ± 0,108	0,211 - 0,586
Coef. var. de Rrs (%)	9,3 ± 5,2	1,6 - 20	8,9 ± 5,5	0,9 - 24
Crs (ml/cmH_2O)	0,88 ± 0,26	0,39 - 0,26	0,92 ± 0,31	0,43 - 1,66
Coef. var. de Crs (%)	14,4 ± 7,0	5 - 33	7,3 ± 3,7	2 - 16

$\bar{x}\pm s$ = média±desvio padrão. Não há diferenças significativas na mecânica respiratória entre os dois grupos.

4.2. Avaliação da mecânica respiratória

4.2.1. Resultados da 1ª EFR - no início do estudo

Todos os RN tinham diminuição da função respiratória, avaliada pelos valores de Rrs (0,382±0,047 $cmH_2O/ml/s$ no grupo tratado e 0,402±0,108 no controlo, p=NS) e de Crs (0,88±0,26 ml/cmH_2O no grupo tratado e 0,92±0,31 no controlo, p=NS).

Os coeficientes de variação individuais de Rrs e Crs foram, respectivamente, de 9,3±5,2% no grupo tratado vs 8,9±5,5%, no controlo, e de 14,4±7,0% no grupo tratado vs 7,3±3,7%, no controlo (Quadro 4.3).

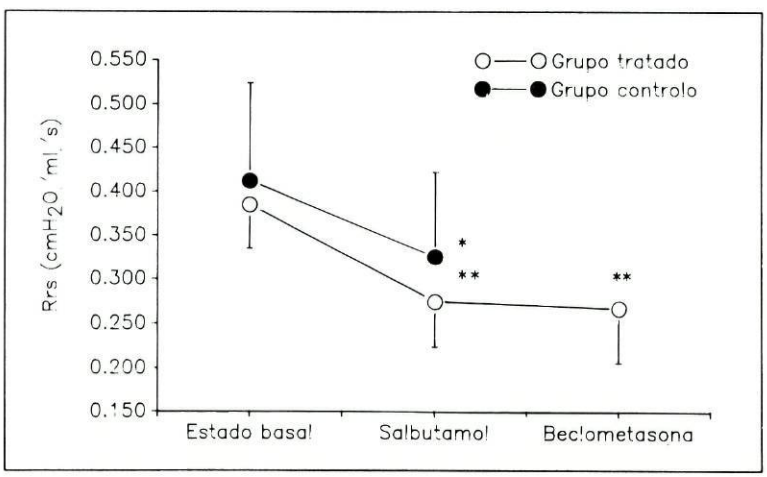


Fig. 4.1 – Efeito do salbutamol e da beclometasona na Rrs no início do estudo (1ª EFR). Grupo tratado, n=15 e grupo controlo, n=11. Nos RN do grupo controlo só se administrou salbutamol (ver texto). Excluímos da análise estatística 2 RN do grupo tratado e 1 do grupo controlo que não responderam ao salbutamol. *=p<0,05 e **=p<0,001, em relação ao valor basal de Rrs..

Quadro 4.4 – **Efeito do salbutamol e da beclometasona na mecânica respiratória, em relação a dois coeficientes de variação individuais nos doentes do grupo tratado**

			Diminuição de Rrs (% do estado basal)			*Aumento de Crs (% do estado basal)*	
Doente (nº)	***DE***	***2 coef. var. de Rrs***	***salbu-tamol***	***beclome-metasona***	***2 coef. var. de Crs***	***salbu-tamol***	***beclome-tasona***
1	DE_0	10	30 *	39 *	24	73 *	79 *
	DE_8	18	10	7	16	4	12
2	DE_0	22	42 *	31 *	25,6	74 *	82 *
	DE_8	24	16	15	50	43	2
3	DE_0	9,6	9,9 *	14 *	50	23,5	43,5
	DE_8	22	0	0	26	0	0
4	DE_0	25	28,8 *	28 *	66	84 *	58
	DE_8	14	13	13	18	7	13
5	DE_0	26	30 *	30 *	32	36 *	36 *
	DE_8	18	25 *	20 *	21	-12	-7
6	DE_0	16	25 *	22 *	18	42 *	44 *
	DE_8	24	0	2	28	-8	-8
7	DE_0	1	27 *	27 *	26	47 *	47 *
	DE_8	9	4	11 *	12	-6	-6
8	DE_0	14	15 *	15 *	24	33 *	26 *
	DE_8	22	3	9	38	9	22
9	DE_0	20	34 *	29 *	36	38 *	28 *
10	DE_0	36	8	0	34	-11	-5
11	DE_0	17	18	11	40	-25	-15
12	DE_0	3,2	19 *	14 *	10	42 *	32 *
16	DE_0	12	34 *	32 *	10	40 *	34 *
19	DE_0	28	34 *	34 *	40	47 *	47 *
23	DE_0	40	53 *	46 *	12	0	-6
25	DE_0	10	11 *	11 *	18	30 *	25 *
28	DE_0	28	34 *	31 *	26	30 *	47 *

* = > 2 coeficientes de variação

DE = dia de estudo; DE_0 = início do estudo; DE_8 = 8º dia de estudo

Quadro 4.5 – **Efeito do salbutamol na mecânica respiratória, em relação a dois coeficientes de variação individuais nos doentes do grupo controlo**

			Diminuição de Rrs (*% do estado basal*)		*Aumento de Crs* (*% do estado basal*)
Doente (nº)	***DE***	***2 coef. var. de Rrs***	***salbutamol***	***2 coef. var. de Crs***	***salbutamol***
1	DE_0	24	50 *	20	130 *
	DE_8	4	25 *	24	25 *
2	DE_0	8	16 *	10	79 *
	DE_8	6	7 *	19	8
3	DE_0	1,8	10 *	6	15 *
	DE_8	26	27 *	14	0
5	DE_0	16	23 *	20	48 *
	DE_8	6	24 *	13	40 *
6	DE_0	8	14 *	8	11 *
	DE_8	8	13 *	49	34 *
7	DE_0	18	28 *	12	23 *
	DE_8	22	35 *	25	90 *
9	DE_0	20	24 *	4	15 *
10	DE_0	12	14 *	16	0
11	DE_0	16	19 *	18	63 *
	DE_8	30	38 *	21	27 *
12	DE_0	23	0	8	0
13	DE_0	48	17	14	48 *
	DE_8	20	25 *	17	28 *
14	DE_0	18	20 *	32	36 *

* = > *2 coeficientes de variação*

DE = dia de estudo; DE_0 = início do estudo; DE_8 = 8º dia de estudo

O efeito do salbutamol foi avaliado em ambos os grupos, após a determinação da mecânica respiratória no estado basal. O seu efeito, bem como o da beclometasona, avaliado tendo em conta os referidos coeficientes de variação, está registado nos Quadros 4.4 e 4.5. Em 2 RN do grupo tratado (nº 10 e 11) e num do grupo controlo (nº 12), não se verificaram modificações significativas da mecânica respiratória após a inalação do salbutamol.

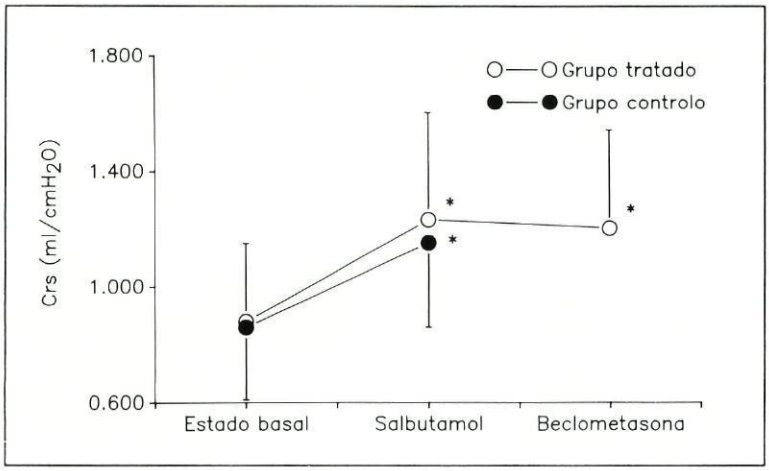


Fig. 4.2 – Efeito do salbutamol e da beclometasona na Crs no início do estudo (1ª EFR). Grupo tratado, n=15 e grupo controlo, n=11. Nos RN do grupo controlo só se administrou salbutamol (ver texto). Excluímos da análise estatística 2 RN do grupo tratado e 1 do grupo controlo que não responderam ao salbutamol. * = p<0,05, em relação ao valor basal de Crs.

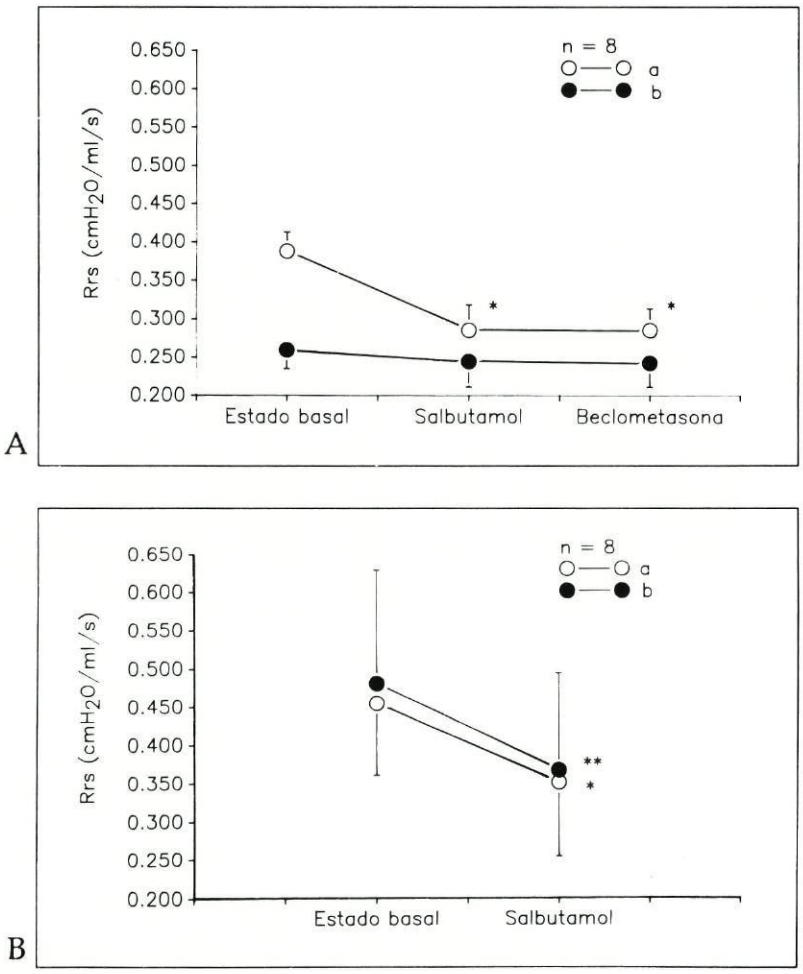


Fig. 4.3 – Rrs avaliada nos doentes submetidos a duas EFR (ver texto). A = Grupo tratado; B = Grupo controlo. a = início do estudo; b = 8º dia do estudo. * = p<0,05 e ** = p<0,01, em relação ao valor basal de Rrs.

Verificou-se uma resposta ao salbutamol na mecânica respiratória em 15 (88%) RN do grupo tratado e em 11 (92%) RN do grupo controlo, tendo a Rrs ($cmH_2O/ml/s$) diminuído de 0,385±0,050 para 0,274±0,050 no grupo tratado ($p<0,001$) e de 0,412±0,112 para 0,325±0,097 no grupo controlo ($p<0,05$).

A Crs (ml/cmH_2O) aumentou de 0,88±0,27 para 1,23±0,38 no grupo tratado ($p<0,05$) e de 0,86±0,25 para 1,19±0,25 no grupo controlo ($p<0,05$) - Figs. 4.1 e 4.2..

Nos 2 RN do grupo tratado que não responderam ao salbutamol foi diagnosticada hemorragia pulmonar.

Não se registaram diferenças significativas nos valores de Rrs e Crs (determinados em percentagem dos valores basais) após o aerossol de beclometasona, em relação aos valores da mecânica respiratória determinados após o aerossol de salbutamol (Figs. 4.1 e 4.2).

4.2.2. Resultados da 2ª EFR - ao 8º dia do estudo

Dos 8 RN do grupo tratado que foram submetidos a 2 EFR, não se registaram variações significativas na Rrs de 7 (88%) e na Crs de todos os 8 (100%) após a administração do salbutamol. A Rrs ($cmH_2O/ml/s$) foi de 0,260±0,027 vs 0,245±0,034 e a Crs (ml/cmH_2O) de 1,44±0,43 vs 1,46±0,30, respectivamente no estado basal e após o aerossol de salbutamol (Figs. 4.3 e 4.4).

A administração do aerossol de beclometasona não causou modificação da mecânica respiratória em relação à obtida com o aerossol de salbutamol (Quadros 4.4 e 4.5).

No grupo tratado, a mecânica respiratória determinada no estado basal, ao 8º dia do estudo, foi significativamente diferente da obtida no estado basal, no início do estudo: respectivamente, 0,260±0,027 $cmH_2O/ml/s$ vs 0,390±0,027 para Rrs ($p<0,01$) e 1,44±0,43 ml/cmH_2O vs 0,84±0,29 para Crs ($p<0,001$) - Figs. 4.5 e 4.6.

Nos 8 RN do grupo controlo, após o aerossol de salbutamol, registámos diminuição significativa da Rrs ($cmH_2O/ml/s$) de 0,488±0,148 para 0,364±0,127 ($p<0,01$) e aumento de Crs (ml/cmH_2O) de 0,88±0,24 para 1,22±0,27, aumento este que não atingiu significado estatístico (Figs. 4.3 e 4.4).

No grupo controlo, não se registaram diferenças significativas na mecânica respiratória entre os dois estados basais, sendo a Rrs ($cmH_2O/ml/s$) de 0,484±0,148 vs 0,454±0,094 e a Crs (ml/cmH_2O) de 0,94±0,24 vs 0,78±0,23, respectivamente ao 8º dia e no início do estudo (Figs. 4.5 e 4.6).

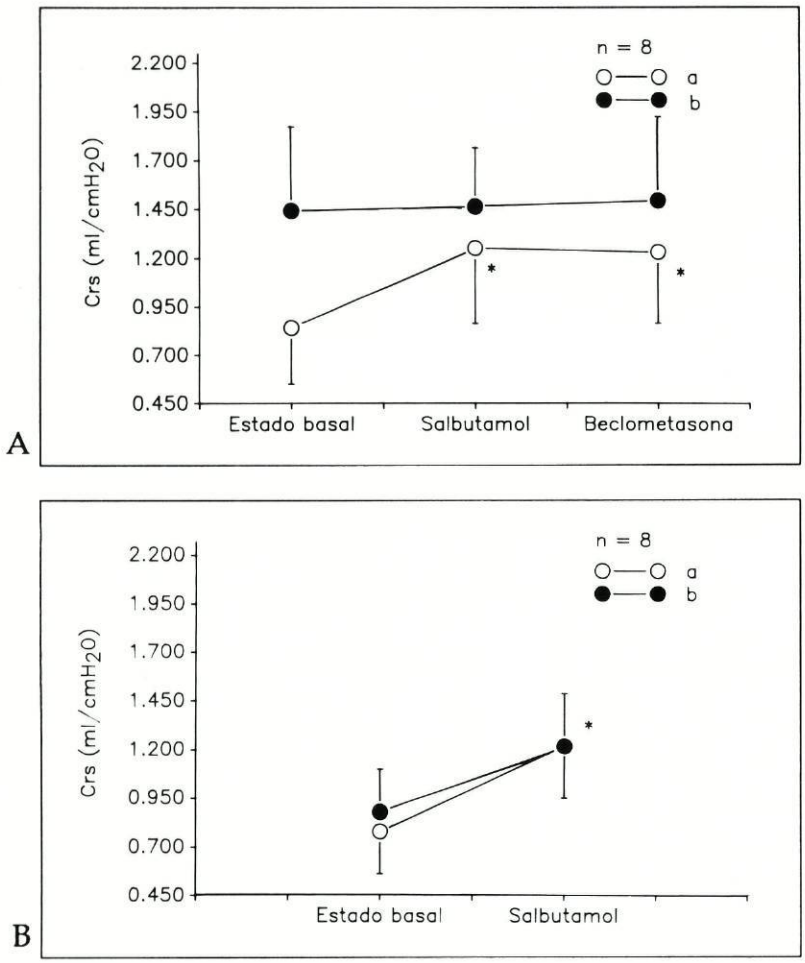


Fig. 4.4 – Crs avaliada nos doentes submetidos a duas EFR (ver texto). A=Grupo tratado; B = Grupo controlo. a = início do estudo; b = 8º dia do estudo. * = p<0,05, em relação ao valor basal de Crs.

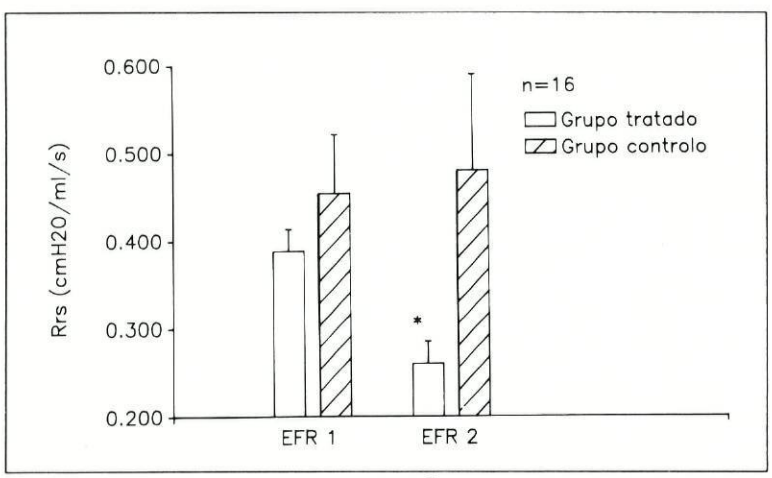


Fig. 4.5 – Valores basais de Rrs determinados no início (EFR 1) e ao 8º dia do estudo (EFR 2). *=p<0,001, em relação à Rrs do grupo controlo, na EFR 2 e p < 0,01, em relação à Rrs do grupo tratado, na EFR 1.

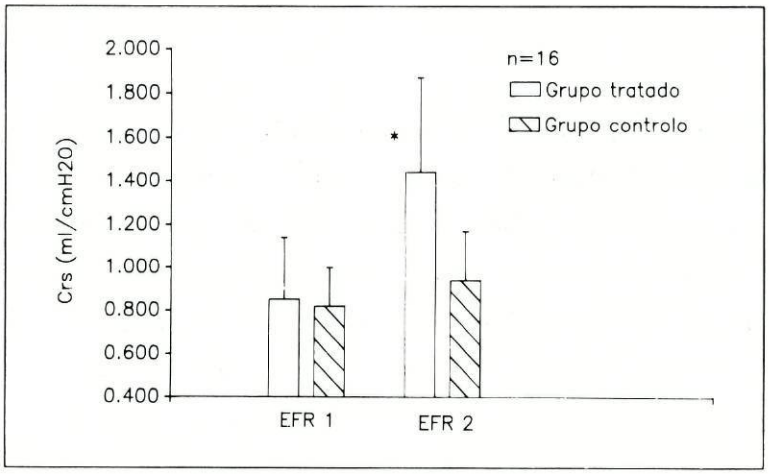


Fig. 4.6 – Valores basais de Crs determinados no início (EFR 1) e ao 8º dia do estudo (EFR 2). *=p<0,01, em relação à Crs do grupo controlo, na EFR 2 e p < 0,001, em relação à Crs do grupo tratado na EFR 1.

Os valores de Rrs e Crs no estado basal ao 8º dia do estudo, são significativamente diferentes nos dois grupos, sendo a Rrs ($cmH_2O/ml/s$) de 0,260±0,027 vs 0,488±0,148 (p<0,001) e a Crs (ml/cmH_2O) de 1,44±0,43 vs 0,88±0,24 (p<0,01), respectivamente nos grupos tratado e controlo (Figs. 4.5 e 4.6).

Quadro 4.6 – **Avaliação clínica dos doentes aos 120 dias de vida**

	Grupo tratado (n=28)		*Grupo controlo (n=29)*		
	n	*(%)*	*n*	*(%)*	*p*
Ausência de DBP *	16	(64)	6	(21)	0,001
DBP *	9	(36)	23	(79)	0,001
DBP moderada	7	(28)	17	(59)	0,023
DBP grave	2	(8)	6	(21)	0,195
Mortalidade devida a DBP	0	(0)	1	(3)	0,509
Enfisema instersticial pulmonar	2	(7)	8	(28)	0,045
Pneumotórax	2	(7)	2	(7)	0,708
Hemorragia pulmonar	2	(7)	0	(0)	0,237
Doentes com broncospasmo	5**	(18)	14	(48)	0,015
Corticoterapia por via geral	8	(29)	18	(62)	0,011
Terapêutica broncodilatadora					
Salbutamol	3	(11)	14	(48)	0,002
Teofilina	2	(7)	3	(10)	0,517

* *Excluídos 3 doentes do grupo tratado, falecidos, ainda em ventilação mecânica, devido a leucomalácia periventricular. Para classificar a DBP em moderada e grave os doentes foram seguidos até aos 4 meses de vida.*

** *Em 3 doentes houve necessidade de terapêutica broncodilatadora por episódios de broncospasmo persistentes.*

4.3. Avaliação clínica

O índice de ventilação ao 8º dia do estudo, nos 16 RN submetidos a duas EFR, foi significativamente diferente no grupo tratado e controlo (1,57±1,13 vs 2,37±1,19, p<0,05). Não se registaram diferenças significativas nos índices de ventilação observados ao 8º dia do estudo nos 2 grupos, quando avaliámos os 57 doentes (1,78±0,74 no grupo tratado vs 2,54±2,08 no grupo controlo).

Na avaliação aos 120 dias de vida, tinham falecido 4 RN no grupo tratado, devido a leucomalácia periventricular, e 1 RN no grupo controlo, por DBP.

Verificámos ausência de DBP em 16 (64%) doentes do grupo tratado vs 6 (21%) do grupo controlo (p=0,001). Não encontrámos diferença significativa entre os dois grupos no número de casos de DBP grave (p=0,195), sendo de 7 (28%) o número de casos de DBP moderada no grupo tratado vs 17 (59%) no grupo controlo (p=0,023). Neste grupo, 18 (62%) doentes foram submetidos a corticoterapia por via geral vs 8 (29%) no grupo tratado (p=0,011).

O número de doentes com episódios de broncospasmo foi de 5 (18%) no grupo tratado e de 14 (48%) no grupo controlo (p=0,015). O salbutamol foi administrado a 3 (11%) doentes do grupo tratado vs 14 (48%) do grupo controlo (p=0,002).

O enfisema intersticial pulmonar foi também menos frequente no grupo tratado (p=0,045).

Não se encontraram diferenças significativas no que se refere à presença de pneumotórax e hemorragia pulmonar nem na mortalidade por DBP (Quadro 4.6).

Encontrámos colonização traqueal bacteriana ou fúngica em 22 (79%) vs 20 (69%) doentes, respectivamente nos grupos tratado e controlo (p=0,301).

Não se registaram diferenças em relação às infecções secundárias nos dois grupos (10 no grupo tratado vs 11 no controlo, p=0,540), bem como quanto à persistência do canal arterial (9 vs 12, p=0,365) e à existência de hemorragia intraventricular (2 vs 3, p=0,517) ou de leucomalácia periventricular (4 vs 3, p=0,480).

Avaliámos todos os doentes no fim do tratamento (aos 39 dias do estudo) e verificámos uma diferença significativa (p=0,033) entre os dois grupos, relativamente à duração da ventilação mecânica, como se pode observar na Fig. 4.7. Não se registou diferença significativa quando analisámos a duração da oxigenoterapia nos dois grupos (p=0,185) - Fig. 4.8.

Na Fig. 4.9 está representada a duração da ventilação mecânica, avaliada até aos 120 dias de vida. Não há diferença significativa entre os dois grupos (p=0,247). O mesmo se verificou em relação à duração da oxigenoterapia (p=0,090).

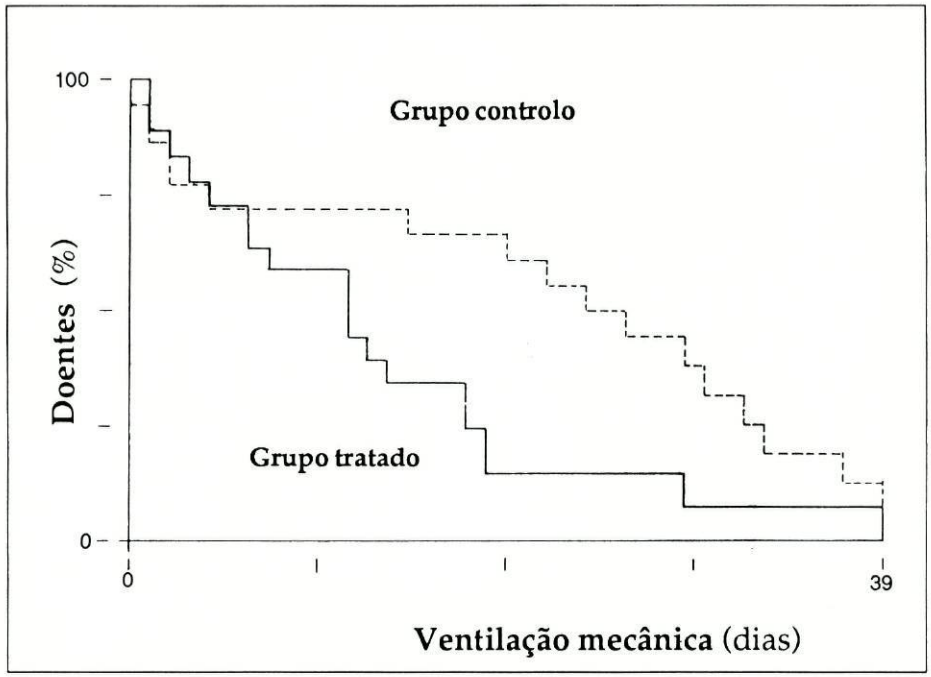


Fig. 4.7. - Duração da ventilação mecânica avaliada aos 39 dias do estudo (curvas de Kaplan-Meier). Observa-se uma diferença significativa entre o grupo tratado com os aerossóis de salbutamol/beclometasona e o grupo controlo (p=0,033).

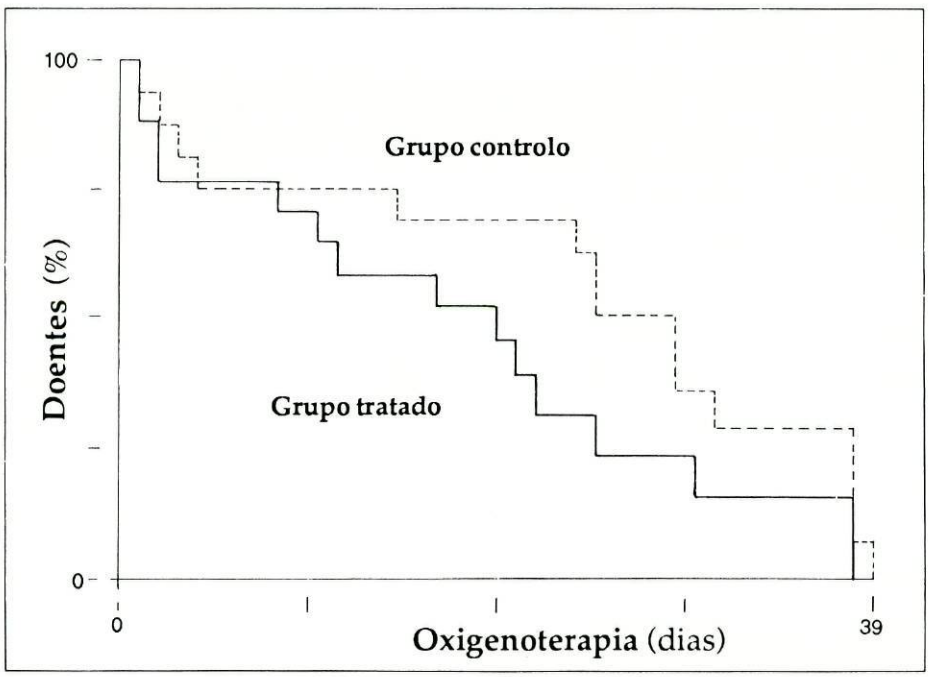


Fig. 4.8 – Duração da oxigenoterapia avaliada aos 39 dias do estudo (curvas de Kaplan-Meier). A diferença observada entre o grupo tratado com os aerossóis de salbutamol/beclometasona e o grupo controlo não atingiu significado estatístico (p=0,185).

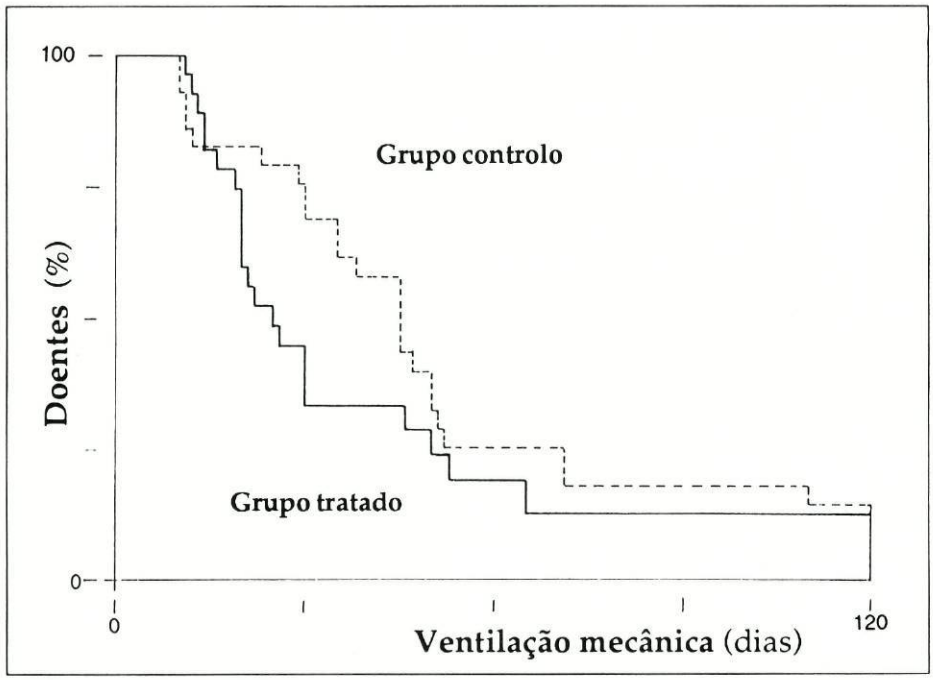


Fig. 4.9 – Duração da ventilação mecânica avaliada aos 120 dias de vida (curvas de Kaplan-Meier). A diferença observada entre o grupo tratado com os aerossóis de salbutamol/beclometasona e o grupo controlo não atingiu significado estatístico (p=0,247).

As diferenças entre os dois grupos na duração da ventilação mecânica e da oxigenoterapia, avaliadas aos 39 dias do estudo (fim do tratamento), não atingiram significado estatístico quando excluímos os doentes que receberam corticoterapia por via geral (p=0,687 e p=0,991, respectivamente em relação à ventilação e à oxigenoterapia).

Até aos 120 dias de vida faleceram, devido a leucomalácia periventricular, 4 doentes no grupo tratado e nenhum no grupo controlo (p=0,052). O número de casos de LPV no grupo tratado foi de 4 vs 3 no controlo (p=0,650).

Não foram observados efeitos secundários dos medicamentos utilizados (salbutamol e beclometasona), nomeadamente hipo ou hipertensão, hipertermia, trémulo ou convulsões. Não verificámos alterações significativas da homeostasia da glicose.

Os Quadros dos resultados individuais estão incluídos no Cap. IX - Anexos.

V - Discussão

1. Importância e actualidade do tema

Como referimos inicialmente, a patologia respiratória ocupa o primeiro lugar entre as causas de mortalidade e de morbilidade neonatais[71,95,334].

Numerosos trabalhos recentes permitem um conhecimento da fisiopatologia da DMH e da DBP, mas não existe ainda tratamento preventivo e/ou curativo eficaz da DBP[123,124]. Neste sentido, nos últimos anos, surgiram inúmeros estudos funcionais e clínicos orientados para os vários aspectos terapêuticos da DBP.

São sobretudo três, as linhas de investigação que estão a ser concretizadas: surfactantes exógenos, broncodilatadores e corticosteróides.

Os resultados obtidos com a administração de surfactantes exógenos têm sido animadores, verificando-se uma diminuição da mortalidade e da morbilidade na DMH[33,58,84,186,188,189,245,310]. Continuam, no entanto, a realizar-se estudos multicêntricos com os diversos surfactantes exógenos, na tentativa de responder a muitas questões, nomeadamente quanto ao seu efeito na evolução da DMH para a DBP[33,310,313].

A acção broncodilatadora dos simpaticomiméticos[29,95], das metilxantinas[29,95] e do brometo de ipratrópio[275] tem sido demonstrada nos doentes com DBP. A administração em aerossol de broncodilatadores é, actualmente, também objecto de investigação científica nestes doentes[39,157,159,218,258,322].

A corticoterapia por via geral tem sido utilizada nas UCIN para facilitar a extubação dos RN[64], mas só muito recentemente, e já posteriormente ao início do nosso estudo, é que têm surgido os primeiros trabalhos utilizando os corticosteróides por via inalatória[121,243].

Tanto quanto conhecemos, é este o primeiro trabalho que pretende avaliar o efeito na mecânica respiratória de RNPT em VM, do *Exosurf®*, bem como do salbutamol e da associação salbutamol/beclometasona, em aerossóis de dose calibrada, situando-se assim, numa linha de investigação original e actual na área da Neonatologia.

A confirmar a importância e actualidade deste tema, e tendo em vista avaliar a eficácia da associação terapêutica salbutamol/beclometasona por via inalatória em RNPT em VM, foi criado um grupo de estudo multicêntrico internacional, do qual faz parte a UCIN do Serviço de Pediatria em que me integro.

2. Limitações do estudo

É nossa intenção transmitir as dificuldades vividas durante o decurso deste estudo, que constituíram, de certo modo, limitações à sua realização.

Tal como foi referido na metodologia, e de acordo com os objectivos formulados, este trabalho foi realizado durante 2 anos, o que contribuiu para uma limitação da casuística.

A população foi constituída por RN de alto risco, o que, só por si, é um factor limitante, comparativamente a outros grupos etários[179].

Os critérios de selecção da população reduziram consideravelmente a amostra, dado que a existência de alterações hemodinâmicas, associadas ou não à administração de aminas simpaticomiméticas, a prescrição de diuréticos, corticosteróides e/ou broncodilatadores, frequentes no período neonatal, obrigaram à exclusão de muitos recém-nascidos.

Estes factos explicam que, dos 573 RNPT em ventilação mecânica durante o período em que decorreu o estudo, apenas tivessem sido seleccionados 142, dos quais, por motivos alheios à nossa vontade, se perderam ainda 21 nos estudos nº 1, 2 e 3, como foi assinalado anteriormente. Foi também impossível determinar a mecânica respiratória em 28 e 13 RN, respectivamente na 1ª e 2ª EFR, no estudo nº 4.

A determinação da mecânica respiratória do RN, pela técnica da respiração única[181], é um método moroso e que exige avaliação durante o sono natural calmo do RN, condição necessária para a obtenção de planaltos de pressão e de curvas débito-volume aceitáveis para os cálculos[89]. Algumas vezes, foram necessárias várias horas para se obter um traçado legível, pelo que, para além das limitações gerais supracitadas, a realização de mais de uma EFR por dia constituía facto excepcional.

Dificuldades na utilização do aparelho de EFR, quer por estar ocupado com outros doentes quer por problemas técnicos, impediram, por vezes, a inclusão de RNPT nos protocolos de estudo ou foram motivo de exclusão de outros já em avaliação.

Nos estudos nºs 2 e 4, adicionaram-se ainda as limitações habituais em ensaios clínicos de eficácia terapêutica[320], bem como as de ordem ética[170] que impossibilitaram a realização de estudos randomizados, controlados com placebo e de dupla ocultação.

3. Variabilidade da mecânica respiratória passiva, avaliada pela técnica da respiração única - estudo nº 1.

O nosso estudo mostra que a técnica da respiração única, na determinação de Rrs e Crs, é um método seguro, reprodutível e fiável.

Os resultados de Rrs e Crs (Quadro 1.2) reflectem a gravidade da patologia respiratória, dado que, em relação aos valores publicados[180,181], Rrs está aumentada e Crs está diminuída, mesmo tendo em conta a presença do tubo endotraqueal[180].

Durante a realização das EFR, os RNPT mantiveram-se a dormir, sem quaisquer problemas, nomeadamente respiratórios ou cardiovasculares, o que vem confirmar que este método não invasivo é seguro, não perturba o sono do RN e pode ser recomendado no estudo funcional respiratório em RNPT doentes[110,133,181].

Não aconselhamos, no RNPT doente, a utilização de técnicas de EFR que avaliem a pressão pleural por intermédio de um balão esofágico[89,108,139,201], dado que, além de serem invasivas, a existência de fenómenos de distorção torácica impede a correcta determinação da pressão pleural[17,182,216,288].

Não verificámos diferenças significativas entre os valores de Rrs e Crs determinados com 15 minutos de intervalo (Quadro 1.2 e Fig. 1.3), o que vem afirmar a reprodutibilidade da metodologia utilizada.

A variabilidade nos testes de função pulmonar reflecte, não só a reprodutibilidade da técnica (distribuição das medidas determinadas na mesma ocasião), mas também a variabilidade devida à doença pulmonar, variabilidade esta que é maior nos indivíduos com doença pulmonar crónica do que nos indivíduos normais[226,288].

Julgamos que, para cada técnica, devem ser realizados vários testes funcionais num grupo representativo de doentes, para determinar a reprodutibilidade de cada metodologia, pelo que calculámos os coeficientes de variação intra-individuais em 150 determinações da mecânica respiratória.

Nos 15 doentes, realizámos 2 explorações funcionais respiratórias com 15 minutos de intervalo. Cada uma consistia na realização de 10 oclusões, sendo, de entre os traçados respectivos, escolhidos 5 sem artefactos. No total dos 150 resultados, definimos o coeficiente de variação como o desvio padrão dos testes dividido pela sua média e expresso em percentagem.

Este elevado número de determinações permite obter um coeficiente de variação mais correcto do que o publicado noutros estudos, designadamente no de Gupta *et al.*[132] e no de Nickerson *et al.*[225].

Para Rrs, encontrámos um coeficiente de variação de 14,6±5,3% e para Crs de

15,5±5,8% (Quadro 1.3). Estes valores dos coeficientes de variação, calculados para a Rrs e Crs, são menores do que os publicados por outros autores[132,225]. Diferenças metodológicas, contudo, podem afectar a variabilidade dos testes de função pulmonar, não permitindo estabelecer comparação adequada entre os coeficientes de variação determinados por testes de EFR diferentes.

Nickerson *et al.*[225] sedaram os doentes com hidrato de cloral antes da realização da EFR. Nós não utilizámos sedativos. Realizámos a EFR durante o sono natural calmo (estado I de Prechtl) que clinicamente, no doente ventilado, se traduz por ausência de movimentos corporais e oculares, estando o RN a dormir e perfeitamente adaptado ao ventilador[249].

A nossa experiência vem confirmar que, no período neonatal, sobretudo em RN doentes, não há necessidade de sedação, para a realização de EFR[104,288]. Isto é importante, não só do ponto de vista ético como também pela dificuldade na interpretação do exame neurológico do RN sedado.

Recentemente, têm-se utilizado sistemas computorizados, o que permite o registo dos dados e a análise rápida do elevado número de respirações estudadas[132]. Não utilizámos nenhum destes sistemas, tendo sido todos os cálculos efectuados manualmente. Este facto tem o inconveniente de ser moroso, mas a vantagem de poder identificar e resolver de imediato problemas surgidos durante a EFR.

A variabilidade de Rrs e Crs, quando se utiliza este método, deverá ser tida em consideração sempre que se estudar a mecânica respiratória do RN ao longo do tempo e quando se pretender avaliar o efeito de medicamentos na função respiratória.

4. Efeito de um surfactante exógeno artificial (*Exosurf®*) em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 2.

Os nossos resultados mostram que a administração de SE artificial a RNPT com SDR, determina uma melhoria da função respiratória, avaliada pela diminuição das necessidades ventilatórias e pelo aumento da Crs (Quadro 2.4), bem como pela melhoria clínica verificada até aos 120 dias de vida (Quadro 2.6).

4.1. Modificações da mecânica respiratória

Utilizámos o método da respiração única[181] para a avaliação da mecânica respiratória, dado que é uma técnica não invasiva que validámos anteriormente[206] e

no estudo nº 1.

Nos poucos estudos funcionais respiratórios, realizados para avaliação da eficácia dos SE em RNPT com SDR, têm sido utilizadas outras técnicas, nomeadamente a pletismografia[86] e a técnica do balão esofágico[26,60,69,116,215]. Os seus autores, para além de utilizarem métodos de EFR diferentes, ainda avaliam diversos SE, o que torna difícil a comparação dos resultados (Quadro 2.7).

As técnicas de EFR de avaliação indirecta da pressão pleural, determinando a pressão esofágica através de um balão colocado no esófago inferior, são invasivas e, por isso, mal toleradas pelos RN doentes[89,104,108,139,201].

A pressão esofágica também pode não corresponder à verdadeira pressão pleural, pela existência de fenómenos de distorção torácica[182].

Assim, tais metodologias[26,60,69,116,215] parecem-nos menos adequadas ao estudo funcional respiratório destes doentes, do que a por nós utilizada[181].

Não temos conhecimento de outro estudo que, na avaliação funcional dos efeitos dos surfactantes exógenos, tenha, como o nosso, utilizado a técnica da respiração única[181] que, para além de não ser invasiva, se revelou reprodutível e adequada a RNPT doentes em ventilação mecânica[133,181], como o demonstrámos no estudo nº 1.

Os coeficientes de variação que calculámos para Rrs e Crs (desvio padrão/média x 100) foram, respectivamente, de 10,2±5,2% e de 14,3±8,5%, valores semelhantes aos encontrados com a mesma técnica noutra população de RN, e referidos no estudo nº 1 e em comunicação anterior[206].

Estes coeficientes são menores do que os determinados por Morley *et al.*[215] quando avaliaram a variabilidade da metodologia de EFR e que foram utilizados no estudo do efeito do surfactante, o que está de acordo com a maior reprodutibilidade da nossa metodologia.

A maior parte das EFR efectuadas para estudo da eficácia dos SE, tem sido realizada nas horas imediatas à sua administração[26,69,86,116,215].

Julgamos ser muito importante, ao avaliar a eficácia de medicamentos no SDR neonatal, estudar a função respiratória seriadamente, o que permite determinar se o efeito da terapêutica persiste ao longo do tempo.

Couser *et al.*[60] avaliaram a função respiratória, a oxigenação e a pressão média das vias aéreas ao 1º, 2º, 3º e 7º dia de vida, e verificaram uma melhoria na distensibilidade pulmonar e nas trocas gasosas nos RN tratados com SE durante a ventilação mecânica, mantida até ao 7º dia de vida. Já Morley *et al.*[215] não o conseguiram demonstrar, avaliando igualmente a função respiratória após a administração profiláctica de um SE artificial, às 1, 6, 24, 48 e 168 horas de vida.

Quadro 2.7 – **Comparação dos diversos estudos funcionais respiratórios com surfactantes exógenos.**

Surfactante	*Doentes (nº)*	*IG (sem.)*	*Ensaio clínico*	*Método de EFR*	*Resultados*
Natural humano[8]	4	26-29	curativo	pletismografia lavagem do N_2	$\dot{V}A$ e $C_L$dyn: ↓ transitória FRC:+20 a +120% (2 h) Raw: s.a.s.
Natural modificado					
SurfactanteTA[9]	15	27-32	curativo	balão esofágico	a/AO_2:+95%; MAP: -19%; $C_L$dyn: +50% às 24 e 60 h Raw: -31%; Wr: -32%
CLSE[10]	7	28,3±2,6	curativo	balão esofágico diluição do hélio	FRC: +56 a +330% A/aO_2: -51% $C_L$dyn e Gaw:s.a.s.
Survanta[19]	94	23-29	preventivo	balão esofágico	A/aO_2: -56% às 72 h $C_L$dyn: +50% às 24 h e +94% aos 7 dias VEI: +50%; Raw: s.a.s.
CLSE[6]	35	26-36	curativo	balão esofágico	A/a: -56%; VE: +32% $C_L$dyn: +29%; MV: +38%
Artificial					
ALEC[20]	96	23-29	preventivo	balão esofágico	$C_L$dyn: +67% às 6 h e +61% às 24 h Às 1, 48 e 168 h:s.a.s.
	114	30-34	preventivo	balão esofágico	$C_L$dyn: -36% à 1 h nos RN não ventilados
Estudo presente	39	26-33	curativo	respiração única	Crs: +37% Rrs: s.a.s.

IG (sem.) = idade gestacional (semanas); CLSE = calf lung surfactant extract; ALEC = artificial lung expanded compound; $\dot{V}A$ = ventilação alveolar; $C_L$dyn = distensibilidade pulmonar dinâmica (dynamic lung compliance); FRC = capacidade residual funcional (functional residual capacity); Raw = resistência das vias aéreas (airway resistance); A/aO_2 = relação alvéolo-arterial em oxigénio; a/A = relação arteríolo/alveolar em oxigénio; Wr = trabalho respiratório; MAP = pressão média das vias aéreas (mean airway pressure); Gaw = condutância das vias aéreas (airway conductance); VEI = Índice de eficiência respiratória (ventilatory efficiency index) VEI = VA/ P x F (P = diferença entre a pressão inspiratória e a expiratória do ventilador; F = frequência do ventilador em ciclos por minuto; Vt = volume corrente (tidal volume); MV = ventilação minuto (minute ventilation) ;s.a.s. = sem alteração significativa.

Realizámos a EFR dos nossos RN aos 11 dias de vida, em média (7 - 22 dias), durante a VM, verificando um aumento de Crs nos doentes tratados com *Exosurf®*, em relação ao grupo controlo (Quadro 2.4 e Fig. 2.2). Esta melhoria na função respiratória tem sido igualmente observada noutros estudos com outros SE, cujos resultados se resumem e comparam com os do presente trabalho no Quadro 2.7[26,60,69,86,116,215].

Tal como Couser *et al.*[60] e ao contrário de Bhat *et al.*[26], não conseguimos demonstrar diminuição de Rrs nos doentes tratados (Quadro 2.4 e Fig. 2.1). Sabemos que a Crs depende mais das modificações verificadas nas vias aéreas distais, enquanto que a Rrs se relaciona com as modificações existentes nas vias aéreas de médio calibre. Esta talvez seja a explicação, uma vez que o surfactante ao chegar às vias aéreas periféricas e diminuindo a tensão superficial a nível alveolar, condicionará um aumento da distensibilidade pulmonar, sendo desprovido de efeito nas vias aéreas de médio calibre. É deste modo difícil explicar o efeito na Rrs verificado por Bhat *et al.*[26].

Os nossos RNPT receberam duas doses de SE após o início do SDR, tendo-se encontrado melhoria da Crs, o que vem confirmar a eficácia da administração curativa do SE[84,205,310].

Kendig *et al.*[163], contudo, observaram melhores resultados com a terapêutica preventiva, provavelmente pela administração de SE a RNPT com SDR ligeiro (FiO_2 < 40%, PMVA < 7) no grupo tratado profilacticamente, enquanto que RN com as mesmas características eram excluídos do grupo tratado após o início do SDR.

Edberg *et al.*[86] verificaram que o efeito de uma única dose de SE de origem humana na função pulmonar, avaliado por pletismografia, persistia apenas durante 2 horas. Este resultado pode, quanto a nós, estar relacionado com a dose e o modo de administração do SE, o que poderá, assim, explicar as diferenças entre os referidos resultados e os nossos.

No nosso estudo, para além de termos administrado 2 doses de SE, não houve necessidade de interromper a VM, o que permitiu uma distribuição pulmonar mais adequada do SE.

A presença nos alvéolos de proteínas séricas[151,168] ou resultantes da degradação da fibrina das membranas hialinas[233], que inibem o surfactante, pode também justificar o efeito transitório do SE administrado, sobretudo quando se utiliza apenas uma dose, como Edberg *et al.*[86]. Tentativas para diminuir este efeito têm conduzido à administração de doses repetidas de SE[33,162,310], como no presente estudo.

Julgamos, deste modo, que a administração das duas doses de *Exosurf®* aos nossos RN, após o início do SDR, nas primeiras 72 horas de vida e durante a ventilação mecânica, permitiu uma distribuição pulmonar do SE mais adequada e uma melhoria

funcional respiratória que se manteve após a primeira semana de vida (Quadro 2.4). Assim sendo, acreditamos que a administração de doses múltiplas de SE poderá diminuir a evolução para DBP e/ou para as suas formas graves.

4.2. Avaliação clínica

Foram descritos recentemente alguns índices de ventilação para avaliar a gravidade da doença respiratória[240,334]. Adoptámos o proposto por Zupan *et al.*[334] por nos parecer prático e não invasivo, uma vez que relaciona 2 variáveis (FiO_2 e pressão média das vias aéreas) que se obtêm por leitura directa no ventilador, não havendo necessidade de determinar a PaO_2, utilizada no cálculo do índice de ventilação proposto por Ortega *et al.*[240].

Julgamos que a diminuição das necessidades ventilatórias (quantificada pela determinação do índice de ventilação e verificada ainda, a partir da primeira semana de vida, no grupo tratado), bem como o aumento de Crs, possam condicionar uma menor evolução quer para a DBP, quer para as suas formas graves, devido à diminuição do barotraumatismo e da toxicidade do oxigénio, factores implicados na etiopatogenia da DBP[123,231,232,334, 335].

Nos doentes tratados com *Exosurf®*, verificámos diminuição significativa do número de casos de DBP, bem como de formas graves da mesma, quando avaliámos os doentes aos 120 dias de vida (Quadro 2.6). Resultados semelhantes têm sido referidos por outros autores[43,188,301,310], não mostrando, no entanto, outros estudos com este SE diminuição na incidência da DBP[58,189,245,302].

Não encontrámos diminuição significativa da mortalidade de causa respiratória no grupo tratado, o que, contudo, se tem verificado noutros ensaios[32,58,188,189].

Os nossos resultados clínicos, porém, apesar de serem concordantes nalguns aspectos com outros estudos, devem ser interpretados com prudência devido à reduzida casuística[190] em comparação com o elevado número de doentes que fazem parte dos ensaios clínicos multicêntricos[58,188,189,245].

Todos os RN tinham DMH, confirmada bioquimicamente pela determinação da relação fosfolipídeos/albumina e pelo doseamento do fosfatidilglicerol[193]. Consideramos este facto relevante para o diagnóstico de DMH, apontando a necessidade da terapêutica com SE, uma vez que a administração profiláctica destes não se tem revelado superior à curativa[84,205,310].

O número de casos que evoluíram para DBP grave foi maior no grupo não tratado, 8 vs 2 ($p = 0,039$), não se verificando diferenças significativas em relação às

formas moderadas da DBP.

A administração de corticoterapia geral[64], considerada como critério de gravidade da doença respiratória, foi maior no grupo controlo (15 vs 8, p=0,038).

Num estudo recente, envolvendo 700 RN tratados com *Exosurf®*, Phibbs *et al.*[245] não encontraram diferença significativa entre os grupos tratado e controlo no que respeita à evolução para DBP, tanto nos RN que receberam surfactante profilacticamente, como naqueles que o receberam após início do SDR.

O número de casos de enfisema intersticial pulmonar foi menor no grupo tratado (2 vs 8, p=0,039), resultado este que tem sido largamente referido por outros autores, tanto com os surfactantes naturais[54,112,142,146,163,177,186,253,310] como com o *Exosurf®*[32,43,58,188,189,301,310].

Enquanto outros autores encontraram diminuição no número de RNPT com pneumotórax nos grupos tratados com *Exosurf®* [43,58,188,189,301,302] nós não verificamos diferença significativa entre os dois grupos, em relação ao número de RNPT que desenvolveram pneumotórax (Quadro 2.6), talvez pelo reduzido número de doentes estudados.

A hemorragia pulmonar também não foi significativamente diferente nos dois grupos (Quadro 2.6).

Long *et al.*[189] encontraram diminuição da hemorragia pulmonar com *Exosurf®* administrado a RNPT com SDR, tendo-se verificado, porém, noutro estudo, maior incidência de hemorragia pulmonar no grupo tratado com *Exosurf®*[188].

Tal como outros autores[58,188,245], não registámos diferenças significativas entre os dois grupos no que se refere à existência de hemorragia intraventricular (Graus III e IV) e leucomalácia periventricular, apesar de Cowan *et al.*[62] e Van de Bor *et al.*[303] terem demonstrado, recentemente, alterações no fluxo sanguíneo cerebral após administração de surfactante exógeno. Estas modificações na hemodinâmica cerebral poderão explicar que Horbar *et al.*[149], num ensaio multicêntrico com SE natural modificado, tenham encontrado uma maior incidência de hemorragia intraventricular nos doentes tratados.

Não observámos também diferenças significativas no que se refere à persistência do canal arterial, como tem sido referido noutros estudos[58,188,245].

Apesar de existir um risco potencial teórico de infecção pelo SE, devido à sua interacção com o macrófago alveolar, na prática não se tem verificado maior incidência de infecção nos doentes tratados[58,188,309,310]. Não registámos, igualmente, diferenças significativas tanto na infecção como na colonização nos nossos RN.

Os doentes do grupo tratado foram extubados mais cedo e necessitaram de

menos dias de oxigenoterapia do que os do grupo controlo (Figs. 2.3 e 2.4).

Long *et al.*[189] verificaram também uma menor duração da ventilação mecânica e da oxigenoterapia nos doentes tratados com *Exosurf®* em relação ao grupo controlo. Contudo, tanto a duração da ventilação mecânica como a da oxigenoterapia foram bastante inferiores às por nós observadas, o que se explica provavelmente, pela menor gravidade da patologia respiratória dos seus RN, de idade gestacional e peso ao nascer superiores aos dos nossos.

O SE artificial estudado revelou-se útil no SDR neonatal, com diminuição não só do número de casos de DBP mas também de formas graves da mesma. Esta eficácia clínica está de acordo com o efeito favorável do SE na mecânica respiratória, avaliada a partir da primeira semana de vida, durante a ventilação mecânica.

5. Efeito broncodilatador do salbutamol, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 3.

Os nossos resultados mostram que nos RN em ventilação mecânica, durante a fase transicional entre DMH e DBP, a administração de salbutamol em aerossol diminui a Rrs e aumenta a Crs significativamente, com uma relação dose-resposta igualmente significativa.

Utilizando como critério de eficácia do broncodilatador a alteração de Rrs e Crs superior a dois coeficientes de variação intra-individuais, verificou-se resposta na Rrs em todos os RN, e na Crs, em 9 (Quadro 3.3).

A dose de 100 μg de salbutamol foi eficaz na Rrs e na Crs, respectivamente em 70% e 60 % dos casos. A dose de 200 μg, em 90% dos casos, provocou melhoria na mecânica respiratória superior a dois coeficientes de variação. Esta broncodilatação foi associada a uma melhoria na $StcO_2$ (Figs. 3.4 e 3.5) e manteve-se até à 3ª hora (Fig. 3.7).

5.1. Administração do aerossol de salbutamol

Tem havido interesse crescente em administrar medicamentos a RN em ventilação mecânica, utilizando nebulizações nos circuitos ventilatórios[40,41,319]. Estes estudos têm sido centrados, essencialmente, nos broncodilatadores[35,36,39,218, 258,322].

Os resultados da administração de aerossóis são difíceis de comparar, dado que, apesar de ser idêntico o modo de administrar o aerossol (nebulização), os vários estudos utilizam diversos broncodilatadores, em doses diferentes e durante períodos

Quadro 3.4 – **Comparação dos estudos com broncodilatadores administrados por via inalatória a recém-nascidos e lactentes em ventilação mecânica**

Estudo	*Doentes (nº)*	*IG (semanas)*	*IPN (dias)*	*BD/Dose*	*Método de EFR*	*Tempo*	*Resultado (% do estado basal)*	*FC*	*$StcO_2$, PaO_2 ou $PtcO_2$*
Motoyama[218]	32	24-32	12-120	isoetarina 1% 0,25 ml	deflacção débito/volume	10 min	FVC: +21% $\dot{V}$max25: +213%	não determinado	93-97%*
Wilkie[322]	17	25-29	19-103	salbutamol 20µg/kg 10-15 min	respiração única	1; 4h	Rrs: -24% Crs: +17%	sem alteração	sem alteração**
Rotschild[258]	20	24-29	5-31	salbutamol 2,5mg/2ml 5-10 min	respiração única	15-30 min	Rrs: sem alteração Crs: +35%	+17	sem alteração**
Cabal[39]	8	25-28	29-41	metaproterenol 0,3% 2 ml	balão esofágico	15 min	Raw: -28% $C_L$dyn: +52% Vt: 45%	não determinado	45-59 mmHg***
Brudno[35]	8	24-40	14-87	terbutalina 0,2-0,5 mg	balão esofágico	30 min	Raw: -24% Vt: +36%	sem alteração	não determinado
Brundage[36]	10	24-28	13-33	ipratrópio (I) 0,175 mg salbutamol (S) 0,04 mg	respiração única	1; 2; 4h	Rrs: -20% (I) Crs: sem alteração(I) Rrs: -33% (I+S) Crs: +20%(I+S)	sem alteração	sem alteração*
Estudo presente	10	26-32	7-22	salbutamol 200 µg	respiração única	10 min	Rrs: -33% Crs: +67%	+27	94-97%*

*IG = idade gestacional; IPN = idade pós-natal; BD = broncodilatador; FC = frequência cardíaca; $StcO_2$ = saturação transcutânea em oxigénio; * = oximetria de pulso - o primeiro valor registado no estado basal e o segundo após a administração do BD; PaO_2 = pressão parcial arterial em oxigénio (**); $PtcO_2$ = pressão parcial transcutânea em oxigénio (***); FCV = capacidade vital forçada (forced vital capacity); $\dot{V}$max25 = débito expiratório máximo a 25% da capacidade vital; Raw = resistência das vias aéreas (airways resistance); $C_L$dyn = distensibilidade pulmonar dinâmica (dynamic lung compliance); Vt = volume corrente (tidal volume); I = ipratrópio; S = salbutamol.*

de administração variáveis (Quadro 3.4).

A administração de aerossóis em nebulização não tem sido aconselhada por alguns autores, na medida em que, com o decorrer do tempo (os 10 a 15 minutos da nebulização), a evaporação, ao modificar a osmolaridade da solução, pode desencadear paradoxalmente broncospasmo[235].

Seidenberg *et al.*[268] demonstraram que a nebulização de uma solução ácida de salbutamol causa hipoxemia.

A infecção é outra desvantagem deste método de administração de aerossóis[223].

Há ainda a considerar que a nebulização no circuito do ventilador pode condicionar deposição do aerossol nas suas válvulas, provocando ruptura alveolar[40].

Os problemas referidos não acontecem quando se utilizam aerossóis de dose calibrada, sendo nestes casos a deposição pulmonar do medicamento pelo menos igual à obtida com a nebulização[279].

A manutenção da osmolaridade do aerossol de dose calibrada e a menor incidência de infecções (uma vez que este está hermeticamente fechado), bem como a ausência de deposição nas válvulas do ventilador (dado que a administração do aerossol é feita directamente na sonda endotraqueal), associadas à facilidade, à rapidez e à administração sem erros, são vantagens desta forma de terapêutica[221,222,279,299].

Não temos conhecimento de outros estudos que, como nós, tenham utilizado os aerossóis de dose calibrada no tratamento dos SDR neonatais, cuja escolha se baseou nas vantagens atrás mencionadas.

A escassez de estudos sobre a deposição pulmonar dos aerossóis no RN, determinou que procurássemos na bibliografia estudos semelhantes em outros grupos etários e no modelo animal.

Em adultos normais em respiração espontânea, a dose de aerossol depositada nos pulmões é cerca de 10% da libertada pelo aerossol de dose calibrada[279].

Em adultos em ventilação mecânica, Gay *et al.*[106] verificaram a eficácia dos BD administrados em aerossol de dose calibrada, tendo Bishop *et al.*[28] observado que o efeito do aerossol dependia do adaptador utilizado na sua administração a doentes intubados.

MacIntyre *et al.*[191] verificaram, por métodos radioisotópicos, que, em adultos em ventilação mecânica, a radioactividade pulmonar era de 2,9±0,7% da dose administrada.

Recentemente, Fuller *et al.*[101] compararam, em adultos em ventilação mecânica, a deposição pulmonar do medicamento, obtida com o aerossol de dose calibrada associado a uma câmara de inalação, com a obtida em nebulização convencional e

verificaram uma deposição pulmonar respectivamente de 5,76±1,09% vs 1,22±0,35%.

Cameron *et al.*[40] demonstraram que a deposição pulmonar no modelo animal era de 2,8% do aerossol administrado em nebulização no circuito do ventilador (aerossol de aminofilina marcada com ^{99}Tc). Admitiram assim que, se para o volume corrente de 18 ml/kg que utilizaram, obtiveram uma deposição de 2,8%, para o RN com um volume corrente de cerca de 9 ml/kg, a deposição pulmonar será de 1,4% do aerossol administrado. No entanto, é imprevisível a quantidade de medicamento depositada no pulmão de um RN com SDR em ventilação mecânica, pois não há estudos da distribuição pulmonar dos aerossóis de dose calibrada no RN, sendo também escassos os dados referentes ao diâmetro das vias aéreas periféricas dos RNPT[145].

Provavelmente, a deposição pulmonar varia de RN para RN e com a patologia pulmonar, à semelhança do que se passa noutros grupos etários[226] e no modelo animal[66], o que torna ainda mais difícil avaliar a percentagem de fármaco que atinge a periferia do pulmão nos RN em VM.

Watterberg *et al.*[319] observaram uma deposição pulmonar inferior a 1%, após nebulização de cromoglicato de sódio, em 9 doentes ventilados, de idade entre os 16 e os 128 dias de vida.

Apesar de também não haver estudos da deposição pulmonar do aerossol de dose calibrada adaptado a uma câmara de inalação, em RN em ventilação mecânica, há evidência de que a deposição pulmonar é, nesta situação, bastante superior (cerca de 5 a 6 vezes) à verificada quando se utiliza a nebulização no circuito do ventilador[101].

Neste estudo, com a utilização da câmara de inalação descrita na metodologia (Fig. 3.1 - pág. 42) , pretendemos aumentar a deposição pulmonar do aerossol, à semelhança do que acontece com os vários sistemas de inalação utilizados em adultos não colaborantes[222,331] e em crianças[22,169,172,185,252,300].

A câmara que utilizámos foi concebida com base em modelos já existentes no comércio para administração de aerossóis de dose calibrada a doentes em respiração espontânea, sendo por nós adaptada, originalmente, a administração de aerossóis a doentes ventilados.

As dimensões da referida câmara foram escolhidas de acordo com o volume corrente do RN (8 - 10 ml/kg). Deste modo, e se considerarmos os RN em respiração espontânea, o volume da câmara de inalação (160 ml) permite que um RN de 1000 g a esvazie em cerca de 16 ciclos respiratórios e um de 2000 g, em cerca de 8. Nos RN em VM, o aerossol é administrado durante 30 segundos, tempo muito inferior ao necessário para uma nebulização. Este aspecto é muito importante, dado que o tempo

dispendido a preparar e a administrar a medicação é um factor a considerar no quotidiano das UCIN.

A câmara de inalação que utilizámos não possui válvula, para impedir a fuga do aerossol antes da inalação e a expiração para dentro da referida câmara[169]. No entanto, as vantagens desta válvula não foram ainda demonstradas; e, de facto, não parece que a sua presença aumente a eficácia das câmaras de inalação[185]. Para avaliar a deposição pulmonar do aerossol de salbutamol, monitorizámos a frequência cardíaca, cujo aumento acompanhou a melhoria da mecânica respiratória, o que confirma a deposição pulmonar do medicamento.

Em estudos anteriores, este aumento da frequência cardíaca não se verifica ou não é significativo (Quadro 3.4), o que põe em dúvida a deposição pulmonar do broncodilatador nos casos em que não se demonstra a eficácia do aerossol.

5.2. Critério de eficácia do broncodilatador

Em condições basais, os RN que estudámos tinham a Rrs aumentada e a Crs diminuída, como também tem sido referido em estudos semelhantes[36,258,322].

A existência de Rrs aumentada e de Crs diminuída, em relação aos valores publicados[180,181], traduz a gravidade da patologia respiratória destes RN, o que está de acordo com a sua dependência da VM no momento da realização da EFR.

Alguns autores não consideram os coeficientes de variação para avaliar a eficácia dos medicamentos estudados[258,322], pelo que é difícil saber se a modificação verificada na mecânica respiratória corresponde realmente a um efeito do fármaco administrado.

Nos nossos doentes, estes coeficientes variaram entre 1,7 e 17,3% para Rrs e entre 4 e 25% para Crs (Quadro 3.2). Estes valores são semelhantes aos determinados por Brundage *et al.*[36] que utilizaram, tal como nós, a técnica da respiração única, na determinação da mecânica respiratória em 10 doentes com DBP (2,6 - 14,4% para Rrs e 4,3 - 17,7% para Crs). Este facto confirma, mais uma vez, a fiabilidade da referida técnica .

Após a administração do aerossol, a variabilidade dos resultados da mecânica respiratória não mudou, sendo os coeficientes de variação de Rrs e Crs, após 200 μg de salbutamol, de 3 a 19% e de 5 a 26%, respectivamente. Assim, mesmo mantendo os parâmetros ventilatórios, verificou-se uma variação nos valores da Rrs e da Crs que deverá ser tida em conta para avaliar a eficácia de qualquer terapêutica na mecânica respiratória. É pois indispensável avaliar a eficácia da terapêutica broncodilatadora

em relação aos coeficientes de variação.

Usando como critério de resposta ao salbutamol, uma modificação na mecânica respiratória superior a dois coeficientes de variação, 9 dos 10 RN estudados foram considerados como tendo respondido à administração deste broncodilatador.

A relação dose-resposta mostrou que a resposta atingiu o planalto a 200 μg.

5.3. Modificações da mecânica respiratória

Em RN ventilados e com valores basais de Rrs e Crs semelhantes, tem-se verificado variação na mecânica respiratória após a nebulização de salbutamol[36,258,322].

No estudo presente, utilizámos sondas endotraqueais com diâmetro de 2,5 a 3 mm, as quais representam aproximadamente 40% do valor da Rrs[180]. Assim, a diminuição média de 33% na Rrs, após 200 μg de salbutamol, representa uma resposta substancial ao salbutamol, uma vez que o seu efeito só poderá exercer-se nos restantes 60% de Rrs.

Os nossos resultados (Rrs:–33% e Crs:+67%), que se resumem e comparam com os de outros estudos semelhantes no Quadro 3.4, são idênticos, na Rrs, aos observados por Brundage *et al.*[36] que utilizaram a associação de 40 μg de salbutamol com 175 μg de brometo de ipratrópio, administrada em nebulização (Rrs:–33% e Crs:+20%).

Deste modo, a administração de uma dose maior de um simpaticomimético selectivo β2, em aerossol de dose calibrada, pode ser tão eficaz, na Rrs, como a associação de um simpaticomimético selectivo β2, em menor dose, com um antagonista muscarínico, administrados em nebulização.

Julgamos que é preferível administrar salbutamol em aerossol de dose calibrada, com auxílio de uma câmara de inalação (metodologia por nós adoptada), em vez da associação agonista β2/brometo de ipratrópio, em nebulização[36].

Com a metodologia que utilizámos, para além de conseguirmos um aumento maior na Crs, não observámos efeitos secundários do salbutamol, como tem sido referido mesmo quando se administra este fármaco por via inalatória[95,147].

O brometo de ipratrópio provoca diminuição e espessamento das secreções, o que pode ser prejudicial nos RNPT em VM[147].

No nosso estudo, em 9 dos 10 RN, a Crs aumentou significativamente após a administração de salbutamol (+67%), sendo este aumento superior ao verificado noutros trabalhos: +20%[36], +35%[258], +17%[322].

Julgamos que o aumento na Crs está relacionado com a broncodilatação das vias aéreas distais, resultando na abertura de novos espaços aéreos e, consequentemente,

num aumento do volume pulmonar. Aliás, o aumento verificado na $StcO_2$ está de acordo com a abertura de novos espaços aéreos.

A Crs aumentou progressivamente com a administração do salbutamol em doses crescentes, apesar de se manterem constantes os parâmetros de ventilação e a FiO_2, durante toda a EFR. Assim, podemos supôr que o volume corrente e a ventilação alveolar aumentaram de maneira idêntica.

Uma vez que os nossos doentes tinham valores de Crs basais semelhantes aos referidos noutros estudos[36,258,322], a maior eficácia por nós verificada na Crs estará, provavelmente, relacionada com a deposição do aerossol nos pulmões, condicionada pelo modo de administração do salbutamol.

O aumento na $StcO_2$ acompanha a abertura de novos espaços aéreos, pelo que será de esperar que aumente com a Crs.

Motoyama *et al.*[218] mostraram que o aumento no fluxo expiratório, após nebulização com isoetarina, se associou ao aumento de 4% na $StcO_2$, medida pela oximetria de pulso. Noutros estudos, utilizando a técnica da respiração única, não se têm observado alterações na PO_2 transcutânea nem na $StcO_2$ (Quadro 3.4).

A $StcO_2$ basal, nos nossos doentes, era de $94\pm2\%$, valor semelhante ao referido por Brundage *et al.*[36]. Estes autores observaram que o aumento médio de 20% na Crs não foi acompanhado de aumento na $StcO_2$, enquanto nós verificámos que à melhoria na $StcO_2$ se associou um aumento importante na Crs (67%), como o demonstra a correlação linear significativa entre a $StcO_2$ e a Crs ($StcO_2 = 89,9 + 0,055$ Crs, $p<0,001$) (Fig. 3.5).

A melhoria na oxigenação periférica após o broncodilatador, é provavelmente devida a um aumento da ventilação alveolar e a uma melhor distribuição da ventilação alveolar em zonas pulmonares bem perfundidas.

Em 2 RN (doentes nº 8 e 10), após a dose de 400 µg, verificou-se um aumento de Crs que não foi superior a dois coeficientes de variação, aumento este que se tinha verificado com a dose de 200 µg, nesses mesmos doentes (Quadro 3.3).

Julgamos que este facto se pode atribuir a alterações vasculares (vasodilatação) condicionadas pelo salbutamol em altas doses, com consequente aumento da quantidade de sangue pulmonar e diminuição da Crs.

As alterações verificadas na Crs não se acompanharam de diminuição da $StcO_2$, o que é difícil de explicar, dado que, nas situações de vasodilatação pulmonar, existem alterações da relação ventilação/perfusão com consequente diminuição das trocas gasosas[147].

Assim sendo, não haverá vantagem em administrar no RNPT doses superiores

a 200 μg, não só porque foi esta a dose que se mostrou mais eficaz, mas também pelo risco de reacção paradoxal ao salbutamol.

A duração da acção do salbutamol nos nossos doentes é idêntica à referida por Wilkie *et al.*[322]. O efeito desaparece entre a 3ª e a 4ª hora após a sua administração.

O valor da $StcO_2$, 4 horas após o aerossol de salbutamol (97±2%), já não é significativamente diferente do valor basal (95±2%). No entanto, o efeito sobre a frequência cardíaca persiste ainda às 4 horas. Acreditamos que o efeito do salbutamol na $StcO_2$ possa ser menos evidente porque, à partida, a $StcO_2$ era mantida dentro de valores normais.

A ser usado um broncodilatador em aerossol, como tratamento nos RN com SDR em ventilação mecânica, propomos um intervalo de 4 horas para as administrações, monitorizando a frequência cardíaca, dado que, provavelmente, o doente beneficiará do efeito cumulativo do medicamento.

Tanto quanto conhecemos, o estudo presente refere a primeira demonstração de uma relação dose-resposta a um broncodilatador adrenérgico β_2, administrado em aerossol de dose calibrada a RNPT em ventilação mecânica.

A terapêutica broncodilatadora, utilizando o aerossol de dose calibrada e administrado com o auxílio de uma camâra de inalação, pode ser de importância clínica no tratamento de RN com SDR em ventilação mecânica, diminuindo a necessidade de altas concentrações de O_2 e de altas pressões, factores estes implicados no desenvolvimento da DBP.

6. Efeito da associação salbutamol/beclometasona, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 4.

Os resultados deste estudo apontam para o benefício do tratamento de RNPT em VM, com a associação salbutamol/beclometasona por via inalatória, na fase transicional entre DMH e DBP.

6.1. A associação broncodilatador/corticosteróide

O risco dos SDR neonatais é a DBP.

Estudos recentes sobre a fisiopatologia da DBP, demonstram a existência de lesões alveolares difusas precoces com progressão de uma fase aguda inicial para uma regenerativa e de organização[90,232,255,292], tendo a inflamação parenquimatosa pulmonar

um papel importante no desenvolvimento desta patologia respiratória crónica[314].

Tem-se verificado também, em estudos morfométricos realizados em material de necrópsia, uma proporção anormalmente elevada de músculo liso brônquico nas situações de DBP[90,196], o que é mais um dado a favor da eficácia dos BD nesta patologia.

A existência de uma relação causa-efeito entre fenómenos inflamatórios intra-pulmonares e hiper-reactividade brônquica[50,314,315], tem sido bem estabelecida, tanto no modelo animal[197,219] como no homem[314].

Tais factos levaram-nos a pensar que no RN os factores inflamatórios pulmonares pudessem ser, também e em parte, responsáveis por um certo grau de hiper-reactividade brônquica. Na realidade, sabe-se hoje que os brônquios do RNPT com SDR são susceptíveis de responder a um tratamento broncodilatador[35,36,157,218,258,322], como tivemos oportunidade de demonstar anteriormente[76,77] e no estudo nº 3.

Escolhemos como broncodilatador o salbutamol, por ser um dos simpaticomiméticos β_2 mais selectivos[147] e o mais utilizado na asma infantil[45]. Havia também, no serviço, grande experiência e conhecimento da sua acção, pela utilização da forma oral deste BD em doentes com DBP.

De acordo com os resultados obtidos no estudo nº 3, utilizámos a dose terapêutica de 200 µg que foi a que provocou uma melhoria da mecânica respiratória em 90% dos doentes. Administrámos os aerossóis de 4/4 horas, dado termos demonstrado que o efeito broncodilatador diminui a partir da 3ª hora.

Os corticosteróides, pela sua actividade anti-inflamatória intensa, têm sido largamente utilizados, por via oral ou endovenosa, no tratamento da DBP[11,20,53,64,107,137,161,195, 328,329].

O principal problema da utilização de corticosteróides por via geral é a potencial ocorrência de efeitos secundários, descritos anteriormente[5,29,52,64,87,147,224,229, 311,324].

A infecção, a hiperglicemia, a hipertensão, a enterocolite necrosante, a desmineralização óssea e o pneumotórax são complicações possíveis no decurso do tratamento da DBP com corticosteróides[29,52,87,147,311].

Recentemente, tem sido referida não só a sua interferência no eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal[5,64,224,324], como também o aparecimento de áreas hiperecogénicas periventriculares com posterior cavitação cística, na ecografia transfontanelar[87,229].

A administração de corticosteróides por via inalatória tem sido utilizada na patologia respiratória inflamatória da criança para minimizar os efeitos secundários da corticoterapia geral[91,98].

No RN, o efeito dos corticosteróides inalados não tem sido suficientemente estudado, dado que só muito recentemente se iniciaram trabalhos de investigação neste campo[121,243].

Administrámos um corticosteróide (beclometasona), com o objectivo de atenuar a reacção inflamatória presente na constituição da DBP.

Não temos conhecimento da existência de trabalhos de investigação sobre os efeitos da beclometasona por via inalatória nos RN com SDR e, em relação a outros corticosteróides, os estudos são escassos[121,243].

A escolha do dipropionato de beclometasona teve por base o conhecimento científico da sua farmacocinética. A sua metabolização hepática com inactivação rápida[7,198] poderá justificar a baixa incidência de efeitos secundários, verificada em crianças asmáticas tratadas com este corticosteróide por via inalatória[98,138,250].

Administrámos aos RN deste estudo, 100 μg de beclometasona de 4/4 horas, com base não só nos trabalhos realizados noutros grupos etários[248], mas também tendo em consideração a deposição do aerossol na sonda endotraqueal e na câmara de inalação[40,63,101,191,222,264]. A aspiração frequente das vias aéreas dos RN em VM, pela possibilidade de perda do fármaco, foi também considerada.

Não há estudos adequados sobre a distribuição pulmonar dos aerossóis no RN em ventilação mecânica e não têm sido determinadas as curvas dose-resposta para os corticosteróides nestes doentes. Deste modo, as doses utilizadas foram baseadas nos estudos existentes noutros grupos etários[248] e no modelo animal[40]. Em adultos não ventilados, a dose depositada na câmara de inalação é de cerca de 56%, enquanto que a dose depositada na orofaringe diminui, utilizando a câmara de inalação, de 81% para 17%[222].

Estudos recentes no modelo animal[40], *in vitro*[319] e *in vivo* em RN em VM[319], apontam para uma deposição pulmonar da ordem dos 1 a 1,4%, quando se administram os aerossóis em nebulização no circuito do ventilador.

Rozycki *et al.*[259] validaram, *in vitro*, um sistema para administração de beclometasona a RN intubados, mas não encontrámos na bibliografia estudos sobre o efeito de aerossóis de dose calibrada deste corticosteróide, administrados com o auxílio de câmaras de inalação a RN em ventilação mecânica.

Fuller *et al.*[101] avaliaram a deposição pulmonar em adultos ventilados e demonstraram que a administração do aerossol de dose calibrada, com o auxílio de uma câmara de inalação, aumenta 5 vezes a deposição pulmonar do aerossol em relação à deposição verificada com a nebulização. Se extrapolarmos para o RN o que se passa no adulto, podemos admitir que, deste modo, cerca de 7% (1,4% x 5 = 7%) do aerossol

administrado é depositado nos pulmões.

Os efeitos gerais dos corticosteróides inalados são, provavelmente, devidos à absorção oral e digestiva do corticosteróide, uma vez que cerca de 81% do aerossol de dose calibrada se deposita na orofaringe. Aproximadamente uma média de 90% é absorvida e só cerca de 10% se deposita no pulmão[222].

As câmaras de inalação diminuem os efeitos secundários dos corticosteróides, o que vem confirmar que a maioria destes efeitos são devidos à absorção orofaríngea e não pulmonar, do aerossol[34,247].

As referidas câmaras, permitindo a formação de partículas mais pequenas, aumentam a deposição pulmonar do aerossol. Se os efeitos secundários fossem devidos à absorção pulmonar, aumentariam com a utilização das referidas câmaras, o que na realidade não se verifica[247].

Prahl *et al.*[248] demonstraram que doses de beclometasona superiores a 2000 µg/ 1,73 m^2 de superfície corporal, administradas em aerossol de dose calibrada sem o auxílio de câmara de inalação, podem causar diminuição dos níveis séricos do cortisol, havendo, no entanto, uma certa variabilidade interindividual na sensibilidade aos corticosteróides inalados[246]. Uma vez que no RN em VM fica excluída a deposição do corticosteróide na orofaringe e admitindo, por extrapolação do modelo animal[40] e doutros grupos etários[101], que a deposição pulmonar é, como já referimos, quando muito de 7%, não haverá, provavelmente, perigo de efeitos secundários, mesmo administrando doses altas de beclometasona.

Para o RN de 1 kg de peso (0,121 m^2 de superfície corporal) a dose potencialmente tóxica seria de 140 µg se tivesse havido absorção oral do corticosteróide, o que não acontece no RN em VM.

A dose diária administrada aos RN neste estudo foi de 600 µg, dos quais, no máximo, cerca de 42 µg serão absorvidos por via pulmonar, quantidade que é bastante inferior à dose potencialmente tóxica. No entanto, dado que a deposição pulmonar do medicamento depende das características físicas do aerossol e da câmara de inalação, bem como do modo de administração do aerossol, devem aceitar-se com certas reservas os resultados de extrapolações deste género.

Utilizámos a associação dos aerossóis de salbutamol e de beclometasona, baseados na fisiopatologia da DBP, dado que a existência de fenómenos inflamatórios que desencadeiam hiper-reactividade brônquica tem sido demonstrada muito precocemente (a partir da 1ª semana de vida) na evolução para DBP[95,119,294,314].

Esta associação, utilizada na patologia inflamatória das vias aéreas noutros grupos etários[91,98], é, pelo que nos é dado conhecer, inédita no RN.

A administração precoce, a partir do 8º dia de vida, destes aerossóis, associando os efeitos broncodilatador do salbutamol e anti-inflamatório da beclometasona, tem por fim melhorar as condições ventilatórias dos RN estudados.

O diâmetro das partículas dum aerossol de dose calibrada é de cerca de 35 μm, perto do orifício de libertação do aerossol. Com a evaporação do gás propelente, a dimensão das partículas do aerossol reduz-se rapidamente, atingindo este um diâmetro aerodinâmico de massa média (DAMM) entre 3 e 6 μm[19].

A utilização de câmaras de inalação, oferecendo mais tempo e mais espaço para a evaporação do propelente durante o trajecto do aerossol na referida câmara, favorece a formação de partículas de reduzidas dimensões (cerca de 2 μm)[19], o que permite a penetração profunda das respectivas partículas e a obtenção dos efeitos dos aerossóis de salbutamol e de beclometasona.

Na realidade, a câmara de inalação que nós utilizámos tem o volume de 160 ml, mas, como não tem sido demonstrada diferença no DAMM do aerossol quando este é administrado com auxílio de câmaras de inalação de diferentes dimensões[169] e, como o DAMM do aerossol utilizando câmaras de grande volume é de 3,3 - 3,5 μm[234], admitimos ter havido deposição pulmonar da beclometasona.

Extrapolando para o RN os resultados dos estudos que já referimos, julgamos ser preferível, também no RN em ventilação mecânica e tal como nos adultos[144], a utilização da beclometasona em aerossol de dose calibrada.

No entanto, após a extubação dos RN, cuja decisão dependia do médico da UCIN e à qual eram alheios os investigadores, utilizámos nebulizações de salbutamol e dexametasona, em campânula, até perfazer os 39 dias de tratamento.

Esta atitude foi devida às dificuldades técnicas de administração de aerossóis de dose calibrada, com o auxílio de câmaras de inalação, a RN em respiração espontânea (a adaptação firme da máscara à face do RN era difícil e mal tolerada, desencadeando, por vezes, apneias).

Foi recentemente demonstrada a eficácia terapêutica de aerossóis de dose calibrada de salbutamol e de budesonido, administrados com auxílio de uma câmara de inalação e máscara facial, em doentes em respiração espontânea com idade inferior a 3 anos[27,56,172]. Não temos conhecimento que estudos semelhantes tenham sido realizados em RN.

A insolubilidade da beclometasona determinou a utilização da dexametasona em nebulização.

Pappagallo *et al.*[243] encontraram diminuição dos níveis séricos de cortisol, 7 dias após o início do tratamento com dexametasona em nebulização.

Não julgamos que a administração de dexametasona, em nebulização, tenha qualquer vantagem sobre a via oral ou endovenosa, visto ser absorvida por via inalatória e não ser inactivada no fígado (metabolitos activos). Deste modo, não há diminuição dos seus efeitos secundários, verificando-se, nos doentes tratados com aerossol de dexametasona em doses terapêuticas, uma diminuição dos níveis séricos de cortisol[243].

Os estudos no RN sobre o efeito da administração de corticosteróides por via inalatória, no eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal são escassos[243] mas, dado que esse efeito tem sido demonstrado noutros grupos etários[246,248], julgamos que deve ser investigado em ensaios futuros com corticosteróides por via inalatória no RN.

Procurámos diminuir gradualmente a dose de corticosteróide administrada nos últimos 9 dias de terapêutica, à semelhança do esquema de corticoterapia geral utilizado no serviço[64], na tentativa de impedirmos a supressão do referido eixo nos nossos doentes.

A frenação do eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal pela dexametasona, administrada por via geral, foi avaliada em 3 estudos randomizados, controlados por placebo e com dupla ocultação[64,161,324].

Kazzi *et al.*[161] não encontraram frenação do referido eixo em RN tratados com corticosteróides por via oral durante 17 dias. O mesmo verificaram Cummings *et al.*[64] nos RN tratados 18 dias com dexametasona por via endovenosa. No entanto, nos doentes tratados 42 dias, estes mesmos autores observaram diminuição do cortisol sérico durante o tratamento e nas 36 horas seguintes. Wilson *et al.*[324] verificaram, igualmente, uma diminuição de curta duração do cortisol sérico, após terapêutica de 7 dias com dexametasona.

No nosso estudo, os aerossóis de dexametasona foram administrados por um período igual ou superior a duas semanas em 15 doentes. Tendo por base os estudos referidos[64,161], seria nestes doentes que os efeitos da dexametasona sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal se fariam sentir. Este efeito não foi, contudo, investigado.

O nosso estudo incidiu numa população de RN de alto risco e assim procurámos utilizar, o mais possível, os meios não invasivos para a avaliação não só funcional respiratória como também clínica e analítica, dos doentes. Foram, portanto, excluídos do protocolo deste estudo quaisquer outros doseamentos analíticos, além dos habitualmente determinados nesses doentes, não tendo sido doseado o cortisol sérico.

A dose de dexametasona por nós utilizada foi superior à administrada no circuito de ventilação por Pappagallo *et al.*[243].

Apesar de ser impossível saber qual a dose depositada no pulmão dos nossos RN, administrámos 4 mg de dexametasona 6 vezes por dia, atendendo à filtração nasal [264] e às fugas existentes durante a nebulização em campânula.

Um estudo recente *in vivo* sugere que a dose depositada no pulmão, em crianças em respiração espontânea, após nebulização, é muito reduzida, da ordem de 0,3 a 1,5% [264].

Admitimos que a dexametasona, administrada sob a forma de nebulização, em campânula, com o *Microneb® - Europe Medical* que produz um aerossol com DAMM de cerca de 2 µm, tenha atingido também o parênquima pulmonar, embora em quantidade imprevisível.

Com a administração do aerossol do broncodilatador antes do do corticosteróide, pretendemos obter broncodilatação suficiente para facilitar a deposição pulmonar da beclometasona e, assim, beneficiar dos seus efeitos anti-inflamatórios no parênquima pulmonar. No entanto, parece não haver vantagem em manter intervalos longos entre a administração dos dois aerossóis, uma vez que os efeitos são semelhantes quer com intervalos de 30 segundos quer de 7-8 minutos[223].

Administrámos o aerossol do corticosteróide cerca de 10 minutos após o de salbutamol para podermos determinar a mecânica respiratória entre os dois aerossóis.

6.2. Avaliação da mecânica respiratória

6.2.1. Modificações da mecânica respiratória no início do estudo - 1ª EFR

A mecânica respiratória em condições basais no grupo tratado com os aerossóis de salbutamol/beclometasona não foi significativamente diferente da observada no grupo controlo (Quadro 4.3).

Os coeficientes de variação intra-individuais, calculados para Rrs e Crs, foram semelhantes aos obtidos anteriormente nos estudos nº 1, 2 e 3, facto que confirma a fiabilidade do método de EFR que utilizámos (Quadro 4.3).

Tal como fizemos quando estudámos o efeito do salbutamol no estudo nº 3, analisámos os resultados individuais, tendo em conta os respectivos coeficientes de variação.

Dos 17 RN do grupo tratado, 15 (88%) responderam ao salbutamol com diminuição significativa de Rrs e 13 (76%) com aumento significativo de Crs (Quadro 4.4 e Figs. 4.1 e 4.2).

Nos 2 RN do grupo tratado que não responderam ao salbutamol (nº 10 e 11),

tinha sido diagnosticada uma hemorragia pulmonar, respectivamente ao 3º e 8º dias de vida. Dado o intervalo de tempo livre entre a hemorragia pulmonar e a EFR (4 e 2 dias, respectivamente), não parece que a referida hemorragia possa explicar a ausência de resposta ao salbutamol. Não encontrámos, no entanto, outra justificação para este facto, uma vez que a deposição pulmonar do aerossol nestes doentes foi verificada pelo aumento da FC durante a EFR.

Dos 12 doentes do grupo controlo, 11 (92%) responderam com melhoria significativa da mecânica respiratória (Quadro 4.5 e Figs. 4.1 e 4.2). Não encontrámos também qualquer explicação para a ausência de resposta ao salbutamol do RN nº 12 deste grupo.

Após a administração do aerossol de salbutamol, tanto aos RN do estudo nº 3 como aos deste grupo, encontrámos cerca de 10% de doentes que não responderam com alteração significativa da mecânica respiratória.

A resposta aos broncodilatadores depende da existência de receptores brônquicos e da deposição do broncodilatador a nível desses mesmos receptores. Os receptores brônquicos estão presentes desde o nascimento, mesmo nos RNPT com 26 semanas de idade gestacional, como tem sido demonstrado, através da resposta destes RNPT aos broncodilatadores[218]. Julgamos poder existir, contudo, uma variação individual no desenvolvimento desses receptores, o que explicaria a ausência de resposta nalguns RNPT.

Se analisarmos individualmente cada uma destas situações, verificamos que a frequência cardíaca aumentou em todos eles, o que prova que houve deposição pulmonar do aerossol e que a ausência de resposta não se pode atribuir à inexistência de broncodilatador nos receptores brônquicos.

A ausência de resposta ao salbutamol, verificada numa pequena percentagem de RNPT, traduzirá, provavelmente, uma certa imaturidade dos receptores brônquicos nesses doentes.

Por vezes, no mesmo doente, não se verificou resposta da mecânica respiratória ao salbutamol, simultaneamente na Rrs e na Crs. Podemos explicar este facto por diferenças na distribuição pulmonar do aerossol, já que Rrs depende de uma deposição mais proximal do aerossol nas vias aéreas do que Crs[66].

Nos nossos doentes, a administração da beclometasona não causou modificação significativa da mecânica respiratória, determinada após inalação do salbutamol (Quadro 4.4 e Figs. 4.1 e 4.2).

Este facto poderá ser explicado quer pela ausência de penetração profunda do aerossol nas vias aéreas, quer pela sua ineficácia nos SDR neonatais.

No que se refere à primeira hipótese, em relação ao salbutamol, o aumento quase imediato da FC confirma a absorção do aerossol. Podemos acreditar que houve igualmente deposição pulmonar da beclometasona, uma vez que as partículas de ambos os aerossóis são idênticas em tamanho, têm os mesmos propelentes e o mesmo excipiente.

Em relação à segunda hipótese, o nosso estudo não incluiu um grupo tratado só com beclometasona e, assim, não tivemos possibilidade de apreciar o seu efeito isolado. Deste modo, neste momento, não podemos tirar qualquer conclusão quanto à sua eficácia nos SDR neonatais. Também não temos conhecimento de estudos com beclometasona em RN.

Julgamos que talvez se possam aceitar duas explicações para a ausência de resposta à beclometasona na mecânica respiratória, nos nossos doentes.

A primeira, consiste no facto de o aerossol de beclometasona ter sido administrado sempre 10 minutos após o de salbutamol, o que impediu a avaliação do efeito isolado da beclometasona na mecânica respiratória, pois o efeito do salbutamol mantem-se, como demonstrámos no estudo nº 3, cerca de 3 a 4 horas.

A segunda explicação, baseia-se no facto de que a única determinação da mecânica respiratória foi realizada 10 minutos após a administração do aerossol de beclometasona, havendo talvez necessidade de um estudo funcional respiratório seriado, quando se avalia o efeito de um corticosteróide por via inalatória, tal como o fizeram Pappagallo *et al.*[243]. Estes autores estudaram o efeito de uma terapêutica com dexametasona em aerossol durante 10 dias, em 10 RNPT em VM, e determinaram a mecânica respiratória antes do tratamento, aos 2, 5, 9 e 13 dias. Verificaram um aumento significativo da distensibilidade pulmonar aos 13 dias, não tendo havido diferenças no grupo controlo.

Na realidade, poderemos admitir que o efeito dos corticosteróides nos processos inflamatórios pulmonares talvez seja mais lento do que a acção broncodilatadora do salbutamol. A melhoria clínica verificada aos 3 dias de tratamento com dexametasona por via geral, nos RNPT em risco de evolução para DBP, confirma esta hipótese[64]. No entanto, Grigg *et al.*[121], apesar de não terem realizado EFR, verificaram uma melhoria da PaO_2 e uma diminuição do pH, ao fim de 2 minutos de administração de um aerossol de dose calibrada de budesonido, adaptado a uma câmara de inalação, em 7 RN com SDR grave em VM. Estes resultados apontam para a eficácia dos corticosteróides por via inalatória.

Julgamos que não nos foi possível demonstrar o efeito da beclometasona por termos avaliado a mecânica respiratória ainda durante o efeito do aerossol de salbutamol.

6.2.2. Modificações da mecânica respiratória ao 8º dia do estudo - 2ª EFR

Só 16 doentes, 8 de cada grupo, realizaram esta 2ª EFR.

Ao 8º dia do estudo, após administração do salbutamol, não se registaram variações significativas na Rrs e na Crs, respectivamente em 7 e 8 RN do grupo tratado com os aerossóis de salbutamol/beclometasona (Quadro 4.4). Esta ausência de resposta ao salbutamol é, provavelmente, devida ao facto de os brônquios dos RN terem atingido o grau máximo de broncodilatação, avaliada pelos valores de Rrs e de Crs no estado basal e ao 8º dia do estudo (Figs. 4.5 e 4.6).

Os valores de Rrs e de Crs no estado basal atestam a gravidade da doença respiratória nestes doentes, mantendo-se a Rrs ainda elevada, mesmo após os 8 dias de tratamento, em comparação com os valores referidos em RN curados de DMH antes da extubação[180,181]. Este resultado poderá indicar a necessidade de prolongar o tratamento com os referidos aerossóis, na tentativa de normalizar a mecânica respiratória. No entanto, sabemos que nos doentes que evoluem para DBP se observam, entre outras alterações da função pulmonar, aumento de Rrs e diminuição de Crs[13,230].

Verificámos diminuição significativa de Rrs em todos os doentes do grupo controlo e aumento significativo de Crs em 6 (Quadro 4.5).

Os RN do grupo controlo, ao 8º dia do estudo, mantêm uma reactividade brônquica marcada, respondendo ao salbutamol com melhoria significativa da mecânica respiratória, ao contrário do grupo tratado (Figs. 4.3 e 4.4). A resposta ao salbutamol, verificada ao 8º dia do estudo nos RN do grupo controlo, indica que, provavelmente, estes doentes poderiam ter beneficiado do tratamento estudado.

Tais resultados apontam, pois, para uma eficácia do tratamento testado, verificada pela avaliação da mecânica respiratória ao 8º dia do estudo, tanto na Rrs como na Crs.

As limitações metodológicas impostas para a realização da EFR, não permitiram a avaliação da mecânica respiratória após terminado o tratamento. Se esta tivesse sido avaliada, e a manter-se a diferença observada entre os 2 grupos, poderíamos concluir que a associação salbutamol/beclometasona tinha sido realmente eficaz, e que o efeito encontrado ao 8º dia não correspondia a uma broncodilatação transitória causada pelo salbutamol.

Os resultados obtidos com o tratamento por via inalatória da associação salbutamol/beclometasona, são, contudo, promissores, verificando-se uma melhoria na mecânica respiratória ao 8º dia do estudo, no grupo tratado.

Não encontrámos, na literatura, estudos que pudessem confirmar ou infirmar as nossas considerações e os nossos resultados.

6.3. Avaliação clínica

Nos 16 doentes submetidos a 2 EFR, verificámos que, ao 8º dia do estudo, o índice de ventilação foi menor no grupo tratado do que no controlo, o que está de acordo com a melhoria verificada na mecânica respiratória na mesma ocasião. Essa diferença, contudo, não teve significado quando comparámos os índices de ventilação dos 57 doentes, ao 8º dia do estudo, o que não conseguimos explicar nem está de acordo com a evolução clínica dos doentes, como veremos mais adiante.

Muito embora devêssemos ter determinado o índice de ventilação semanalmente, o facto de termos registado diferenças entre os dois grupos, no número de RN extubados a partir do 8º dia do estudo, não nos permitiu calcular o referido índice, por não ser possível avaliar a pressão média das vias aéreas nestes doentes[334].

Apesar de se tratar de um estudo não randomizado, não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos, nomeadamente quanto ao risco de evolução para DBP[334], parâmetro muito importante como critério de selecção em ensaios clínicos[277]. Este facto aponta para a existência de homogeneidade entre os dois grupos quanto à gravidade da doença respiratória inicial, e permite uma melhor e mais correcta interpretação dos resultados.

A evolução para DBP[15] é menor no grupo tratado (p=0,001), mas não há diferença significativa em relação ao número de casos de DBP grave, o que nos faz pensar que a terapêutica estudada, embora possa beneficiar os doentes com formas moderadas de DBP, não provou ser eficaz nos doentes com doença respiratória grave (Quadro 4.6).

O facto de ter sido maior no grupo controlo o número de doentes com sinais clínicos de broncospasmo, submetidos a tratamento com salbutamol (oral, endovenoso ou em aerossol) e/ou corticoterapia geral, por indicação do médico da UCIN, é mais um dado a favor do efeito da terapêutica administrada (Quadro 4.6).

A prescrição de corticoterapia por via geral[64], pelo médico da UCIN, tinha lugar sempre que as necessidades ventilatórias aumentavam a partir dos 15 dias de vida ou se havia manutenção dos parâmetros de ventilação e da FiO_2 por um período superior a 10 dias. Este facto torna os grupos diferentes para posterior comparação, nomeadamente em relação à duração da VM e da oxigenoterapia, dado que os corticosteróides foram prescritos a maior número de RN no grupo controlo.

Apesar de não se terem quantificado com rigor os parâmetros ventilatórios para a administração da corticoterapia, uma vez que a decisão da sua administração foi sempre discutida pelos neonatologistas da unidade, à qual eram alheios os investi-

gadores, aceitámos ter havido uniformidade de critérios para a referida prescrição nos dois grupos de RN estudados.

O tratamento não influenciou significativamente a incidência da hemorragia intraventricular, da leucomalácia periventricular e da persistência do canal arterial.

O número de óbitos devidos a leucomalácia periventricular, avaliados aos 120 dias de vida, foi de 4 no grupo tratado e de 0 no grupo controlo, diferença que quase atingiu significado estatístico (p=0,052).

Apesar de não avaliarmos o débito sanguíneo cerebral após a administração dos aerossóis, não julgamos que o tratamento tenha condicionado tal diferença, uma vez que os RN estiveram monitorizados durante todo o estudo e não se registaram alterações significativas da tensão arterial.

Recentemente, Buchweitz-Milton *et al.*[37] demonstraram, no modelo animal, que o salbutamol pode aumentar o consumo de oxigénio cerebral e, secundariamente, o débito e a perfusão cerebral (capilar e arteriolar). Apesar de não termos encontrado na literatura estudos clínicos sobre o efeito do salbutamol na circulação cerebral do RN, julgamos que este facto deve constituir motivo de investigação em trabalhos semelhantes ao nosso.

A perfusão cerebral deve ser avaliada por métodos não invasivos (*Doppler*), pois está demonstrado que são as alterações do débito sanguíneo cerebral as responsáveis pelas lesões neurológicas graves neste grupo etário[85].

Pelo conhecimento das acções farmacológicas dos corticosteróides, não nos parece que estes possam estar implicados na origem das leucomalácias periventriculares verificadas[138]. No entanto, Noble-Jamieson *et al.*[229] apontam para uma relação entre o aparecimento de áreas hiperecogénicas periventriculares com posterior cavitação (leucomalácia periventricular) e o tratamento com dexametasona utilizado na doença pulmonar crónica neonatal.

Nos nossos doentes, o facto de observarmos mais óbitos devidos a leucomalácia periventricular no grupo tratado, não terá, provavelmente, relação com a administração dos aerossóis, uma vez que foram os RN do grupo controlo os que receberam tratamento com dexametasona por via geral em maior número.

Deste modo, não encontrámos explicação para a diferença verificada no número de óbitos devidos a LPV. Este aspecto deve ser investigado, pela determinação do débito sanguíneo cerebral, nos estudos que procurem avaliar o efeito de fármacos, por via inalatória, na função pulmonar.

Não observámos diferenças significativas na mortalidade de causa respiratória entre os dois grupos, o que, de certo modo, poderá estar de acordo com a ausência de

efeito dos aerossóis de salbutamol e beclometasona nas formas graves de DBP. No entanto, dado o número reduzido de RN deste estudo preliminar, não podemos tirar conclusões definitivas de ordem clínica, sobretudo em relação a determinados parâmetros cuja ocorrência não é muito frequente, sendo necessário realizar estudos com maior casuística[190].

A avaliação clínica dos RN, quanto à duração da ventilação mecânica e da oxigenoterapia, foi realizada englobando todos os doentes. Incluímos mesmo os RN submetidos a corticoterapia geral, apesar desta tornar os grupos diferentes. A exclusão desses RN iria influenciar também os resultados porque, diminuindo o número de efectivos, diminuía também o poder estatístico dos testes utilizados.

Os corticosteróides administrados por via geral influenciam favoravelmente a extubação dos doentes[64], podendo atenuar as diferenças entre os dois grupos quando incluímos os RN que receberam corticosteróides por via geral, uma vez que estes foram administrados em maior frequência ao grupo controlo.

Aos 39 dias do estudo, o que corresponde ao último dia da administração dos aerossóis aos RN do grupo tratado, encontrámos diferença significativa entre os dois grupos, em relação à duração da VM (p=0,033).

Não encontrámos diferença significativa quando avaliámos a duração da oxigenoterapia (p=0,185), o que talvez se possa explicar por o número de doentes em oxigenoterapia ser, à partida, diferente nos dois grupos. Apesar de não haver diferenças significativas na FiO_2 média entre grupo tratado e controlo, excluímos todos os RN com FiO_2 = 21% no início do estudo, o que, pela diminuição do número de efectivos, talvez possa explicar a ausência observada de significado estatístico.

Analisando a duração da VM e da oxigenoterapia aos 120 dias de vida, não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos, apesar de haver uma certa tendência favorável ao grupo tratado (Fig. 4.9), o que poderá traduzir uma eficácia da terapêutica estudada.

Não observámos qualquer efeito secundário quer do salbutamol (trémulo, hipotensão, hiperglicemia, convulsões) quer dos corticosteróides (hiperglicemia, hipertensão arterial).

Não encontrámos na literatura outros estudos semelhantes em RN. É, pois, difícil cotejar os nossos resultados com os de outros investigadores, e muitas das extrapolações e ideias expostas não têm ainda um suporte na bibliografia mundial, dada a ausência de estudos de farmacoterapia e de farmacocinética sobre medicamentos administrados por via inalatória em RN.

Esta carência de informação levou a que se formasse um grupo de estudo

multicêntrico, que iniciará brevemente um estudo randomizado com dupla ocultação, e que procurará avaliar a eficácia clínica dos aerossóis de salbutamol, de beclometasona e da associação salbutamol/beclometasona.

Os centros incluídos neste estudo são a UCIN do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João, o *Service de Pediatrie et Réanimation Néonatales* do Hospital *Antoine Béclère*, a *Maternité Port-Royal*, o *Institut de Puériculture de Paris* e o *CHR de Nantes*.

VI - Conclusões

Conclusões genéricas

A administração de fármacos por via inalatória é, actualmente, uma perspectiva terapêutica para os recém-nascidos com doença respiratória em ventilação mecânica, e julgamos que, num futuro próximo, constituirá a terapêutica de primeira linha nestes doentes.

O desenvolvimento recente de técnicas de EFR não invasivas permite, ao avaliar a eficácia dos tratamentos utilizados, dar uma base científica às atitudes terapêuticas propostas para os RN com doença respiratória.

A falta de informação relativamente a alguns aspectos das terapêuticas que estudámos, revela a necessidade urgente da realização de estudos nesta área.

Em relação ao tratamento com surfactantes exógenos, apesar dos inúmeros estudos clínicos realizados, não há consenso quanto ao melhor surfactante, à posologia e ao momento da sua administração.

São também escassos os estudos funcionais respiratórios para a avaliação da eficácia dos surfactantes, contribuindo deste modo, o presente trabalho, para complementar os ensaios clínicos com o *Exosurf®*, dado que é o primeiro estudo funcional com este surfactante artificial.

Os poucos trabalhos realizados com broncodilatadores por via inalatória, no RN em VM, utilizam a nebulização no circuito do ventilador. Não temos conhecimento de estudos no RN que, tal como nós, tivessem administrado os broncodilatadores em aerossol de dose calibrada, com auxílio de uma câmara de inalação, metodologia que parece ter vantagens em relação à nebulização.

Estes estudos, apesar de parecerem promissores, não avaliaram, até ao momento presente, o efeito a longo prazo da sua administração prolongada.

Os corticosteróides, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios potentes, têm sido utilizados, por via geral, no tratamento da DBP. Recentemente, iniciaram-se estudos funcionais e clínicos sobre a administração de corticosteróides por via inalatória, mas nenhum avalia a sua eficácia após um tratamento prolongado.

Também não temos conhecimento de estudos no RN que tenham utilizado a beclometasona em aerossol de dose calibrada.

Tanto quanto nos é dado conhecer, a eficácia de uma associação broncodilatador/corticosteróide, por via inalatória, no RN com SDR, não foi ainda avaliada. Neste sentido, temos actualmente em fase de projecto um estudo multicêntrico cujo objectivo é o de avaliar a eficácia da associação dos aerossóis de salbutamol e de beclometasona, no RN com SDR em ventilação mecânica.

Conclusões específicas

Da investigação que realizámos podemos concluir:

Relativamente ao estudo nº 1

1 - A técnica da respiração única é um método de EFR não invasivo, seguro, fiável, que pode ser utilizado na determinação da mecânica respiratória dos recém-nascidos de pré-termo em ventilação mecânica.

2 - Os coeficientes de variação intra-individuais para Rrs e Crs devem ser considerados, quando se avalia a eficácia de medicamentos na mecânica respiratória, nomeadamente surfactantes exógenos, corticosteróides ou broncodilatadores.

Relativamente ao estudo nº 2

3 - A administração de surfactante exógeno artificial (*Exosurf®*) a recém-nascidos de pré-termo, imediatamente após o início do SDR, determina um aumento de Crs avaliada depois da 1ª semana de vida. Não registámos diferença significativa na Rrs.

4 - O aumento na Crs, verificado nos recém-nascidos tratados com surfactante exógeno, é acompanhado de melhoria clínica. Observámos no grupo tratado, um menor número de RN que desenvolveram DBP, uma diminuição das suas formas graves e uma menor duração da ventilação mecânica e da oxigenoterapia.

5 - Não se registaram efeitos secundários da terapêutica com o surfactante exógeno estudado (*Exosurf®*).

Relativamente ao estudo nº 3

6 - O salbutamol, administrado em aerossol a recém-nascidos de pré-termo na fase transicional entre DMH e DBP, provoca uma diminuição da Rrs e um aumento da Crs significativos.

7 - À melhoria verificada na mecânica respiratória, após a administração do aerossol de salbutamol, associa-se um aumento significativo da saturação transcutânea em oxigénio avaliada no momento da EFR.

8 - A duração do efeito broncodilatador do salbutamol em aerossol é em média de 3 a 4 horas, registando-se uma certa variabilidade interindividual.

Relativamente ao estudo nº 4

9 - O tratamento com aerossóis de salbutamol/beclometasona, administrados de 4 em 4 horas, determina uma melhoria da mecânica respiratória avaliada ao 8º dia do estudo.

10 - Ao 8º dia do estudo, nos recém-nascidos do grupo tratado com os aerossóis de salbutamol/beclometasona, não registámos aumento na resposta à administração do salbutamol, dado que se mantinham em broncodilatação.

11 - A administração do aerossol de beclometasona após o de salbutamol não adiciona benefício imediato ao já verificado com o salbutamol na função pulmonar.

12 - Nos RNPT tratados com os aerossóis de salbutamol/beclometasona, registámos uma menor incidência de DBP, menos episódios de broncospasmo, menor necessidade de administração de corticosteróides por via geral e/ou broncodilatadores e, ainda, uma menor duração da ventilação mecânica, avaliada no fim do tratamento.

13 - Não se registaram efeitos secundários da terapêutica com os aerossóis de salbutamol/beclometasona.

Conclusions

- The single breath method is a safe, non invasive and reliable method which can be used to measure the respiratory mechanics in the ventilated premature newborn infants.
- The coefficients of variation for Rrs and Crs have to be taken into account when efficacy of treatment (namely surfactants, corticosteroids or bronchodilators) is evaluated.
- Administration of artificial exogenous surfactant (*Exosurf®*) to premature newborns at the onset of respiratory distress syndrome (RDS) improves respiratory function as assessed by a reduced need for mechanical ventilation and by the increase of Crs determined by the single breath method, after the first week of life.
- The improvement in respiratory mechanics in newborns treated with exogenous surfactant is accompanied by clinical improvement assessed by fewer cases which developed bronchopulmonary dysplasia and by a decrease in severe forms.
- We didn't see unwanted side effects after artificial exogenous surfactant therapy.
- Salbutamol administered by aerosol to premature newborns in the transitional phase between hyaline membrane disease and bronchopulmonary dysplasia causes a dose-related decrease of Rrs and increase of Crs. Nine of 10 infants tested are clinical responders on both Rrs and Crs.
- The improvement in respiratory mechanics after inhalation of salbutamol is associated with a significant increase in transcutaneous oxymetry.
- The duration of bronchodilator effect of salbutamol is on average from 3-4 hours in spite of the verified interindividual variability.
- Treatment with salbutamol/beclomethasone aerosols administered every 4 hours improves respiratory mechanics. On the 8th day of treatment both Rrs and Crs are improved in the treated group compared to control group.
- The lack of response to acute administration of salbutamol on the 8th day of study in the treated group is likely related to a plateau of bronchodilation.
- Acute administration of beclomethasone just after salbutamol administration does not improve significantly respiratory mechanics.

- In the group of patients treated with the salbutamol/beclomethasone aerosols there was a reduced incidence of BPD, but no change was shown in severe BPD. There was a significant decrease in the need for administration of corticosteroids and/or bronchodilators which suggests a clinical efficacy of this treatment. There were also less wheezing episodes in treated group compared to untreated one and infants of treated group were extubated sooner.
- We didn't see unwanted side effects after salbutamol/ beclomethasone aerosol therapy.
- Further studies including a larger number of patients will be necessary to confirme our results in relation to clinical efficacy of salbutamol/beclomethasone aerosols in ventilated premature newborn infants. A randomized multicenter study will begin in a few months enrolling 4 groups of neonates: placebo group, salbutamol group, beclomethasone group and salbutamol/ beclomethasone association group.

Conclusions

- La technique de la respiration unique est une méthode de EFR non invasive, sure, fiable, reproductible et utilisable pour la mesure de la mécanique respiratoire du nouveau-né prématuré intubé et ventilé.
- Les coefficients de variation individuelle pour Rrs et Crs, doivent être pris en compte pour l'évaluation de l'efficacité des médicaments dans la mécanique respiratoire: surfactants exogènes, corticostéroïdes ou bronchodilatateurs.
- L'administration de surfactant exogène artificiel (*Exosurf*®) à des nouveau-nés prématurés après le début de la détresse respiratoire entraîne une amélioration de la fonction respiratoire.
- L'amélioration de la mécanique respiratoire des nouveau-nés traités avec du surfactant exogène s'accompagne d'une amélioration clinique. L'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire est significativement moindre dans le groupe traité, les formes graves sont moins fréquentes les nouveau-nés sont extubés plutôt et les besoins en oxygène sont moindres.
- Aucun effet secondaire du traitement avec surfactant exogène n'a été trouvé.
- Le salbutamol administré de façon aiguë, en aérosol, chez les nouveau-nés prématurés pendant la phase de transition entre maladie des membranes hialines et dysplasie bronchopulmonaire cause une bronchodilatation dépendante de la dose. Rrs et Crs sont significativement améliorées chez 9 des 10 nouveau-nés étudiés.
- L'amélioration de la mécanique respiratoire après l'inhalation de salbutamol s'accompagne d'une augmentation significative de la saturation transcutanée en oxygène.
- La durée de l'effet bronchodilatateur de 200 µg de salbutamol, en aérosol, est en moyenne de 3 à 4 heures, avec une certaine variabilité interindividuelle.
- Un traitement par des aérosols de salbutamol/béclométasone administrés toutes les 4 heures, entraîne une amélioration de la mécanique respiratoire évaluée au 8ème jour de traitement, par rapport au groupe contrôle.
- L'absence de réponse en aigu au salbutamol, au 8ème jour de l'étude, dans le groupe traité, traduit probablement l'existence d'une bronchodilatation maximale.

- En aigu l'administration de béclométasone n'apporte pas d'amélioration supplémentaire de la bronchodilatation dejá obtenue avec le salbutamol.
- Chez les malades traités avec des aérosols de salbutamol/béclométasone on trouve une moindre incidence de DBP, malgré l'absence de diminution des formes sévères de celle-ci, une moindre nécessité d'administration de corticostéroïdes par voie générale et/ou de bronchodilatateurs et aussi une diminution de la durée de la ventilation mécanique.
- Aucun effet secondaire du traitement par des aérosols de salbutamol/béclométasone n'a été trouvé.
- D'autres études controlées, portant sur une échantillon plus important sont nécessaires pour confirmer nos résultats préliminaires. En effet un project est en cours visant la réalisation d'une étude multicentrique avec 4 groupes de malades: groupe placebo, groupe salbutamol, groupe béclométasone e groupe salbutamol/béclométasone.

VII - Resumo

A DBP é uma patologia respiratória grave, crónica, que surgiu com os progressos da reanimação neonatal, sendo o prognóstico dos recém-nascidos com SDR uma preocupação importante dos Neonatologistas.

Neste trabalho procurámos estudar o efeito de terapêuticas por via inalatória (surfactante exógeno artificial, salbutamol e associação salbutamol/ beclometasona), na mecânica respiratória e na evolução clínica de RNPT com SDR em ventilação mecânica. Utilizámos, para avaliação funcional respiratória, a técnica da respiração única, cuja validação foi o nosso primeiro objectivo.

Dos 691 RN hospitalizados no *Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatales* do Hospital *Antoine Béclère, Clamart*, França, entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 1991, seleccionámos 142. De acordo com os objectivos formulados, realizámos 4 estudos:

- **Variabilidade da mecânica respiratória passiva, avaliada pela técnica da respiração única - estudo nº 1.**

Para definir a variabilidade intra-individual da Rrs e da Crs, utilizando a técnica da respiração única, estudámos 15 doentes (idade gestacional 28,4±1,8 semanas e peso ao nascer de 1095±193 gramas) em ventilação mecânica após a primeira semana de vida, com o diagnóstico de doença das membranas hialinas confirmada bioquimicamente. Realizámos, com 15 minutos de intervalo, duas séries de medidas da mecânica respiratória, cada uma das quais consistiu em 5 oclusões no fim da inspiração, com registo das curvas débito/volume respectivas.

Os coeficientes de variação para Rrs e Crs foram, respectivamente, 14,6±5,3% (5,7 - 23,7) e 15,5±5,8% (5,5 - 26,5). Não se encontraram diferenças significativas entre as duas séries de medidas para Rrs (0,336±0,106 $cmH_2O/ml/s$ vs 0,321±0,102 $cmH_2O/ml/s$) nem para Crs (0,95±0,36 ml/cmH_2O vs 0,99±0,34 ml/cmH_2O).

Concluímos que os coeficientes de variação intra-individuais para Rrs e Crs têm que ser considerados quando se avalia a eficácia de medicamentos na mecânica respiratória, nomeadamente surfactantes exógenos, corticosteróides ou broncodilatadores.

- **Efeito de um surfactante exógeno artificial nos RN com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 2.**

Os efeitos da terapêutica com SE na mecânica respiratória, em RNPT com SDR, têm sido avaliados, na maioria dos estudos, imediatamente após a sua administração. O nosso objectivo foi o de investigar os efeitos tardios (a partir da primeira semana de vida) da terapêutica precoce, mas curativa, com SE artificial.

Estudámos 39 RNPT em ventilação mecânica, com idade gestacional média de 29 $\pm$1,9 semanas e peso ao nascer de 1215$\pm$337 gramas, que, cronologicamente, foram separados em dois grupos: grupo controlo (n = 20) e grupo surfactante (n = 19). Os RN deste grupo receberam 2 administrações de 5 ml/kg de SE artificial (*Exosurf®*), com intervalos de 12 horas. Este segundo grupo fazia parte de um ensaio clínico multicêntrico europeu (*OSIRIS*). Na admissão ao serviço não havia diferenças significativas entre os dois grupos, em relação à idade gestacional, peso, FiO_2 e parâmetros de ventilação. Rrs e Crs foram determinadas pela técnica da respiração única, em média ao 11º dia de vida (7 - 22), durante a ventilação mecânica.

O índice de ventilação (FiO_2 x pressão média das vias aéreas) no momento da EFR foi significativamente menor no grupo tratado (2,11$\pm$0,88 vs 3,55$\pm$1,76, p<0,001). A Crs foi de 1,12$\pm$0,38 ml/cmH_2O no grupo tratado e de 0,82$\pm$0,37 ml/cmH_2O no grupo controlo (p<0,02). Quanto à Rrs, não se verificou diferença significativa entre os dois grupos.

Clinicamente, o número de doentes com DBP foi superior no grupo controlo (p=0,001), bem como a evolução para DBP grave (p=0,039) e a existência de enfisema intersticial pulmonar (p=0,039). A duração da ventilação mecânica e da oxigenoterapia foi menor no grupo tratado, respectivamente p=0,019 e p=0,004. Não encontrámos diferença significativa entre os dois grupos quanto à mortalidade de causa respiratória. Não observámos efeitos secundários do tratamento com o surfactante exógeno estudado.

Em conclusão, nos RNPT com SDR, a administração de SE, durante as primeiras horas de vida, causa melhoria na Crs, avaliada pelo método da respiração única durante a ventilação mecânica, e diminui as necessidades ventilatórias bem como a evolução não só para DBP, mas também para as formas graves da mesma.

- **Efeito broncodilatador do salbutamol, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 3**

Nos RNPT em ventilação mecânica, os broncodilatadores têm demonstrado eficácia variável, tanto na mecânica pulmonar, como nas trocas gasosas. Neste estudo, avaliámos a relação dose-resposta ao salbutamol (broncodilatador adrenérgico selectivo β_2), administrado por via inalatória em 10 RNPT, dependentes do ventilador, com 13,3±4,9 dias de vida, idade gestacional de 28,5±1,8 semanas e peso ao nascer de 1021±176 gramas. Rrs e Crs foram medidas no estado basal, 10 minutos após o placebo e 10 minutos após o aerossol de salbutamol. O placebo e o salbutamol foram administrados utilizando o aerossol de dose calibrada, adaptado a uma camâra de inalação. A frequência cardíaca e a saturação transcutânea em oxigénio foram monitorizadas durante toda a EFR, para avaliar, respectivamente, a absorção do salbutamol e as trocas gasosas. Os parâmetros de ventilação mantiveram-se constantes durante o exame. A resposta ao salbutamol foi definida em relação aos coeficientes de variação individuais, determinados no estado basal para Rrs e Crs, considerando-se significativos uma diminuição na Rrs e um aumento na Crs superiores a dois coeficientes de variação.

O salbutamol causou uma resposta estatisticamente significativa e dependente da dose, com diminuição, em média, de 33% na Rrs ($p<0,05$) e aumento de 67% na Crs ($p<0,001$).

A dose de 100 µg de salbutamol provocou melhoria significativa na Rrs e Crs, respectivamente em 7 e em 6 RN, enquanto que foram necessários 200 µg para os restantes RN, à excepção de dois casos: um que não teve resposta na Crs e outro que só respondeu a 400 µg de salbutamol na Rrs.

Verificámos a existência de uma correlação linear entre a Crs e a saturação transcutânea em oxigénio ($p<0,001$).

No 2º dia do estudo, em 7 dos RN, testámos a duração do efeito de 200 µg de salbutamol que verificámos ser eficaz, durante 3 horas.

Em conclusão, os broncodilatadores por via inalatória podem, deste modo, ser de importância clínica no tratamento de RNPT com SDR em ventilação mecânica, permitindo ventilar estes doentes com menores FiO_2 e pressões de ventilação, dois factores implicados no desenvolvimento de DBP.

- **Efeito da associação salbutamol/beclometasona, por via inalatória, em recém-nascidos com síndromo de dificuldade respiratória em ventilação mecânica - estudo nº 4.**

Para avaliar a eficácia do tratamento com a associação salbutamol/beclometasona, por via inalatória, estudámos 57 RNPT em ventilação mecânica, com idade gestacional média de 29±2,5 semanas e peso ao nascer médio de 1261±367 gramas: grupo tratado (n=28) e grupo controlo (n=29). Os RN do grupo tratado receberam durante 39 dias os aerossóis de salbutamol (200 μg) e beclometasona (100 μg), de 4 em 4 horas (excepção feita para o aerossol de beclometasona nos últimos 9 dias, cuja dose diária foi reduzida gradualmente, pela diminuição do número de administrações), sendo a administração do aerossol de beclometasona precedida 10 minutos pela do aerossol de salbutamol. Após a extubação dos doentes, os aerossóis do broncodilatador e do corticosteróide eram administrados em nebulização. O grupo controlo não recebeu placebo. Não havia diferenças significativas entre os dois grupos em relação à idade gestacional, peso, mecânica respiratória e características ventilatórias no início do estudo. A determinação da mecânica respiratória no início do estudo e aos 8 dias do mesmo, foi possível em 16 doentes, 8 de cada grupo.

Todos os RN tinham diminuição da função respiratória, avaliada pelos valores basais de Rrs (0,382±0,047 $cmH_2O/ml/s$ no grupo tratado vs 0,402±0,108 $cmH_2O/ml/s$ no controlo) e de Crs (0,88±0,26 ml/cmH_2O no grupo tratado vs 0,92±0,31 ml/cmH_2O no controlo).

Verificámos resposta significativa na mecânica respiratória ao salbutamol em ambos os grupos, no início do estudo ($p<0,001$ no grupo tratado e $p<0,05$ no controlo para Rrs; $p<0,05$ nos grupos tratado e controlo para Crs).

Aos 8 dias do estudo, nos doentes do grupo tratado, não registámos variações significativas da mecânica respiratória devido ao salbutamol, enquanto que, nos doentes do grupo controlo, verificámos diminuição da Rrs ($p<0,01$) e aumento da Crs. Os valores basais de Rrs e de Crs são significativamente diferentes entre os dois grupos ao 8º dia do estudo ($p<0,001$ para Rrs e $p<0,01$ para Crs). No grupo controlo, não se verificaram diferenças significativas na mecânica respiratória entre as duas EFR.

O índice de ventilação (FiO_2 x PMVA) ao 8º dia do estudo, nos 16 RN submetidos a 2 EFR, foi significativamente diferente nos grupos tratado e controlo ($p<0,05$). No entanto, esta diferença não atingiu significado estatístico quando avaliámos os 57 doentes.

Na avaliação clínica até aos 120 dias de vida, verificámos menos casos de DBP no grupo tratado (p=0,001). Não encontrámos diferenças significativas na mortalidade de causa respiratória nem nas formas graves de DBP. No grupo tratado registámos, igualmente, menor número de doentes submetidos a corticoterapia por via geral (p=0,011), medicados com salbutamol (p=0,002), ou com episódios de broncospasmo (p=0,015).

A duração da ventilação mecânica foi significativamente menor no grupo tratado (p=0,033), quando avaliámos os doentes no fim do tratamento (aos 39 dias do estudo). Esta diferença não é significativa na avaliação dos doentes aos 120 dias de vida. Não observámos efeitos secundários deste tratamento.

Em conclusão, este estudo aponta para o benefício do tratamento com a associação salbutamol/beclometasona, por via inalatória, em RNPT com SDR em ventilação mecânica. No entanto, dado a ausência de estudos semelhantes e com o objectivo de avaliar a eficácia da referida associação numa maior casuística, foi criado um grupo de estudo multicêntrico, do qual faz parte a UCIN do Serviço de Pediatria em que me integro.

Analisando globalmente este trabalho, concluímos pois que o *Exosurf®*, o salbutamol e a associação salbutamol/beclometasona, administrados por via inalatória, mostraram ser eficazes na mecânica respiratória de RNPT com SDR em VM, apontando também este estudo para o seu benefício na evolução clínica da patologia pulmonar destes doentes.

Julgamos assim que, num futuro muito próximo, a administração por via inalatória destes fármacos constituirá a terapêutica de 1ª linha nos SDR neonatais.

Summary

Bronchopulmonary dysplasia is a chronic respiratoy disease which appeared with the progress of neonatal intensive care. The prognosis of newborns with RDS is a concern of the neonatologists.

In this work based on the physiopathology of bronchopulmonary dysplasia, we studied the effects of new inhaled therapies, namely *Exosurf*® (exogenous artificial surfactant), salbutamol and the association of salbutamol and beclomethasone on respiratory mechanics and clinical evolution in ventilated premature newborns with RDS. The single breath method was used to assess respiratory mechanics. Validation of the technique was our first objective.

We studied 142 premature newborns that were hospitalized at *Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatales - Hôpital Antoine Béclère, Clamart*, France, between January 1990 and December 1991. These were divided into 4 studies according to the objectives:

- **1st study - Variability of measurements of passive respiratory mechanics in preterm newborns with RDS**

To define the intra-individual variability of Rrs and Crs using the single breath method, we tested 15 intubated ventilated patients (gestational age: 28.4±1.8 weeks, birth weight: 1095±193 grammes), after the first week of life with diagnosis of hyaline membrane disease. Two series of respiratory mechanics measurements were performed separated by 15 minutes. Each case which consisted of five occlusions at the end of inspiration.

The coefficients of variation for Rrs and Crs were respectively 14.6±5.3% (5.7--23.7%) and 15.5±5.8% (5.5 - 26.5%). No signicant differences were found between the two series of measurements for Rrs (0.336±0.106 $cmH_2O/ml/s$ vs 0.321±0.102 $cmH_2O/ml/s$) and Crs (0.95±0.36 ml/cmH_2O vs 0.99±0.34 ml/cmH_2O).

We concluded that the coefficients of variation for Rrs and Crs have to be taken into account when efficacy of treatment namely surfactants, corticosteroids or bronchodilators are evaluated.

- **2nd study - Late effects of early curative surfactant therapy in premature ventilated infants with RDS**

The effects of therapy with exogenous surfactant on respiratory mechanics in premature newborns with RDS have been usually assessed immediately after administration. Our objective was to investigate the late effects (after the first week of life) of early curative therapy with artificial exogenous surfactant.

We studied 39 ventilated premature newborns (gestational age: 29±1.9 weeks, birth weight: 1215±337 grammes). They were chronologically separated into two groups: control group (n = 20) and surfactant group (n = 19). The newborns of surfactant group received two doses of 5 ml/kg of artificial exogenous surfactant (*Exosurf®*) within 72 hours of life, separated by 12 hours, instilled once Hyaline Membranes Disease has become obvious. This group was part of a european multicenter clinical study (*OSIRIS*). At the admission to the hospital there were no significant differences between the two groups in relation to the gestational age, weight, FiO_2 and ventilatory parameters. Rrs and Crs were determined by the single breath method at 11th day of life (range 7 - 22), during mechanical ventilation.

Ventilation index (FiO_2 x mean airway pressure) was significantly less in treated group (2.11±0.88 vs 3.55±1.76, $p<0.001$). Crs was 1.12±0.38 ml/cmH_2O in treated group and 0.82±0.37 ml/cmH_2O in control group, $p<0.02$). No significant difference was seen between two groups for Rrs.

The incidence of bronchopulmonary dysplasia was greater in control group ($p=0.001$) as well as the existence of interstitial pulmonary emphysema ($p=0.039$) and the number of patients with severe bronchopulmonary dysplasia ($p=0.039$). Infants of treated group were extubated sooner ($p=0,019$) and need fewer days of oxygen-therapy ($p=0,004$). For mortality due to respiratory cause no significant difference was found between the two groups. We didn't see unwanted side effects after artificial exogenous surfactant therapy.

In conclusion, in premature newborns with RDS administration of exogenous surfactant during the first few hours of life improves respiratory compliance for a long duration. The need for mechanical ventilation is decreased as well as the risk of development of severe bronchopulmonary dysplasia.

- **3rd study - Dose-related bronchodilator response to aerosolized salbutamol in ventilated-dependent premature infants**

In premature newborn infants maintained on mechanical ventilation, variable efficacy of bronchodilators on lung mechanics and gas exchange have been reported. In this study we defined the dose-response relationship to inhaled salbutamol in 10 ventilator-dependent premature newborns with 13.3±4.9 days of life (gestational age: 28.5±1.8 weeks, birth weight: 1021±176 grammes). Rrs and Crs were determined using the single breath method. Measurements were obtained at baseline, 10 minutes after placebo and 10 minutes after inhalation of graded doses of salbutamol. The placebo and the salbutamol were administered using a metered-dose inhaler connected to a spacer device. Heart rate and oxymetry were continuously monitored during the tests. FiO_2 and peak inspiratory pressure were maintained constant. The response to salbutamol was defined in relation to the individual coefficients of variation determined at baseline for Rrs and Crs: significant improvement was associated with change on respiratory mechanics greater than 2 coefficients of variation for Rrs and Crs.

Salbutamol caused a significant dose-related bronchodilation assessed by decrease in Rrs (33%, $p<0.05$) and increase in Crs (67%, $p<0.001$) and improvement in transcutaneous saturation in oxygen. In 6 and 7 newborns 100 μg of salbutamol gave rise to a significant improvement in Rrs and Crs while 200 μg were necessary for the rest. Transcutaneous saturation in oxygen increased linearly with the increase in Crs ($p<0.001$).

In 7 of the 10 the duration of action of 200 μg of salbutamol was tested on the following day. This dose was found to be efficacious for 3 hours.

In conclusion, bronchodilators administered by inhalation can, in this way, be of clinical importance in ventilator-dependent premature infants, allowing these babies to be ventilated with lower FiO_2 and ventilation pressures, two factors involved in the development of bronchopulmonary dysplasia.

- **4th study - Effects of inhaled salbutamol and beclomethasone in ventilated premature infants**

To assess the efficacy of treatment with salbutamol/beclomethasone aerosols, 57 ventilated premature newborns were studied (gestational age: 29±2.5 weeks, birth weight: 1261±367 grammes): treated group (n = 28) and control group (n = 29). Infants of treated group received a 39 days treatment with salbutamol (200 μg) and beclome-

thasone (100 μg) aerosols every 4 hours (except last 9 days for beclomethasone aerosol that was dose-decreasing). The control group didn't receive placebo. There were no significant differences between the two groups in gestational age, weight, respiratory mechanics and ventilatory characteristics at the beginning of the study. The complete study of respiratory mechanics i. e. the determination of Rrs and Crs in the beginning of the study and eight days later was possible in 16 patients, 8 in each group.

All the newborns had a decrease in respiratory function assessed by basal values of Rrs (0.382 ± 0.047 $cmH_2O/ml/s$ in the treated group vs 0.402 ± 0.108 $cmH_2O/ml/s$ in control group) and Crs (0.88 ± 0.26 ml/cmH_2O in the treated group vs 0.92 ± 0.31 ml/cmH_2O in the control group).

An acute response to salbutamol on respiratory mechanics was observed in both groups in the beginning of the study ($p<0.001$ in the treated group vs $p<0.05$ in the control group for Rrs; $p<0.05$ Crs in the treated and control groups for Crs).

On the 8th day of study, patients in treated group showed no significant variations in the respiratory mechanics to salbutamol whereas there was a decrease in Rrs ($p<0.01$) and an increase in Crs in control group.

Baseline values of Rrs and Crs are significantly different between the two groups on the 8th day of study ($p<0.001$ for Rrs and $p<0.01$ for Crs).

On 8th day of study, ventilation index (FiO_2 x mean airway pressure) in the newborns that underwent 2 tests was significantly different between treated and control groups ($p<0.05$). However the difference in ventilation indexes assessed between the 2 groups ($n = 57$) didn't reach statistical significance.

The group of 57 infants were clinically followed up to 120 days of life. Bronchopulmonary dysplasia was less in treated group ($p=0.001$). In the control group we registered a larger number of patients who needed parenteral corticotherapy ($p=0.011$) or bronchodilator therapy ($p=0.002$), as well as a larger number of episodes of bronchospasm ($p=0,015$). We found no significant differences between the two groups in mortality due to respiratory sickness or in severe forms of bronchopulmonary dysplasia. Infants were extubated earlier in the treated group when evaluated at 39 days of life ($p=0.033$), but this difference was not significant at 120 days of life. We didn't see unwanted side effects after salbutamol/beclomethasone aerosol therapy.

In conclusion, our results suggest that treatment with inhaled bronchodilator and corticosteroid might be of clinical importance in the management of neonatal respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia.

Further studies including a larger number of patients will be necessary to confirme our results. A randomized multicenter study will begin in a few months

enrolling 4 groups of neonates: placebo group, salbutamol group, beclomethasone group and salbutamol/ beclomethasone association group.

Resumé

La dysplasie bronchopulmonaire est une pathologie respiratoire, grave, chronique qui a surgi avec les progrès de la réanimation néonatale. Elle grave le pronostic des nouveau-nés atteints de détresse respiratoire et elle est devenue une des préocupations majeurs des néonatologistes.

Dans ce travail, et ayant pour base la physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire, nous avons étudié l'effet de nouvelles thérapeuthiques (*Exosurf*® - surfactant exogène artificiel, salbutamol et association salbutamol/béclométhasone) par voie inhalée, dans la mécanique respiratoire et dans l'évolution clinique du nouveau-né prématuré ventilé. Nous avons utilisé pour l'étude fonctionnelle respiratoire la téchnique de la respiration unique, dont la validation a été notre premier objectif.

Nous étudions 142 nouveau-nés prématurés hospitalisés dans le Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatales - Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France, entre janvier 1990 et décembre 1991, divisés en 4 études, en accord avec les objectifs:

- **Étude nº 1 - Variabilité de la méchanique respiratoire passive, évaluée par la méthode de la respiration unique**

Pour définir la variabilité intra-individuelle de la Rrs et de la Crs, en utilisant la téchnique de la respiration unique, 15 malades ont été étudiés (âge gestationnel de 28,4±1,8 semaines et un poids de naissance de 1095±193 grammes), en ventilation mécanique, après la première semaine de vie, avec le diagnostique de maladie des membranes hialines, confirmé biochimiquement. Avec 15 minutes d'intervale deux séries de mesures de la mécanique respiratoire ont été realisées chacune consistant en 5 occlusions à la fin de l'inspiration, avec enregistrement des courbes débit-volume respectives. L'analyse de variance à deux facteurs a été utilisé dans le traitement statistique des résultats.

Les coefficients de variation pour Rrs et Crs ont été respectivement de 14,6±5,3% (5,7-23,7) et 15,5±5,8% (5,5-26,5). Nous n'avons pas trouvé de differences significatives entre les deux séries de mesures ni pour Rrs (0,336±0,106 $cmH_2O/ml/s$ vs 0,321±0,102 $cmH_2O/ml/s$) ni pour Crs (0,95±0,36 ml/cmH_2O vs 0,99±0,34 ml/cmH_2O).

En conclusion, les coefficients de variation individuelle, pour Rrs et Crs, doivent être pris en compte pour l'évaluation de l'efficacité des médicaments dans la mécanique respiratoire: surfactants exogènes, corticostéroïdes ou bronchodilatateurs.

- **Étude nº 2 - Effet de l'Exosurf® chez les nouveau-nés prématurés intubés et ventilés**

Les effets de la thérapeuthique avec le surfactant exogène sur la mécanique respiratoire des nouveau-nés prématurés en détresse respiratoire ont été évalués, dans la plupart des études immédiatement après son administration. Notre objectif a été d'étudier les effets tardifs (à partir de la 1ère semaine de vie) d'un traitement précoce, mais curatif avec *Exosurf®*.

Nous avons étudié 39 nouveau-nés prématurés, en ventilation mécanique (âge gestationnel de 29±1,9 semaines et poids de naissance de 1215±337 grammes), qui chronologiquement, ont été séparés en deux groupes: groupe controle (n = 20) et groupe surfactant (n = 19). Les nouveau-nés de ce dernier groupe ont reçu 2 administrations de 5 ml/kg de *Exosurf®* toutes les 12 heures si le rapport artério-alvéolaire en oxygène était inférieur à 0,22. Ce deuxième groupe faisait partie d'un essai clinique multicentrique européen (*OSIRIS*). À l'admission au service il n'y avait pas de diférences significatives entre les 2 groupes, en relation à l'âge gestationnel, le poids, la FiO_2 et les paramètres de ventilation. Rrs et Crs ont été mesurées par la téchnique de respiration unique, en moyenne vers le 11ème jour de vie (7 - 22) et pendant la ventilation mécanique.

L'index de ventilation (FiO_2 x pression moyenne des voies aériennes) pendant le moment de l'exploration fonctionnelle respiratoire a été significativement plus bas dans le groupe traité (2,11±0,88 vs 3,55±1,76, $p<0.001$). Crs a été de 1,12±0,38 ml/cmH_2O dans le groupe traité et de 0,82±0,37 ml/cmH_2O dans le groupe controle ($p<0,02$). Nous n'avons pas trouvé de différences significatives sur Rrs entre les deux groupes.

Cliniquement, l'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire a été supérieure dans le groupe contrôle (p=0,001), ainsi que l'évolution vers les formes graves de dysplasie bronchopulmonaire (p=0,039) et l'existence d'emphysème interstitiel pulmonaire (p=0,039). La durée de la ventilation mécanique et de l'oxygénothérapie a été moindre dans le groupe traité, respectivement p=0,019 et p=0,004. Quant à la mortalité de cause respiratoire nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les deux groupes. Aucun effet secondaire du traitement n'a été trouvé.

En conclusion, l'administration de surfactant exogène pendant les 1ères heures de vie, provoque une amélioration dans la Crs évaluée par la méthode de respiration unique, pendant la ventilation mécanique, à partir de la 1ère semaine de vie, diminue les besoins ventilatoires et l'évolution non seulement vers la dysplasie bronchopulmonaire mais aussi vers les formes graves de celle-ci.

- **Étude nº 3 - Effet bronchodilatateur du salbutamol inhalé chez les nouveau--nés prématurés intubés et ventilés**

Chez les nouveau-nés prématurés en ventilation mécanique les bronchodilatateurs ont démontré une efficacité variable, tant au niveau de la mécanique pulmonaire, que pour les échanges gazeux. Dans cette étude nous avons défini la relation dose-réponse au salbutamol (bronchodilatateur adrénergique β_2-selective), administré par voie inhalée, chez 10 nouveau-nés prématurés ventilés, de 13,3±4,9 jours de vie (âge gestationnel de 28,5±1,8 semaines et poids de naissance de 1021±176 grammes). Rrs et Crs ont été mésurés à l'état de base, 10 minutes après placebo et 10 minutes après les doses croissantes d'aérosol de salbutamol. Le placebo et le salbutamol ont été administrés en utilisant l'aérosol doseur adapté à une chambre d'inhalation. Fréquence cardiaque et oxymétrie pulsée ont été monitorées toute au long de l'étude, pour évaluer respectivement l'absorption du salbutamol et les échanges gazeux. Les paramètres de ventilation sont restés constants pendant l'examen. La réponse au salbutamol a été défini en relation avec les coefficients de variation individuelle déterminés à l'état de base pour Rrs et Crs. Nous avons considéré qu'il était efficace s'il entraînait une modification de Rrs et Crs supérieure à deux coefficients de variation.

L'administration de salbutamol a entraîné une diminution significative et dépendante de la dose de 33% sur Rrs ($p<0,05$) et une augmentation de 67% sur Crs ($p<0,001$). L'administration de 100 µg de salbutamol a entraîné une amélioration significative chez 7 nouveau-nés sur Rrs et 6 sur Crs, alors qu'il a été nécessaire 200 µg pour les autres, exceptés deux cas: un qui n'a pas eu de réponse sur Crs et un autre qui a seulement répondu à 400 µg de salbutamol sur Rrs. La saturation transcutanée en oxygène a augmenté linéairement avec l'augmentation de Crs ($p<0,001$).

Le jour suivant (deuxième jour de l'étude), chez 7 des nouveau-nés nous avons testé la durée d'action de 200 µg de salbutamol qui s'est averée efficace pendant 3-4 heures.

En conclusion, les nouveau-nés prématurés ventilés pour une maladie des membranes hyalines, dans une phase précoce de transition vers la dysplasie bronchopulmonaire, sont accessibles à un traitement bronchodilatateur administré par aérosol doseur. Ce traitement, en entraînant une amélioration de la mécanique pulmonaire, permet de réduire d'une part le besoin en oxygène, d'autre part l'utilisation de pressions d'insufflation élevées, deux facteurs essentiels impliqués dans l'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire.

- **Étude nº 4 - Effet de l'association des aérosols de salbutamol et de béclometasone chez les nouveau-nés prématurés intubés et ventilés**

Pour évaluer l'efficacité du traitement avec l'association salbutamol/ béclométhasone par voie inhalée nous avons étudié 57 nouveau-nés prématures en ventilation mécanique (âge gestationnel de 29±2,5 semaines et un poids de naissance de 1261±367 grammes): groupe traité (n = 28) et groupe contrôle (n = 29). Les nouveau--nés du groupe traité ont reçu un traitement durant 39 jours avec les aérosols de salbutamol (200 µg) et de béclométasone (100 µg), toutes les 4 heures (sauf les 9 derniers jours, pour l'aérosol de béclometasone dont la dose était décroissante).

L'administration de l'aérosol de béclométasone a été précédée de 10 minutes par l'administration de l'aérosol de salbutamol. Le groupe contrôle n'a pas reçu placebo. Au début de l'étude il n'y avait pas de différences significatives entre les 2 groupes pour l'âge gestationnel, le poids, la mécanique respiratoire et les caracteristics ventilatoires.

L'étude fonctionnelle complète, c'est-à-dire, la détermination da la mécanique respiratoire au début et au 8 ème jour de l'étude ont été possibles sur 16 malades, 8 de chaque groupe.

Tous les nouveau-nés avaient une diminution de la fonction respiratoire évaluée par les valeurs basales de Rrs (0,382±0,047 $cmH_2O/ml/s$ dans le groupe traité vs 0,402±0,108 $cmH_2O/ml/s$ dans le groupe contrôle) et de Crs (0,88±0,26 ml/cmH_2O dans le groupe traité vs 0,92±0,31 ml/cmH_2O dans le groupe contrôle. Nous avons vérifié une réponse significative dans la mécanique respiratoire au salbutamol, dans les deux groupes au début de étude ($p<0,001$ dans le groupe traité et $p<0,05$ dans le groupe contrôle pour Rrs et $p<0,05$ dans les groupes traité et contrôle pour Crs).

Au 8ème jour d'étude, dans les malades du groupe traité nous n'avons pas trouvé de variation significative de la mécanique respiratoire au salbutamol alors que dans les malades du groupe contrôle nous avons vérifié une diminution de Rrs

($p<0,01$) et une augmentation de Crs. Les valeurs à l'état de base de Rrs et de Crs sont assez différentes entre les deux groupes au 8ème jour de l'étude ($p<0,001$ pour Rrs et $p<0,01$ pour Crs). Dans le groupe contrôle il n'a pas été noté de différences significatives dans la mécanique respiratoire entre les deux EFR.

L'index de ventilation (FiO_2 x pression moyenne des voies aériennes) chez les 16 nouveau-nés soumis à deux EFR a été assez différent entre les deux groupes ($p<0,05$). Cependant, cette différence évaluée globalement entre les deux groupes (57 malades) n'a pas atteint une signification statistique.

Dans l'évaluation clinique jusqu'à l'âge postnatal de 120 jours nous avons trouvé dans le groupe traité une moindre incidence de DBP ($p=0,001$), malgré l'absence de diminution des formes sévères de celle-ci et un moindre besoin d'administration de corticostéroïdes par voie générale ($p=0,011$) et/ou de bronchodilatateurs ($p=0,002$). En évaluant les malades à la fin du traitement (jour 39 de l'étude) on a trouvé une diminution de la durée de la ventilation mécanique (0,039). Cette différence n'a pas été significative au 120ème jour de vie. Aucun effet secondaire de ce traitement n'a été trouvé.

En conclusion, le traitement avec l'association salbutamol/béclométhasone par voie inhalée, semble bénéficier les nouveau-nés prématurés ventilés. D'autres études controlés, portant sur une échantillon plus important sont nécessaires pour confirmer nos résultats préliminaires. En effet nous avons un project en cours visant la réalisation d'une étude multicentrique englobant 4 groupes de malades: groupe placebo, groupe salbutamol, groupe béclométasone et groupe salbutamol/béclométasone.

VIII - Bibliografia

1. ABMAN SH, BANCALARI E. The Aspen conference on bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 1987;3:185-196.
2. ABMAN SH, BURCHELL MF, SCHAFFER SM et al. Late sudden unexpected deaths in hospitalized infants with bronchopulmonary dysplasia. AJDC 1989;143:815-819.
3. AHMED T, MARCHETTE B. Hypoxia enhances nonspecific bronchial reactivity. Am Rev Respir Dis 1988;132:839-844.
4. ALBERSHEIM SG, SOLIMANO AJ, SHARMA AK et al. Randomized, double-blind, controlled trial of long-term diuretic therapy for bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989; 115:615-620.
5. ALKALAY AL, POMERANCE JJ, PURI AR et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in very low birth weight infants treated with dexamethasone. Pediatrics 1990;86(2):204-210.
6. ANDERSON WR. Bronchopulmonary dysplasia: a correlative study by light, scanning, and transmission electon microscopy. Ultrastruct Pathol 1990;14(3):221-232.
7. ANDERSSON P, RYRFELDT A. Biotransformation of the topical glucocorticoids: budesonide and beclomethasone 17 a 21-dipropionate in human liver and lung homogenate. J Pharm Pharmacol 1984;36:763-765.
8. ANDREASSON B, LINDROTH M, MORTENSSON W et al. Lung function eight years after neonatal ventilation. Arch Dis Child 1989;64:108-113.
9. AUTEN RL, NOTTER RH, KENDING JW et al. Surfactant treatment of full-trem newborns with respiratory failure. Pediatrics 1991;87(1):101-107.
10. AVERY ME. History and epidemiology. In:Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. WB Saunders Company, 6th edition, 1990: 1-9.
11. AVERY GB, FLETCHER AB, KAPLAN M et al. Controlled trial of dexamethasone in respiratory--dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1985;75(1):106-111.
12. AVERY ME, TOOLEY WH, KELLER JB et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. Pediatrics 1987;79:26-30.
13. BADER D, RAMOS AD, LEW CD et al. Childhood sequelae of infant lung disease: exercice and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1987;110:693-699.
14. BALMES JR, CHAISSON R, DOLOVICH MB et al. The environmental impact of chlorofluorocarbon use in metered dose inhalers. Chest 1991;4:1101-1102.
15. BANCALARI E, ABDENOUR GE, FELLER R et al. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr 1979;95:819-823.
16. BANCALARI E, SOSENKO I. Pathogenesis and prevention of neonatal chronic lung disease: recent developments. Pediatr Pulmonol 1990;8:109-116.
17. BEARDSMORE CS, STOCKS J, HELMS P. Elastic properties of the respiratory system in infants. Eur Respir J 1989;2:135-139.
18. BEAUFILS F, DAOUD P, AZANCOT A. Hypertension artérielle pulmonaire régressive chez 5 enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire. Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion Médecine Sciences 1988:173-178.

19. BELLON G, BARBIER Y. Physiologie de l'inhalation des aérosols. Pédiatrie 1990;45,S:143s-147s.
20. BENINI F, RUBALTELLI FF, GRIFFITH P et al. Dexamethasone in the treatment of bronchopulmonary dysplasia . Acta Pediatr Scand Suppl 1989;360:108-112.
21. BENSON JM, GAL P, KANDROTAS RJ et al. The impact of changing ventilator parameters on availability of nebulized drugs in an in vitro neonatal lung system. DICP 1991;25(3):272-275.
22. BENTON G, THOMAS RC, NICKERSON BG et al. Experience with a metered-dose inhaler with a spacer in the pediatric emergency department. AJDC 1989;143:(6):678-681.
23. BENTUR L, KEREM E, CANNY G et al. Response of acute asthma to a beta 2 agonist in children less than two years of age. Ann Allergy 1990;65(2):122-126.
24. BERMAN W, KATZ R, YABEK SM. Long-term follow-up of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1986;109:45-50.
25. BERTRAND JM, RILEY SP, POPKIN J et al. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1985;312:742-745.
26. BHAT R, DZIEDZICK, BHUTANI VK et al. Effect of single dose surfactant on pulmonary function. Crit Care Med 1990;18:590-595.
27. BISGAARD H, MUNCK SL, NIELSON JP et al. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early chilhood. The Lancet 1990;336:649-651.
28. BISHOP MJ, LARSON RP, BUSCHMAN DL. Metered dose inhaler aerosol characteristics are affected by the endotracheal tube actuator/adapter used. Anesthesiology 1990;73:1263-1265.
29. BLANCHARD PW, BROWN TM, COATES AL. Pharmacotherapy in bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 1987;14:881-909.
30. BLOND MH, CHAMBOUX C, SUC AL et al. Dysplasie bronchopulmonaire du prématuré et corticothérapie. 6ème Séminaire Guigoz - G.E.N.E.U.P - R.P.: Devenir respiratoire du prématuré. Deauville, Setembro 1991:339-364.
31. BONER AL, PIACENTINI GL, BONIZZATO C et al. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children during maximal allergen exposure. Pediatr Pulmonol 1991;10(1):2-5.
32. BOSE C, CORBET A, BOSE G et al. Improved outcome at 28 days of age for very low birth weight infants treated with a single dose of a synthetic surfactant. J Pediatr 1990;117(6):947-953.
33. BRÉART G, WALTI H. Surfactant exogène et prevention de la dysplasie bronchopulmonaire. 6ème séminaire Guigoz - G.E.N.U.P. - R.P.: Devenir respiratoire du prématuré. Deauville 1991:243-266.
34. BROWN PH, BLUNDELL G, GREENING AP et al. Do large volume spacer devices reduce the systemic effects of high dose inhaled corticosteroids? Thorax 1990;45:736-739.
35. BRUDNO DS, PARKER DH, SLATON G. Response of pulmonary mechanics to terbutaline in patients with bronchopulmonary dysplasia. Am J Med Sci 1989;297:(3)166-168
36. BRUNDAGE KL, MOHSINI KG, FROESE AB et al. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. Am Rev Respir Dis 1990;142:1137-1142.
37. BUCHWEITZ-MILTON E, WEISS HR. Effect of salbutamol on regional cerebral oxygen consumption, flow and capillary and arteriolar perfusion. Neurol Res 1990;12(3):169-175.
38. BUSH A, BUSST CM, KNIGHT WB et al. Changes in pulmonary circulation in severe bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child 1990;65:739-745.
39. CABAL LA, LARRAZABAL C, RAMANATHAN R et al. Effects of metaproterenol on pulmonary mechanics, oxygenation and ventilation in infants with chronic lung disease. J Pediatr 1987;110:116-119.

40. CAMERON D, ARNOT R, CLAY M et al. Aerosol delivery in neonatal ventilator circuits: a rabbit lung model. Pediatr Pulmonol 1991;10:208-213.
41. CAMERON D, CLAY M, SILVERMAN M. Evaluation of nebulizers for use in neonatal ventilator circuits. Crit Care Med 1990;18:866-870.
42. CAMPBELL LR, McALISTER W, VOLPE JJ . Neurologic aspects of bronchopulmonary dysplasia. Clin Pediatr 1988;27(1):7-13.
43. CANADIAN EXOSURF PEDIATRIC STUDY GROUP. Effects of two rescue doses of Exosurf Pediatric in 342 750-1249 gram infants. Pediatr Res 1990;27:200A.
44. CARLO WA, BEOGLOS A, SINER BS et al. Neck and body position on pulmonary mechanics in infants. Pediatrics 1989;84(4):670-674.
45. CAUBET Y. Éfficacité, tolérance et préférence chez le grand enfant des aérosols de bronchodilatateurs. Rev de Péd 1988;T.XXIV:215-221.
46. CHAN KN, ELLIMAN A, BRYAN E et al. Clinical significance of airway responsiveness in children of low birthweight. Pediatr Pulmonol 1989;7:251-258.
47. CHATBURN RL. Physiologic and methodologic issues regarding humidity therapy. J Pediatr 1989;114:416-420.
48. CHIDA S, PHELPS DS, SOLL RF et al. Surfactant proteins and anti-surfactant antibodies in sera from infants with respiratoy distress syndrome with and without surfactant treatment. Pediatrics 1991;88:84-89.
49. CLAY MM, PAVIA D, NEWMAN S, et al. Assessment of jet nebulisers for lung aerosol therapy. Lancet 1983;10:592-594.
50. CLEMENT A, CHADELAT A, SARDET A et al. Alveolar macrophage status in bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res 1988;23:470-473.
51. CLEMENTS JA. Lung surfactant compositions. United States Patent #4,312,860,January 1982.
52. CO EC, VENKATARAMAN PS, SHANKARARAO R et al. Effects of steroids on growth and bone mineralisation. Pediatr Res 1991;29(4):58A.
53. COLLABORATIVE DEXAMETHASONE TRIAL GROUP. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. Pediatrics 1991;88(3):421-427.
54. COLLABORATIVE EUROPEAN MULTICENTER STUDY GROUP. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome:an international randomized clinical trial. Pediatrics 1988;5:683-691.
55. COLLABORATIVE EUROPEAN MULTICENTER STUDY GROUP. Factors influencing the clinical response to surfactant replacement therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. Eur J Pediatr 1991;150:433-439.
56. CONNER WT, DOLOVICH MB, FRAME RA et al. Reliable salbutamol administration in 6-to 36-month-old children by means of a metered dose inhaler and aerochamber with mask. Pediatr Pulmonol 1989;6:263-267.
57. COONEY TP, THURLBECK W. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 1 - postnatal growth. Thorax 1982;37:572-579.
58. CORBET A, BUCCIARELLI R, GOLDMAN S et al. Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter controlled trial. J Pediatr 1991;118(2):277-284.
59. COSMI EV, DI-RENZO GC. Prevention and treatment of fetal lung immaturity. Fetal Ther 1989;4(1):52-62.

60. COUSER RJ, FERRARA TB, EBERT J. Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease. J Pediatr 1990;116:119-124.

61. COUSTAN DR. Clinical aspects of antenatal enhancement of pulmonary maturation. Clin Perinatol 1987;14(3)697-711.

62. COWAN F, WHITELAW A, WERTHEIM D et al. Cerebral blood flow velocity changes after rapid administration of surfactant. Arch Dis Child 1991;66:1105-1109.

63. CROGAN SJ, BISHOP ML. Delivery efficiency of metered dose aerosols given via endotracheal tubes. Anesthesiology 1989;70:1008-1010.

64. CUMMINGS JJ, D'EUGENEO DB, GROSS SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. N Eng J Med 1989; 320:1505-1510.

65. CURZI-DASCALOVA L, FIGUEROA JM, GUIMARÃES H et al. Sleep organization in artificially ventilated premature infants. J Sleep Res 1992;15:47.

66. DAHLBACK M, KARLBERG I-B, NERBRINK O et al. Deposition of tracer aerosols in rabbit respiratory tract. J Aerosol Sci 1987;18(6):733-736.

67. DAVIS JM, BHUTANI VK, STEFANO JL. Changes in pulmonary mechanics following caffeine administration in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 1989;6:49-52.

68. DAVIS JM, SINKIN RA, ARANDA JV. Drug therapy for bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 1990;8:117-125.

69. DAVIS JM, VENESS-MEEHAN, NOTTER RH et al. Changes in pulmonary mechanics after the administration of surfactant to infants with respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1988;319:476-479.

70. DECHANT KL, FAULDS D. Colfosceril palmitate. A review of therapeutic efficacy and clinical tolerability of a synthetic surfactant preparation (Exosurf Neonatal) in neonatal respiratory distress syndrome. Drugs 1991; 42(5):877-894.

71. DEHAN M. Maladie des membranes hyalines du prematuré: aspects diagnostiques et perspectives thérapeutiques (ventilation mécanique exclue). Rev Prat 1989;(21):1844-1848.

72. DEHAN M, DENIZOT B. Les surfactants exogènes. Arch Fr Pediatr 1989;46:85-87.

73. DEHAN M, FRANCOUAL J, IMBERT MC et al . Etiology of neonatal respiratory distress syndrome and the assessment of lung maturity. In: Pulmonary surfactant: biochemical, regulatory, and clinical concepts. J R Bourbon. CRC Press 1991:344-358.

74. DEHAN M, VODOVAR M, GOUJARD J et al. Devenir des prématurés de moins de 33 semaines d'âge gestationnel: résultats d'une enquête menée en 1985 dans la région parisienne. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1990;19:25-35.

75. DEMING DD, NYSTROM GA, BROWN WR et al. Dexamethasone does not improve long term function or improve outcome in infants with early chronic lung disease. Pediatr Res 1991;29(4):210A.

76. DENJEAN A, GUIMARÃES H, MIGDAL M, et al. Dose-related bronchodilator response to aerosolized salbutamol in ventilator-dependent premature infants. American Lung Association/ American Thoracic Society 1991 International Conference May 12-15, Anheim, California. Am Rev Resp Dis 1991;143:A722.

77. DENJEAN A, GUIMARÃES H, MIGDAL M, et al. Dose-related bronchodilator response to aerosolized salbutamol in ventilated-dependent premature infants. J Pediatr 1992;120:974-979.

78. DIOT P, LE-PAPE A, JUBAULT C et al. Evaluation scintigraphique de la deposition pulmonaire de la pentamidine administrée en aérosol. Rev Mal Respir 1990;7(6):569-573.

79. DREIZZEN E, MIGDAL M, PRAUD JP et al. Passive compliance of total respiratory system in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1988;112:778-81.
80. DREIZZEN E, MIGDAL M, PRAUD J-P et al. Passive total respiratory system compliance and gas exchange in preterm newborn infants with hyaline membrane disease. Pediatr Pulmonol 1989;6:27.
81. DUIVERMAN EJ, DEN BOER JA, ROORDA RJ et al. Lung function and bronchial responsiveness measured by forced oscillometry after bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child 1988;63:727-732.
82. DUNN MS, SHENNAN AT, HOSKINS EM et al. Two-year follow-up of infants enrolled in a randomized trial of surfactant replacement therapy for prevention of neonatal respiratory distress syndrome. Pediatrics 1988;82(4):543-547.
83. DUNN MS, SHENNAN AT, POSSMAYER F. Single-versus multiple-dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks'gestation with respiratory distress syndrome. Pediatrics 1990;86:564-571.
84. DUNN MS, SHENNAN AT, ZAYACK D et al. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks'gestation:a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. Pediatrics 1991;87(3):377-386.
85. DWORZAK P. Leucomalacie périventriculaire chez le nouveau-né prématuré. Arch Fr Pediatr 1990;47(9):667-677.
86. EDBERG KE, EKSTROM-JODAL B, HALLMAN M et al. Immediate effects on lung function of instilled human surfactant in mechanically ventilated newborn infants with IRDS. Acta Pediatr Scan 1990;79:750-755.
87. EDITORIAL. Dexamethasone for neonatal chronic lung disease. Lancet 1991;338:982-983.
88. ENGELHARDT B, BLALOCK A, DONLEVY S et al. Effect of spironolactone-hydroclhorothiazide on lung function in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989;114:619-624.
89. ENGLAND SJ. Current techniques for assessing pulmonary function in the newborn and infant. Advantages and limitations. Pediatr Pulmonol 1988;48-53.
90. ERICKSON AM, de la MONTE SM, MOORE GW et al. The progression of morphologic changes in bronchopulmonary dysplasia. Am J Pathol 1987;127:474-484.
91. EVEN P, CAUBARRERER I, SCORS H et al. Corticothérapie continue en aérosols pressurisés à forte dose dans les asthmas corticodependants. Presse Med 1989;18(24):1191-1194.
92. FARREL PM, AVERY MF. Hyaline membrane disease. Am Rev Respir Dis 1975;111:657-688.
93. FARRER M, FRANCIS AJ, PEARCE SJ. Morning serum cortisol concentrations after 2 mg inhaled beclomethasone dipropionate in normal subjects: effect of a 750 ml spacing device. Thorax 1990;45:740-742.
94. FERNANDEZ A, LAZARO A, ARAGON C et al. Bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease on mechanical ventilation. Utilization of metered dose inhalers. Am Rev Respir Dis 1990;141(1):164-168.
95. FIASCONE JM, RHODES TT, GRANDGEORGE SR et al. Bronchopulmonary dysplasia: a review for the pediatrician. Curr Probl Pediatr 1989;19(4):169-227.
96. FINER NN, ABROMS IF, TAEUSCH HW. Ventilation and sleep states in newborn infants. J Pediatr 1976;89:100-108.
97. FRANK L, SOSENKO IRS. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Am Rev Respir Dis 1988;138:725-729.
98. FREIGANG B, ASHFORD DR. Adrenal cortical function after long-term beclomethasone aerosol therapy in early chilhood. Ann Allergy 1990;64(4):342-344.

99. FUJIWARA T, CHIDA S, WATABE Y et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. Lancet 1980;1:55-59.

100. FUJIWARA T, KONISHI M, CHIDA S et al. Surfactant replacement therapy with a single postventillatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. Pediatrics 1990;86(5):753-764.

101. FULLER HD, DOLOVICH MB, POSMITUCK G et al. Pressurized aerosol versus jet aerosol delivery to mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990;141:440-444.

102. GALDÈS-SEBALDT M, SHELLER JR, GROGAARD J et al. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. Pediatr Pulmonol 1989;7:259-264.

103. GARG M, KURZNER SI, BAUTISTA D et al. Hypoxic arousal responses in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1988;82(1):59-63.

104. GAULTIER Cl. Funcional exploration of lung in neonatal respiratory distress syndrome:use of animal models for study of respiratory distress. In:Pulmonary surfactant: Biochemical, Funcional,Regulatory and Clinical Concepts. Jacques R. Bourbon.CRC Press 1991:359-383.

105. GAULTIER Cl. Malnutrition and lung growth. Pediatr Pulmonol 1991;278-286.

106. GAY PC, PATEL HG, NELSON SB et al. Metered dose inhalers for bronchodilator delivery in intubated, mechanically ventilated patients. Chest 1991;99:66-71.

107. GERDES JS, HARRIS MC, POLIN RA. Effects of dexamethasone and indomethacin on elastase, alpha1-proteinase inhibitor, and fibronectin in bronchoalveolar lavage fluid from neonates. J Pediatr 1988;113:727-731.

108. GERHARDT T, BANCALARI E. Measurements and monitoring of pulmonary function. Clin Perinatol 1991;18(3):581-609.

109. GERHARDT T, HEHRE D, FELLER R et al. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. J Pediatr 1987; 110:448-456.

110. GERHARDT T, REIFENBERG L, DUARA S et al. Comparison of dynamic and static measurements of respiratory mechanics in infants. J Pediatr 1989;114:120-125.

111. GIBSON RL, JACKSON C, TWIGGS GA et al. Bronchopulmonary dysplasia. Survival after prolonged mechanical ventilation. AJDC 1988;142:721-725.

112. GITLIN JD, SOLL RF, PARAD RB et al. Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. Pediatrics 1987;79:31-37.

113. GLADSTONE IM, EHRENKRANZ RA, JACOBS HC. Pulmonary function tests and fluid balance in neonates with chronic lung disease during dexamethasone treatment. Pediatrics 1989;84:1072-1076.

114. GOLDBERG A. Late Sudden Unexpected Deaths in Hospitalized Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. AJDC 1990;144:270.

115 - GOLDIE RG, PATERSON JW, LULICH KM. Pharmacology and therapeutics of ß-adrenoceptor agonists. In:Pharmacology of asthma. CP Page and PJ Barnes. Springer-Verlag. Handbook of experimental pharmacology 1991;98:167-205.

116. GOLDSMITH LS, GREENSPAN JS, RUBENSTEIN SD et al. Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant: Alveolar recruitment versus increased distention. J Pediatr 1991;119:424-428.

117. GOODMAN G, PERKIN RM, ANAS NG et al. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1988;112:67-72.

118. GREENSPAN JS, ABBASI S, BHUTANI VK. Sequential changes in pulmonary mechanics in the very low birth weight (≤ 1000 grams) infant. J Pediatr 1988;113:732-737.

119. GREENSPAN JS, DeGIULIO PA, BHUTANI VK. Airway reactivity as determined by a cold air challenge in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989;1214(3):452-454.

120. GREENSPAN JS, WOLFSON MR, SHAFFER TH. Clinical and laboratory observations. Airway responsiveness to low inspired gas temperature in preterm neonates. J Pediatr 1991;118(3):443-445.

121. GRIGG J, ARNON S, SILVERMAN M et al. Budesonide delivery by metered dose inhaler and jet nebulisers to neonatal ventilators circuits. Eur Respir J 1991;4(14):1081.

122. GROOTHUIS JR, GUTIERREZ KM, LAUER BA. Respiratory syncycial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1988;82(2):199-203.

123. GUIMARÃES H. Mecanismos etiopatogénicos da displasia broncopulmonar. Arquivos de Medicina 1991;4(4):329-332.

124. GUIMARÃES H. Perspectivas terapêuticas da displasia broncopulmonar. Arquivos de Medicina 1991;5(1):38-39.

125. GUIMARÃES H. Bronchomotricité dans la dysplasie bronchopulmonaire. Intérêt des bronchodilatateurs. Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger. Faculté de Médecine Paris-Sud, UER Kremlin-Bicêtre. Université Paris XI, 1990:1-70.

126. GUIMARÃES H, DEBILLON T, ZUPAN V et al. Late effects of early curative surfactant therapy on respiratory mechanics in premature ventilated infants with RDS. American Lung Association/ American Thoracic Society 1992 International Conference May 17-20, Miami, Florida. Am Rev Respir Dis 1992;145(4):A338.

127. GUIMARÃES H, DEBILLON T, ZUPAN V et al. Effect of early surfactant therapy on respiratory mechanics in ventilated premature infants with respiratory distress syndrome (em vias de publicação).

128. GUIMARÃES H, DEBILLON T, ZUPAN V et al. Intérêt des bronchodilatateurs dans le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire à l'hôpital. 6ème Séminaire Guigoz - G.E.N.E.U.P - R.P.: Devenir respiratoire du prématuré. Deauville, Setembro 1991:365-402.

129. GUIMARÃES H, DENJEAN A, DEBILLON T et al. Effects of inhaled salbutamol and beclomethasone on respiratory mechanics in ventilated premature infants. American Lung Association/ American Thoracic Society 1992 International Conference May 17-20, Miami, Florida. Am Rev Respir Dis 1992;145(4):A339.

130. GUIMARÃES H, DENJEAN A, DEBILLON T et al. Effects of inhaled salbutamol and beclomethasone on respiratory mechanics in ventilated premature infants (em vias de publicação).

131. GUIMARÃES H, RODRIGUES M, GASPAR J et al. Casuística de 2 anos do Sector de Neonatologia I do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João. Jornal do Médico 1991;131(2413):36-42.

132. GUPTA SK, WAGENER J S, ERENBERG A. Pulmonary mechanics in healthy term neonates: Variability in measurements obtained with a computerized system. J Pediatr 1990;117:603-606.

133. GUSLITS BG, WILKIE RA, ENGLAND SJ et al. Comparison of methods of measurement of compliance of the respiratory system in children. Am Rev Respir Dis 1987;136:727-729.

134. HAHN JS, THARP BR. The dysmature EEG pattern in infants with bronchopulmonary dysplasia and its prognostic implications. Electoencephalogr Clin Neurophysiol 1990;76(2):106-113.

135. HAKULINEN AL, HEINONEN K, LANSIMIES E et al. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. Pediatr Pulmonol 1990;8:226-232.

136. HANSEN T, CORBET A. Disorders of transition. In:Schaffer and Avery's Dieases of the Newborn. WB Saunders Company, 6th edition, 1990:498-514.

137. HARKAVY KL, SCANLON JW, CHOWDHRY PK et al. Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventitator and oxygen dependent infants: a controlled trial. J Pediatr 1989;115:979-983.

138. HAYNES RC. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Goodman and Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press, 8th edition, 1990:1431-1462.

139. HEAF DP, TURNER H, STOCKS J et al. The accuracy of esophageal pressure measurements in convalescent and sick intubated infants. Pediatr Pulmonol 1986;2:5-8.

140. HEIMLER R, HOFFMANN RG, STARSHAK RJ et al. Chronic lung disease in premature infants: a retrospective evaluation of underlying factors. Crit Care Med 1988;16:1213-1217.

141. HELDT GP, PESONEN E, MERRIT TA et al. Closure of ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. Pediatr Res 1989;25(3): 305-310.

142. HENNES HM, LEE MB, RIMM AA et al. Surfactant replacement therapy in respiratory distress syndrome. Meta-analysis of clinical trials of single-dose surfactant extracts. AJDC 1991;145(1):102-104.

143. HERING E, BREUER J. Die selbsteurung der athmung durch den nevus vagus. Sitzber, Deut Akad Wiss Wien 1868;57:672.

144. HESS D. Aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: Nebulizer or inhaler ? Chest 1991;100(4):1103-1104.

145. HISLOP AA, HAWORTH SG. Airway size and struture in normal fetal and infant lung and effect of premature delivery and artificial ventilation. Am Rev Respir Dis 1988;140:1717-1726.

146. HOEKSTRA RE, JACKSON JC, MYERS TF et al. Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome. Pediatrics 1991;88(1):10-18.

147. HOFFMAN BH, LEFKOWITZ RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press, 8th edition, 1990:187-220.

148. HOLTZMAN RB, HAGEMAN JR, YOGEV et al. Role of Ureoplasma urealyticum in bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989; 114(6):1061-1063.

149. HORBAR JD, SOLL RF, SCHACHINGER H et al. A European multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for idiopathic distress syndrome. Eur J Pediatr 1990;149:416-423.

150. HUBMEYR RD, ABEL MD, REHDER K. Physiologic approach to mechanical ventilation. Crit Care Med 1990;18:103-113.

151. IKEGAMI M, JOBE A, BERRY D. A protein that inhibits surfactant in respiratory distress syndrome. Biol Neonat 1986;50:121-129.

152. JACOBSON JM, MICHAEL JR, JAFRI MH et al. Antioxidants and antioxidant enzymes protect against pulmonary oxygen toxicity in rabbit. J Appl Physiol 1990;68:1252-1259.

153. JOBE A, IKEGAMI M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1987;136:1256-1275.

154. JOHNSON CE. Principles of nebulizer-delivered drug therapy for asthma. Am J Hosp Pharm 1989;46(9):1845-1855.

155. JOHNSON DE, GEORGIEFF MK. Pulmonary perspectives: Pulmonary neuroendocrine cells. Their secretory products and their potential roles in health and chronic lung disease in infancy. Am Rev Respir Dis 1989;140:1807-1812.

156. KAMITSUKA MD, PELOQUIN D. Renal calcification after dexamethasone in infants with bronchopulmonary dysplasia. Lancet 1991;337:626.

157. KAO LC, DURAND DJ, NICKERSON BG. Effects of inhaled metaproterenol and atropine on the pulmonary mechanics of infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 1989;6:74-80.

158. KAO LC, DURAND DJ, PHILLIPS BL et al. Oral theophylline and diuretics improve pulmonary mechanics in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1987;111:439-444.

159. KAO LC, WARBURTON D, PLATZER ACG et al. Effect of isoproterenol inhalation on airway resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1984;73:509-514.

160. KATTNER E, MAIER R, WAISS E et al. Lecithinsphingomyelin ratio from tracheal aspirates and compliance of the respiratory system in infants with bronchopulmonary dysplasia. Lung 1990;168:883-890.

161. KAZZI NJ, BRANS YW, POLAND RL. Dexamethasone effects on the hospital course of infants with bronchopulmonary dysplasia who are dependent on artificial ventilation. Pediatrics 1990; 86(5):722-727.

162. KENDIG JW, NOTTER RH, COX C et al. Surfactant replacement therapy at birth: final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials. Pediatrics 1988;82:756-762.

163. KENDIG JW, NOTTER RH, COX C et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and rescue therapy in newborns of less than 30 weeks'gestation. N England J Med 1991; 324(13):365-371.

164. KIM CS, ELDRIGE MA. Aerosol deposition in the airway model with excessive mucus secretions. J Appl Physiol 1985;59(6):1766-1772.

165. KIRPALANI H, KOREN G, SCHMIDT B. Respiratory response and pharmacokinetics of intravenous salbutamol in infants with bronchopulmonary dysplasia. Crit Care Med 1990;18:1374-1377.

166. KIRKPATRICK SML, OLINSKY MB, BRYAN MH. Effect of premature delivery on the maturation of the Hering-Breuer inspiratory inhibitory reflex in human infants. J Pediatr 1976;88:1010-1014.

167. KLEINE MJK, ROOS CM, VOORN WJ et al. Lung function 8-18 years after imtermittent positive pressure ventilation for hyaline membrane disease. Thorax 1990;45:941-946.

168. KOBAYASHI T, NITTA K, GANZUKA M et al. Inactivation of exogenous surfactant by pulmonary edema fluid. Pediatr Res 1991;29:353-356.

169. KÖNIG P, GAYER D, KANTAK A et al. A trial of metaproterenol by metered-dose inhaler and two spacers in preschool asthmatics. Pediatr Pulmonol 1988;5(4):247-251.

170. KOREN B. Ethical boundaries of medical research in infants and children in the 80s: analysis of rejected protocols and a new solution for drug studies. Dev Pharmacol Ther 1990;15(3):130-141.

171. KRAEMER R, BIRRER P, SCHONI MH. Dose-response relationships and time course of the response to systemic beta-adrenoreceptor agonists in infants with bronchopulmonary disease. Thorax 1988;43:770-776.

172. KRAEMER R, FREY URS, SOMMER CW et al. Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. Am Rev Respir Dis 1991;144:347-351.

173. KURZNER SI, GARG M, BAUTISTA DB et al. Growth failure in bronchopulmonary dysplasia: Elevated metabolic rates and pulmonary mechanics. J Pediatr 1988;112:73-80.

174. KWONG MS, EGAN EA. Reduced incidence of hyaline membrane disease in extremely premature infants following delay of delivery in mother with preterm labor: use of ritodrine and betamethasone. Pediatrics 1986;78(5):767-772.

175. KWONG MS, HOLM BA, EGAN EA. Use of surfactant in the delivery room. Clin Perinatol 1989; 16(4):853-862.

176. LACHMANN B. Combination of saline instillation with artificial ventilation damages bronchial surfactant. Lancet 1987;13:1375.

177. LANG MJ, HALL RT, REDDY NS et al. A controlled trial of human surfactant replacement therapy for severe respiratory distress syndrome in very low birth weight infants. J Pediatr 1990;116:295-300.

178. LENNEY W, MILNER AD. At what age do bronchodilator drugs work ? Arch Dis Child 1978;53:532-535.

179. LEOCATA A. Il rapporto medico-paziente in pediatria e la sperimentazione clinica sul bambino. In: I comotati di bioetica. Storia analisi proposte. Edizioni Orizonte 1990:249-256.

180. LESOUEF PN, ENGLAND SJ, BRYAN AC. Total resistance of the respiratory system in preterm infants with and without an endotracheal tube. J Pediatr 1984;104:108-111.

181. LESOUEF PN, ENGLAND SJ, BRYAN AC. Passive respiratory mechanics in newborn and children. Am Rev Resp Dis 1984;129:552-556.

182. LESOUEF PN, LOPES JM, ENGLAND SJ et al. Influence of chest wall distortion on esophageal pressure. J Appl Physiol 1983;55:353-358.

183. LEVINE D, EDWARDS DK, MERRIT-TA. Synthetic vs human surfactants in the treatment of respiratory distresss syndrome:radiographic findings. Am J Roentgenol 1991;157(2):371-374.

184. LEVISON H. Spacers in childhood asthma-is there one for all occasions ? Ann Allergy 1990;64(4):323-324.

185. LEVISON H, REILLY A, WORSLEY GH. Spacing devices and metered-dose inhalers in chilhood asthma. J Pediatr 1985;107 (5): 662-668.

186. LIECHTY EA, DONOVAN E, PUROHIT D et al. Redution of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. Pediatrics 1991;88(1):19-28.

187. LIPWORTH BJ, McDEVITT DG, STRUTHERS AD. Systemic ß-adrenoceptor responses to salbutamol given by metered-dose inhaler alone and with pear shaped spacer attachement:comparison of electrocardiographic, hypokalaemic and haemodynamic effects. Br J Clin Pharmac 1989;27:837-842.

188. LONG W, CORBET A, COTTON R et al. A controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250 g or more with respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1991;1696-1703.

189. LONG W, THOMPSON T, SUNDELL H et al. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700-to 1350-gram infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1991;118:595-605.

190. LUMLEY J. Commentaries. Pediatrics 1987;79(6):1040-1044.

191. MacINTYRE NR, SILVER RM, MILLER CW et al. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. Crit Care Med 1985;13(2):81-84.

192. MAETA H, RAJU TN, VIDYASAGAR D et al. Effect of exogenous surfactant on the development of bronchopulmonary dysplasia in a baboon hyaline membrane disease model. Crit Care Med 1990;18(4):403-409.

193. MAGNY JF, FRANCOUAL J, DWORZAK P et al. Diagnostic biochimique des détresses respiratoires néonatales: maladie des membranes hyalines et inhalation méconiale. Arch Fr Pediatr 1988;45:505-510.

194. MAMMEL MC, FISHER JB, BING DR et al. Effect of spontaneous and mechanical breathing on dynamic lung mechanics in hyaline membrane disease. Pediatr Pulmonol 1990;8:222-225.

195. MAMMEL MC, GREEN TP, JOHNSON DE et al. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. Lancet 1983;18:1356-1358.

196. MARGRAF LR, TOMASHEFSKI JF, BRUCE MC et al. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. Am Rev Respir Dis 1991;143:391-400.

197. MARSH WR, IRVIN CG, MURPHY KR et al. Increases in airway reactivity to histamine and inflamatory cells in bronchoalveolar lavage after the late asthmatic response in the animal model. Am Rev Respir Dis 1985;131:875-879.

198. MARTIN LE, HARRISON C, TANNER et al. Metabolism of beclomethasona dipropionate. Clin Pharmacol Ther 1974;15:267-275.

199. MATSUBA K, THURLBECK WM. A morphometric study of bronchial and bronchiolar walls in children. Am Rev Respir Dis 1972;105:908-913.

200. MAXWELL DL. Adverse effects of inhaled corticosteroids. Biomed Pharmacother 1990;44:421-427.

201. McCANN EM, GOLDMAN SL, BRADY JP. Pulmonary function in the sick newborn infant. Pediatr Res 1987;21:313-324.

202. McCUBBIN M, FREY EE, WAGENER JS et al. Large airway collapse in bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989;114:304-307.

203. MEISELS SJ, PLUNKETT JW, ROLOFF DW et al. Growth and development of preterm infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1986;77:345-352.

204. MENDOZA JC, ROBERTS JL, COOK LN. Postural effects on pulmonary function and heart rate of preterm infants with lung disease. J Pediatr 1991;118(3):445-448.

205. MERRIT TA, HALLMAN M, BERRY C et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birth weight infants with lung immaturity. J Pediatr 1991;118:581-594.

206. MIGDAL M, GUIMARÃES H, DENJEAN A et al. Variability of measurements of passive respiratory mechanics in preterm newborn infants with respiratory distress syndrome. The European Respir Journal 1990;3(10):298s.

207. MIGDAL M, GUIMARÃES H, DENJEAN A et al. Bronchodilator effect of aerosol of salbutamol in ventilated dependent premature infants. European Paediatric Respiratory Society, St. Bartholomews Hospital, London, Setembro 1990.

208. MILLER RW, WOO P, KELLMAN RK et al. Tracheobronchial abnormalities in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1987;111:779-782.

209. MIRAMOND JL, DENJEAN A, MIGDAL M et al. Valve rotative pour réalisation des occlusions des voies aériennes dans l'étude fonctionnelle respiratoire chez le nouveau-né intubé-ventilé. Note technique, INSERM 1989.

210. MIRAMOND JL, MIGDAL M, GUIMARÃES H et al. Dispositif d'administration d'aérosol doseur pour des sujets en ventilation mécanique. Note technique, INSERM 1990.

211. MIRRO R, ARMSTEAD W, LEFFER C. Increased airway leukotriene levels in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. AJDC 1990;144:160-161.

212. MONIN P, VERT P. The management of bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 1987; 14(3):521-549.

213. MONTGOMERY GL, TEPPER RS. Changes in airway reactivity with age in normal infants and young children. Am Rev Respir Dis 1990;142(6Pt1):1372-1376.

214. MORÉN F. Drug deposition of pressurized inhalation aerosols. Influence of actuador design. Int J Pharma 1978;1:205-212.

215. MORLEY CJ, GREENOUGH A. Respiratory compliance in premature babies treated with artificial surfactant. Arch Dis Child 1991;66:467-471.

216. MORTOLA JP, SAETTA M. Measurements of respiratory mechanics in the newborn:a simple approch. Pediatr Pulmonol 1987;3:123-130.

217. MOSES D, HOLM BA, SPITALE P et al. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. Am J Obstet Gynecol 1991;164(2):477-481.

218. MOTOYAMA EK, FORT MD, KLESH WK et al. Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. Am Rev Respir Dis 1987;136:50-57.

219. MURPHY KR, WILSON MC, IRVIN CG et al. The requirement for polymorphonuclear leukocytes in the late asthmatic response and heightened airways reactivity in an animal model. Am Rev Respir Dis 1986;134:62-68.

220. NAHATA MC, SERAFINI D, EDWARDS R. Theophylline pharmacokinetics in patients with bronchopulmonary dysplasia. J Clin Pharm Ther 1989;14(3):225-229.

221. NEWMAN SP. Aerosol physiology, deposition, and metered dose inhalers. Allergy-Proc. 1991;12(1):41-45.

222. NEWMAN SP, MILLER AN, LENNARD-JONES TR et al. Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler space device. Thorax 1984;39:935-941.

223. NEWMAN SP, CLARKE SW. Therapeutic aerosols 1 - Physical and pratical considerations. Thorax 1983;38:881-886.

224. NG PC, BLACKBURN ME, BROWNLEE KG et al. Adrenal response in very low birthweight babies after dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child 1989;64:1721-1726.

225. NICKERSON BG, DURAND DJ, KAO LC. Short-term variability of pulmonary function tests in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 1989;6:36-41.

226. NICKERSON BG, LEMEN RJ, GERDES CB et al. Within-subject variability and percent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients patients with cystic fibrose. Am Rev Respir Dis 1980;122:859-866.

227. NICKERSON BG, TAUSSIG LM. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1980;65:1140-1144.

228. NIGHTINGALE ST. From the food and drug administration. JAMA 1990;264(14):1802.

229. NOBLE-JAMIESON CM, REGEV R, SILVERMAN M. Dexamethasone in neonatal chronic lung disease: pulmonary effects and intracranial complications. Eur J Pediatr 1989;148(4):365-367.

230. NORTHWAY WH, MOSS RB, CARLISLE KB et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1990;323:1793-1799.

231. NORTHWAY WH, ROSAN RC, PORTER DY. Pulmonary disease following respiratory therapy for hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;276:357-368.

232. O'BRODOVICH H, MELLINS RS. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. Am Rev Respir Dis 1985;132:694-709.

233. O'BRODOVICH HM, WEITZ JI, POSSMEYER F. Effect of fibrinogen degradation products and lung ground substance on surfactant function. Biol Neonate 1990;57:325-333.

234. O'CALLAGHAN C. Particle size of beclomethasone dipropionate produced by two nebulisers and two spacing devices. Thorax 1990;45(2):109-111.

235. O'CALLAGHAN C, MILNER AD, SWARBRICK A. Paradoxical deterioration in lung function after nebulised salbutamol in wheezing infants. Lancet 1986;1:1424-1425.

236. O'DONOVAN BH, BELL EF. Effects of furosemide on body water compartments in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Res 1989;26:121-124.

237. OHTSU N, ARIAGNO L, SWEENEY TE et al. The effect of dexamethasone on chronic pulmonary oxygen toxicity in infant mice. Pediatr Res 1989;25(4):353-353.

238. OLINSKY A, BRYAN AC, BRYAN MH. A simple method of measuring total respiratory system compliance in newborn infants. S Afr Med J 1976;50:128-130.

239. ORENSTEIN SR and ORENSTEIN DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. J Pediatr 1988;112(6):847-858.

240. ORTEGA M, RAMOS AD, PLATZKER CG et al. Early prediction of ultimate outcome in newborn infants with severe respiratory failure. J Pediatr 1988;113(4):744-747.

241. OSBORNE DRS, EFFMANN EL, HEDLUND LW. Postnatal growth and size of the pulmonary acinus and secondary lobule in man. AJR 1983;140:449-454.

242. PAPILE LA, BURSTEIN J, BURSTEIN R et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 grams. J Pediatr 1978;92:529-534.

243. PAPPAGALLO M, BHUTANI VK, ABBASI S. Nebulized steroid trial in ventilator-dependent preterm infants. Pediatr Res 1991;29 (4):327A.

244. PETO R, PIKE MC, ARMITAGE et al. Design and analysis of randomized clinical trials requered pronged observation of each patient. II Analysis and examples. Br J Cancer 1977;35(1):2-39.

245. PHIBBS RH, BALLARD RA, CLEMENTS JA et al. Initial clinical trial of EXOSURF, a protein-free synthetic surfactant, for the prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease. Pediatrics 1991;88(1):1-9.

246. PRAHL P. Adrenocortical supression following treatment with beclomethasone and budesonide. Clin Exp Allergy 1991;21(1):145-146.

247. PRAHL P, JENSEN T. Decreased adrenocortical supression utilizing the Nebuhaler for inhalation of steroid aerosols.Cl Allergy 1987;(17):393-398.

248. PRAHL P, JENSEN T, BJERREGAARD-ANDERSEN H et al. Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. Allergy 1987;42(7):541-544.

249. PRECHTL HFR. The behavioural states of the newborn infant (a review). Brain Res 1974;76:185-212.

250. PRIFTIS K, EVERARD ML, MILNER AD. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report. Eur J Pediatr 1991;150:448-449.

251. RABBETTE PS, COSTELOE KL and STOCKS J. Persistence of Hering-Breuer reflex beyond neonatal period. J Appl Physiol 1991;71(2):474-480.

252. RACHELEFSKY GS, ROHR AS, WO J et al. Use of a tube spacer to improve the efficacy of a metered-dose inhaler in asthamic children. AJDC 1986;140:1191-1193.

253. RAJU TNK, VIDYASAGAR D, BHAT Ret al. Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. Lancet 1987:651-655.

254. RÉGNIER C. L'extrême prématurité: quel avenir, à quel prix ? Arch Fr Pediatr 1989;46:1-4.
255. ROBERTSON B. The evolution of neonatal respiratory distress syndrome into chronic lung disease. Eur Respir J 1989;suppl 3:33-37.
256. ROOKLIN A. Theophylline: Is it absolete for asthma? J Pediatr 1989;115:841-5.
257. ROSENFELD W, EVANS H, CONCEPCION L et al. Prevention of bronchopulmonary dysplasia by administration of bovine superoxide dismutase in preterm infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1984;105:781-785.
258. ROTSCHILD A, SOLIMANO A, PUTERMAN M et al. Increased compliance in response to salbutamol in premature infants with developing bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989;115:984-991.
259. ROZYCKI HJ, BRYON PR, DAILEY K et al. Evaluation of a system for the delivery of inhaled beclomethasone dipropionate to intubated neonates. Dev Pharmacol Ther 1991;16(2):65-70.
260. RUSH MG, ENGELHART B, PARKER RA et al. Double-blind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1990;117:112-118.
261. RUTTER N, MILNER AD, HILLER EJ. Effect of bronchodilators on respiratory resistance in infants and young children with bronchiolitis and wheezy bronchitis. Arch Dis Child 1975;50:719-722.
262. SAHEBJAMI H, DOMINO M. Effects of postnatal dexamethasone treatment on development of alveoli in adult rats. Exp Lung Res 1989;15:961-973.
263. SAIGAL S, O'BRODOVICH H. Long-term outcome of preterm infants with respiratory disease. Clin Perinatol 1987;14(3):635-350.
264. SALMON B, WILSON NM, SILVERMAN M. How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers ? Arch Dis Child 1990; 65:101-103.
265. SALZMAN GA, PYSZCZYNSKI DR. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with aerochamber. J Allergy Clin Immunol 1988;81(2):424-428.
266. SAUGSTAD OD, HALLMAN M, BECHER G et al. Respiratory failure caused by intratracheal saline:additive effect of xanthine oxidase. Biol Neonate 1988;54:61-67.
267. SAUVE RS, SINGHAL N. Long-term morbidity of infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1985;76(5):725-733.
268. SEIDENBERG J, MIR Y, HARDT H von der. Hypoxaemia after salbutamol in wheezy infants: the importance of aerosol acidity. ADC 1991;66:672-675.
269. SENNHAUSER FH, SLY PD. Pressure flow characteristics of the valve in spacer devices. Arch Dis Child 1989;64:1305-1319.
270. SHELLY MP, LLOYD GM, PARK GR. A review of the mechanics and methods of humidification of inspired gases. Intensive Care Med 1988;14:1-9.
271. SHENAI JP, KENNEDY KA, CHYTIL F et al. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dyspasia. J Pediatr 1987;111:269-277.
272. SHENAI JP, RUSH MG, STAHLMAN MT et al. Plasma retinol protein response to vitamin A administration in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1990;116:607-614.
273. SHIMADA S, RAJU TNK, BHAT R et al. Treatment of patent ductus arteriosus after exogenous surfactant in baboons with hyaline membrane disease. Pediatr Res 1989;26:565-569.
274. SILVERMAN M. Aerosol therapy in the newborn. Arch Dis Child 1990;65:906-908.

275. SILVERMAN M. The role of anticholinergic antimuscarinic bronchodilator therapy in children. Lung 1990;supl:304-309.

276. SINDEL BD, MAISELS MJ, BALLANTINE TVN. Gastroesophageal reflux to the proximal esophagus in infants with bronchopulmonary dysplasia. AJDC 1989;143:1103-1106.

277. SINKIN BD, COX C, PHELPS DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. Pediatrics 1990;86(5):728-736.

278. SINKIN RA, PHELPS DL. New strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 1987;14:599-620.

279. SLY PD, LE SOUEF PN. Inhaled therapy in paediatrics. J Paediatr Child Heath 1991;27:7-10.

280. SMYTH JA, TABACHIK E, DUNCAN W et al. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1981;68:336-340.

281. SOLL RF, LUCEY JF. Surfactant replacement therapy. Pediatrics in review 1991;12(9):261-267.

282. SOLL RF, HOEKSTRA RE, FANGAN JJ et al. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. Pediatrics 1990;85(6):1092-1102.

283. STAHLHOFEN W. Biological variability of regional deposition of aerosol particles in human respiratory tract. Am Ind Hyg Assoc J 1981;42:348-352.

284. STAHLMAN TM. Newborn intensive care: Success or failure? J Pediatr 1984;105(1):162-167.

285. STEFANO JL, BHUTANI VK, FOX WW. A randomized placebo-controlled study to evaluate the effects of albuterol on pulmonary mechanics in ventilator-dependent infants at risk of developing BDP. Pediatr Pulmonol 1991;10:183-190.

286. STENMARK KR, EYZAGUIRRE M, WESTCOTT JY et al. Potential role of eicosanoides and PAF in the pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. Am Rev Respir Dis 1987;136:770-772.

287. STOCKS J. Effect of nasogastric tubes on nasal resistance during infancy. Arch Dis Child 1980; 55:17-21.

288. STOCKS J, BEARDSMORE C, HELMS P. Infant lung function: Measurement conditions and equipment. Eur Respir J 1989;2(4):123s-129s.

289. STOCKS J, NOTHEN U, SUTHERLAND P et al. Improved accuracy of the occlusion technique for assessing total respiratory compliance in infants. Pediatr Pulmonol 1987;3:71-77.

290. TABACHNICK E, ZADIK Z. Diurnal cortisol secretion during therapy with inhaled beclomethasone dipropionate in children with asthma. J Pediatr 1991;118(2):294-197.

291. TABOR BL, RIDER ED, IKEGAMI M et al. Dose effects of antenatal corticosteroids for induction of lung maturation in preterm rabbits. Am J Obstet Gynecol 1991;164(2):675-681.

292. TAGHIZADEH A, REYNOLDS R. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. Am J Pathol 1976;82:241-264.

293. TARNOW-MORDI WO, REID E, GRIFFITHS P et al. Low inspired gas temperature and respiratory complications in very low birth weight infants. J Pediatr 1989;114:438-442.

294. TAY-UYBOCO JS, KWIATKOWSKI K, CATES DB et al. Hypoxic airway constriction in infants of very low birth weight recovering from moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989;115:456-459.

295. TEAGUE WG, HELDT GP, TOOLEY WH. Hypoxia causes bronchoconstriction in infants with chronic lung disease. Pediatr Res 1986;20:443A.

296. TEPPER RS. Airway reactivity in infants: a positive response to methacholine and metaproterenol. J Appl Physiol 1987; 62(3):1155-1159.

297. TEPPER RS, MORGAN WJ, COTA K et al. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1986;109:1040-1046.

298. THURLBECK WM. Postnatal human lung growth. Thorax 1982; 37:564-571.

299. TOBIN MJ. Use of bronchodilator aerosols. Arch Intern Med 1985;145:1659-1663.

300. UNDERNER M, MEURICE JC, BOITA F et al. Place des chambres d'inalation dans le traitement de l'asthme. Allerg Immunol 1988;20(6):228-231.

301. U.S. and CANADIAN EXOSURF PEDIATRIC STUDY GROUP. Effects of two rescue doses of Exosurf Pediatric in 1232 infants ≥ 1250 grams. Pediatr Res 1990;27:320A.

302. U.S. EXOSURF PEDIATRIC STUDY GROUP. Effects of two rescue doses of Exosurf Pediatric in 419 700-1350 grams infants. Pediatr Res 1990;27:228A.

303. VAN DE BOR M, MA EJ, WALTHER FJ et al. Cerebral blood flow velocity after surfactant instillation in preterm infants. J Pediatr 1991; 118(2):285-287.

304. VAN GOLDE LMG, BATENBURG JJ, ROBERTSON B. The pulmonary surfactant system: biochimical aspects and funcional significance. Physiological Reviews 1988;68(2):374-450.

305. VAN MARTER LJ, LEVITON A, KUBAN KCK et al. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1990;86:331-336.

306. VAUCHER YE, MERRITT TA, HALLMAN M et al. Neurodevelopmental and respiratory outcome in early childhood after human surfactant treatment. AJDC 1988;142:927-932.

307. VERSMOLD HT, KITTERMAN JA, PHIBBS RH et al. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. Pediatrics 1981;67:(5):607-613.

308. VICTORIN LH, DEVERAJAN LV, CURSTEDT T et al. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease. Biol Neonate 1990;58:121-126.

309. WALTI H. Panorama des essais therapeutiques avec des surfactants exogènes. Reunion Guigoz - G.E.N.E.U.P. - R.P.: Le surfactant pulmonaire. Paris, 1991.

310. WALTI H, COUCHARD M, RELIER J-P. Exogenous surfactant in the management of hyaline membrane disease. In: Pulmonary surfactant: Biochemical, Funcional, Regulatory and Clinical Concepts. Jacques R. Bourbon. CRC Press 1991:385-429.

311. WALTI H, MORIETTE G, AJURIAGUERRA M et al. La corticothérapie: un traitement trop dangereux de la dysplasie bronchopulmonaire ? Ann Pédiatr 1986;33(1):29-32.

312. WALTI H, RELIER JP. Effets des surfactants exogènes sur la mortalité et les principales complications de la maladie des membranes hyalines. Pédiatrie 1990;45(10):657-663.

313. WALTI H, RELIER JP, HUON C et al. Traitement de formes sévères de la maladie des membranes hyalines par une dose unique d'un surfactant exogène naturel d'origine porcine. Arch Fr Pediatr 1990;47.329-334.

314. WALTI H, TORDET C. Les phénomènes inflammatoires dans la dysplasie bronchopulmonaire. 6ème Séminaire Guigoz - G.E.N.E.U.P - R.P.: Devenir respiratoire du prématuré. Deauville, Setembro 1991:81-98.

315. WALTI H, TORDET C, GERBAULT L et al. Persistent elastase/proteinase inhibitor imbalance during prolonged ventilation of infants with bronchopulmonary dysplasia: evidence for the role of nosocomial infections. Pediatr Res 1989;26:351-455.

316. WANG EE, FRAYA H, WATTS J et al. Role of ureaplasma urealyticum and other pathogens in the development of chronic lung disease of prematurity. Pediatr Infect Dis J 1988;7(8):547.

317. WARE J, TAEUSCH W, SOLL RF. Health and developement outcomes of a surfactant controlled trial: follow-up at 2 years. Pediatrics 1990;85(6):1103-1107.

318. WARIYAR U, RICHMOND S and HEY E. Pregnancy outcome at 24-31 weeks' gestation: neonatal survivors. Arch Dis Child 1989; 64:678-686.

319. WATTERBERG KL, CLARK AR, KELLY W et al. Delivery of aerosolized medication to intubated babies. Pediatr Pulmonol 1991;10:136-141.

320. WEISS NS. Therapeutic Efficacy: Experimental Studies. In: Clinical Epidemiology. The study of the outcome of illness. Oxford Universty Press. New York.1986:48-71.

321. WHITELAW A, COOKE RWI. The very immature infant, less than 28 weeks gestation. Brit Med Bull 1988;44:821-1157.

322. WILKIE RA, BRYAN NH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. J Pediatr 1987;111:278-282.

323. WILKINS IA, BERKOWITZ RL. Assessement of well-being. In:Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. WB Saunders Company, 6th edition, 1990: 81-86.

324. WILSON DM, BADWIN RB, ARIAGNO RL. A randomized placebo-controlled trial of effets of dexamethasone on hypothalamic pituitary adrenal axis in preterm infants. J Pediatr 1988;113:764-768.

325. WILSON DC, McCLURE G, HALLIDAY HL et al. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child 1991;66:37-38.

326. WOHL ME. Bronchopulmonary dysplasia in adulthood. N Engl J Med 1990;323(26):1834-1836.

327. YEH TF, McCLENAN DA, AJAYI OA et al. Metabolic rate and energy balance in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1989;114:448-451.

328. YEH TF, TORRE JA, RASTOGI A et al. Early posnatal dexamathasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: a double-blind, controlled study. J Pediatr 1990;117:273-282.

329. YODER MC, CHUA R, TEPPER R. Effect of dexamethasone on pulmonary inflammation and pulmonary function of ventilator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. Am Rev Respir Dis 1991;143:1044-1048.

330. YUKSEL B, GREENOUGH A, MACONOCHIE I. Effective broncodilator treatment by a simple spacer device for wheezy premature infants. Arch Dis Child 1990;65:782-785.

331. ZAINUDIN BMZ, BIDDISCOMBE M, TOLFREE SEJ et al. Influence of size and inspiratory flow rates on the efficiency of a spacer:in vitro study. Thorax 1988;43:815.

332. ZARAMELLA P, BENINI F, BARBA D. Bronchopulmonary dysplasia: a longitudinal study of 20 cases. Helv Pediatr Acta 1987;42:263-271.

333. ZUPAN V, DEHAN M, ROUGEOT C et al. Évaluation précoce du risque de dysplasie bronchopulmonaire. Arch Fr Pediatr 1990;47(8):565-569.

334. ZUPAN V, DEHAN M, ROUGEOT C et al. Évaluation du pronostic à court terme de la dysplasie bronchopulmonaire. Arch Fr Pediatr 1990;47(8):571-576.

335. ZUPAN V, LEYRONAS D, DEHAN M. Dysplasie bronchopulmonaire. Rev Mal Resp 1991;8:351-365.

IX - Anexos

Ficha de registo de dados do estudo nº 1

ESTUDO DA VARIABILIDADE DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA PASSIVA AVALIADA PELA TÉCNICA DE RESPIRAÇÃO ÚNICA

Nome: _____

Sexo: _____ Idade gestacional: _____ Idade pós-natal: _____

Peso de nascimento: _____ Peso: _____

Diagnóstico: _____

Rx: _____

FLM: _____ PG: _____ IMU: _____

Tipo de ventilador: _____

Parâmetros de ventilação: PImax ____ PEP ____ PMVA ____ FiO_2 ____ FR ____ ti/te ____

Índice de ventilação: _____

Gasometria: pH _____ $PaCO_2$ _____ PaO_2 _____ BE _____

Resultados da mecânica respiratória

	Rrs	Crs/kg	FC	TA	$StcO_2$
1ª determinação					
2ª determinação					

FLM = índice de maturidade pulmonar que determina o conjunto dos fosfolipídeos do surfactante (*fetal lung maturity*); PG = fosfatidilglicerol (*phosphatidylglycerol*); IMV = índice meconial urinário; FR = frequência respiratória; ti/te = tempo inspiratório/expiratório; BE = excesso de base (*base excess*); TA = tensão arterial.

Ficha de registo de dados do estudo nº 2

ESTUDO DO EFEITO DE UM SURFACTANTE EXÓGENO ARTIFICIAL (*Exosurf*®) EM RECÉM-NASCIDOS COM SINDROMO DE DIFICULDADE RESPIRATÓRIA EM VENTILAÇÃO MECÂNICA

Nome: _____

Sexo: _____ Idade gestacional: _____ Idade pós-natal: _____

Peso de nascimento: _____ Peso: _____

Diagnóstico: _____

Rx: _____

FLM: _____ PG: _____ IMU: _____

Tipo de ventilador: _____

Parâmetros de ventilação: PImax ____ PEP ____ PMVA ____ FiO_2 ____ FR ____ ti/te ____

Índice de ventilação: _____

Gasometria: pH _____ $PaCO_2$ _____ PaO_2 _____ BE _____

Quantificação do risco de displasia: _____

Antecedentes pré-natais: _____

Ruptura de membranas: _____ | Pré-eclampsia: _____

Parto: _____ Terapêutica antenatal: | Corticosteróides: _____

| Estimulantes β: _____

Resultados da mecânica respiratória

	Rrs	Crs/kg
Estado basal		

Evolução clínica

Duração da ventilação mecânica (dias): _____

Duração da oxigenoterapia (dias): _____

DBP: ☐ Ausente ☐ Moderada ☐ Grave

☐ Pneumotórax ☐ Enfisema intersticial pulmonar

☐ Hemorragia pulmonar ☐ Canal arterial

☐ Problemas neurológicos ☐ Ecografia transfontanelar

☐ Corticoterapia geral ☐ Colonização bacteriana ou fúngica

☐ Infecção secundária Falecido por _____ aos _____ dias de vida

Ficha de registo de dados do estudo nº 3

ESTUDO DO EFEITO BRONCODILATADOR DO SALBUTAMOL, POR VIA INALATÓRIA, EM RECÉM-NASCIDOS COM SÍNDROMO DE DIFICULDADE RESPIRATÓRIA EM VENTILAÇÃO MECÂNICA

Nome: _____

Sexo: _____ Idade gestacional: _____ Idade pós-natal: _____

Peso de nascimento: _____ Peso: _____

Diagnóstico: _____

Rx: _____

FLM: _____ PG: _____ IMU: _____

Tipo de ventilador: _____

Parâmetros de ventilação: PImax ____ PEP ____ PMVA ____ FiO_2 ____ FR ____ ti/te ____

Gasometria: pH _____ $PaCO_2$ _____ PaO_2 _____ BE _____

Resultados da mecânica respiratória

1º dia - Curva dose-resposta do salbutamol

	Rrs	Crs/kg	FC	TA	$StcO_2$
Estado basal					
Após placebo					
Após 100 µg salbutamol					
Após 200 µg salbutamol					
Após 400 µg salbutamol					

2º dia - Duração da acção do salbutamol

	Rrs	Crs/kg	FC	TA	$StcO_2$
Estado basal					
30' após salbutamol					
60' após salbutamol					
120' após salbutamol					
180' após salbutamol					
240' após salbutamol					

Ficha de registo de dados do estudo nº 4

ESTUDO DO EFEITO DA ASSOCIAÇÃO SALBUTAMOL/BECLOMETASONA, POR VIA INALATÓRIA, EM RECÉM-NASCIDOS COM SINDROMO DE DIFICULDADE RESPIRATÓRIA EM VENTILAÇÃO MECÂNICA

Nome: _____

Sexo: _____ Idade gestacional: _____ Idade pós-natal: _____

Peso de nascimento: _____ Peso (1ª EFR): _____ Peso (2ª EFR): _____

Diagnóstico: _____

Rx: _____

FLM: _____ PG: _____ IMU: _____

Tipo de ventilador: _____

Parâmetros de ventilação: PImax____ PEP____ PMVA ____ FiO_2 ____ FR ____ ti/te ____

Índice de ventilação: _____

Gasometria: pH _____ $PaCO_2$ _____ PaO_2 _____ BE _____

Quantificação do risco de displasia: _____

Resultados (antes do início do estudo)

	Rrs	Crs/kg	FC	TA	$StcO_2$
Estado basal					
Após 200 µg salbutamol					
Após 100 µg beclometasona					

Resultados (ao 8º dia do estudo)

	Rrs	Crs/kg	FC	TA	$StcO_2$
Estado basal					
Após 200 µg salbutamol					

Ficha de avaliação clínica do estudo nº 4

Dias do estudo	**0**	**8**	**15**	**21**	**30**	**39**
Data:						
FiO_2:						
PImax:						
PEP:						
PMVA						
FR:						
Índice de ventilação:						
$StcO_2$:						
Rx pulmonar:						
Electroencefalograma						
Ecografia transfontanelar						
Ressonância magnética nuclear						

Duração da ventilação mecânica (dias): _____

Duração da oxigenoterapia (dias): _____

DBP: ☐ Ausente ☐ Moderada ☐ Grave

- ☐ 2ª cura
- ☐ Tratamento < 30 dias
  Se SIM, porquê ?
- ☐ Utilização de corticosteróides por via geral
  A que idade pós-natal:
- ☐ Presença de broncospasmo
- ☐ Prescrição de salbutamol
- ☐ Prescrição de teofilina
- ☐ Infecções pulmonares durante o tratamento
- ☐ Outra patolologia infecciosa
- ☐ Colonização
- ☐ Pneumotórax
- ☐ Enfisema intersticial pulmonar
- ☐ Hemorragia pulmonar
- ☐ Canal arterial
- ☐ Intolerância glucídica
- ☐ Hipertensão arterial
- ☐ Patologia digestiva
- ☐ Patologia neurológica

Falecido com _____ aos _____ dias de vida

Informação ao pessoal de enfermagem

Administração correcta dos aerossóis:

1) Aspiração do RN 5 minutos antes da administração dos aerossóis.
2) Agitar vigorosamente o frasco antes da sua utilização, verificando que não está vazio.
3) Aplicar o frasco na câmara de inalação e premi-lo firmemente, para libertar a nuvem do aerossol que deverá ser visível (a câmara de inalação é tansparente), para termos a certeza que o administrámos ao doente.
4) Ventilar com Ambu colocado no orifício lateral da câmara de inalação durante cerca de 30 segundos.
5) Procurar não aspirar durante uma hora após a administração dos aerossóis.

Notas:

a) Durante a administração é preciso assegurar-se de que a sonda de intubação não esteja dobrada.
b) Se, por qualquer motivo, houver atraso numa administração dos aerossóis deve respeitar-se o horário da próxima administração.
c) Registar a frequência cardíaca antes e após os aerossóis. Se esta for superior a 200 bpm antes da administração dos respectivos aerossóis far-se-á somente 100 µg de salbutamol.
d) Preencher a folha de registos, não esquecendo anotar a pressão média das vias aéreas, uma vez por dia.

Informação para colocar à cabeceira do doente (estudo nº 4):

Administração dos aerossóis aos RN em ventilação mecânica

1º - Aerossol de salbutamol

(*Ventoline*® - uma dose 100 µg)

Administrar duas doses (200 µg) de 4/4 horas e durante 39 dias. Se a FC for superior a 200 bpm à 4ª hora administrar uma só dose.

2º - Aerossol de beclometasona

(*Bécotide*® - uma dose 50 µg)

Administrar 2 doses (100 µg) de beclometasona 10' depois do aerossol de salbutamol durante 30 dias. Em seguida:

- 31º a 33º dia: 2 doses de 8/8 horas;
- 34º a 36º dia: 2 doses de 12/12 horas;
- 37º a 39º dia: 2 doses por dia, de manhã.

Administração dos aerossóis aos RN após extubação

1º - Nebulização com salbutamol

(Ventoline® sol. resp. - 1 ml = 5 mg)

Administrar 0,04 ml em 4 ml de soro fisiológico, durante 10'; com ar ou O_2, 6 l/minuto, de 4/4 horas[49].

2º - Nebulização com dexametasona

(*Soludecadron*® - ampola de 1 ml = 4 mg)

Administrar 1ml 10' depois do aerossol de salbutamol até perfazer 30 dias de tratamento. Em seguida:

- 31º a 33º dia: 1 ml de 8/8 horas;
- 34º a 36º dia: 1 ml de 12/12 horas;
- 37º a 39º dia: 1 ml por dia, de manhã.

Notas:

1) As indicações habituais do tratamento com dexametasona endovenosa deverão ser respeitadas se o estado clínico do doente se agrava (necessidades ventilatórias e/ou de oxigenoterapia aumentadas após os 15 dias de vida ou manutenção dos mesmos parâmetros de ventilação por mais de 10 dias).

2) O aparecimento duma colonização bacteriana traqueal não constituirá motivo para parar o protocolo, a não ser que existam sinais biológicos de infecção (hemograma com percentagem de fórmulas jovens > 10%, proteína C reactiva >10 μg/ml.

3) Se surgirem efeitos secundários do salbutamol, nomedamente FC persistentemente > 200 bpm, agitação, convulsões, hipertermia (temperatura axilar >38º C) e hipotensão (tensão arterial média < 30 mmHg) e/ou da beclometasona nomeadamente hiperglicemia (glicemia > 125 mg/dl) e hipertensão (tensão arterial média > 45 mmHg) o tratamento deverá ser interrompido.

Ficha de registo de dados para colocar à cabeceira do doente (estudo nº 4).

PROTOCOLO SALBUTAMOL/BECLOMETASONA

Data (hora)	Salbutamol	Beclometasona	FC (4/4 h)	TA (2x/dia)	Dx (2x/dia)	PMVA (1x/dia)	FIO_2 (1x/dia)	$StcO_2$ (4/4 h)	Rastreio séptico

Quadro 1.1.a - **Características individuais dos doentes**

Doente (nº)	*Sexo*	*IG (semanas)*	*IPN (dias)*	*PN (gramas)*	*Peso (gramas)*	*Diagnóstico*
1	M	28	21	1065	1100	DMH
2	F	30	7	1190	1120	DMH
3	F	26	37	830	1040	DBP
4	F	26	37	830	1050	DBP
5	F	30	5	1450	1265	DMH
6	F	30	8	1450	1265	DMH
7	F	28	60	1130	2100	DBP
8	F	30	8	1130	1280	DMH
9	F	30	8	1180	1280	DBP
10	F	26	46	830	1265	DBP
11	F	26	48	830	1315	DBP
12	F	28	74	1130	2430	DBP
13	F	28	7	1160	1160	DMH
14	F	28	73	1125	1725	DBP
15	M	32	14	1100	1280	DMH

IG = idade gestacional; IPN = idade pós-natal; PN = peso ao nascer; DMH = doença das membranas hialinas; DBP = displasia broncopulmonar.

Quadro 1.2.a — **Valores individuais de Rrs e Crs avaliados com 15 minutos de intervalo**

Doente (nº)	*Rrs ($cmH_2O/ml/s$)*	*Rrs (15') ($cmH_2O/ml/s$)*	*Crs (ml/cmH_2O)*	*Crs (15') (ml/cmH_2O)*
1	0,304 ± 0,050	0,332 ± 0,030	1,41 ± 0,26	1,42 ± 0,17
2	0,311 ± 0,070	0,245 ± 0,030	1,71 ± 0,25	1,02 ± 0,15
3	0,225 ± 0,035	0,230 ± 0,020	1,16 ± 0,30	1,43 ± 0,30
4	0,329 ± 0,068	0,264 ± 0,064	1,30 ± 0.24	1,15 ± 0,24
5	0,241 ± 0,039	0,270 ± 0,038	1,12 ± 0,15	1,03 ± 0,14
6	0,282 ± 0,075	0,282 ± 0,045	0,98 ± 0,16	1,00 ± 0,14
7	0,233 ± 0,042	0,190 ± 0,037	1,01 ± 0,11	1,16 ± 0,15
8	0,300 ± 0,053	0,260 ± 0,016	0,99 ± 0,22	1,27 ± 0,07
9	0,261 ± 0,033	0,246 ± 0,016	1,34 ± 0,09	1,29 ± 0,09
10	0,360 ± 0,060	0,349 ± 0,060	1,07 ± 0,18	1,23 ± 0,23
11	0,315 ± 0,030	0,355 ± 0,060	1,08 ± 0,10	1,03 ± 0,11
12	0,344 ± 0,050	0,316 ± 0,074	0,32 ± 0,08	0,44 ± 0,07
13	0,505 ± 0,030	0,480 ± 0,037	0,44 ± 0,03	0,50 ± 0,05
14	0,396 ± 0,050	0,393 ± 0,059	0,52 ± 0,12	0,54 ± 0,08
15	0,638 ± 0,11 0	0,598 ± 0,040	0,30 ± 0,06	0,28 ± 0,07

Quadro 2.1.a - **Características clínicas individuais dos recém-nascidos**

	Grupo controlo (n=20)									*Grupo tratado (n=19)*								
Doente (n^o)	**Sexo**	**IG** (semanas)	**IPN** (dias)	**PN** (gramas)	**Peso** (gramas)	**FI O_2 •** (%)	**PI max•** (cmH_2O)	**PEP•** (cmH_2O)	**Risco DBP** (%)	**Sexo**	**IG** (semanas)	**IPN** (dias)	**PN** gramas)	**Peso** (gramas)	**FI O_2 •** (%)	**PI max•** (cmH_2O)	**PEP•** (cmH_2O)	**Risco DBP** (%)
1	M	28	8	790	740	45	16	2	55	M	33	9	1950	1910	80	30	4	10
2	M	27	8	920	810	60	25	4	85	F	31	7	1760	1780	70	24	4	20
3	M	26	7	860	890	35	16	2	85	M	28	8	980	900	60	20	4	55
4	M	31	8	960	940	25	19	2	50	M	28	13	1060	1000	60	26	3	55
5	F	29	14	1470	1490	80	26	4	55	F	28	13	1300	1220	60	23	4	55
6	M	27	8	1070	1070	50	25	4	85	M	27	16	1200	1170	30	16	2	85
7	M	29	8	810	640	70	24	3	55	M	28	8	1240	1200	40	22	4	55
8	F	29	9	1480	1380	55	26	4	55	F	30	8	1070	1070	50	18	4	30
9	M	28	14	1400	1360	60	25	3	55	M	29	16	1000	1025	25	18	2	55
10	M	32	14	1100	1180	35	20	3	20	M	29	17	1245	1260	80	24	4	55
11	F	29	22	970	955	45	24	3	55	F	26	8	710	700	70	22	4	85
12	M	28	12	1340	1300	45	24	3	85	M	33	8	2000	1910	80	22	4	10
13	F	31	8	1190	1100	80	38	5	20	M	31	14	1200	1280	30	18	2	20
14	F	27	7	1160	1160	100	25	4	85	M	31	18	960	940	30	16	2	20
15	M	29	13	940	870	100	24	5	55	M	29	8	1470	1420	80	24	4	55
16	M	27	13	1100	1090	80	22	4	85	F	30	12	1370	1285	100	20	4	30
17	F	27	10	1125	1000	65	20	3	85	M	29	10	1170	1130	65	23	4	55
18	F	27	13	880	870	70	22	3	85	M	27	13	1150	1150	55	24	4	85
19	M	30	8	2100	2100	80	24	4	30	M	31	7	1010	950	45	27	4	20
20	M	33	8	1860	1880	50	22	4	10									

IG = Idade gestacional; IPN = Idade pós-natal; PN = Peso ao nascer; PI max = Pressão inspiratória máxima; PEP = Pressão expiratória positiva
• = na admissão ao serviço

Quadro 2.2.a – **Índice de ventilação, mecânica respiratória e coeficientes de variação de Rrs e Crs avaliados após a primeira semana de vida**

	Grupo controlo (n=20)					*Grupo tratado (n=19)*				
Doente (nº)	*IV*	*Rrs ($cmH_2O/ml/s$)*	*CV Rrs (%)*	*Crs (ml/cmH_2O)*	*CV Crs (%)*	*IV*	*Rrs ($cmH_2O/ml/s$)*	*CV Rrs (%)*	*Crs (ml/cmH_2O)*	*CV Crs (%)*
1	2	0,302 ± 0,050	16,5	1,37 ± 0,07	0,7	2	0,285 ± 0,024	8,4	1,32 ± 0,45	18,9
2	2	0,211 ± 0,009	4,0	1,20 ± 0,16	13,0	3	0,376 ± 0,069	18,4	0,78 ± 0,15	19,2
3	3	0,485 ± 0,029	5,9	0,86 ± 0,04	4,6	3	0,425 ± 0,036	8,4	0,82 ± 0,07	8,5
4	4	0,362 ± 0,020	5,5	0,84 ± 0,04	4,7	4	0,375 ± 0,047	12,5	0,80 ± 0,27	21,3
5	3	0,355 ± 0,050	14,0	0,68 ± 0,13	19,0	2	0,392 ± 0,040	10,2	1,28 ± 0,15	11,7
6	5	0,355 ± 0,068	19,0	0,72 ± 0,33	18,0	2	0,352 ± 0,017	4,8	0,86 ± 0,23	26,7
7	9	0,360 ± 0,029	8,0	0,53 ± 0,04	7,5	2	0,394 ± 0,020	5,0	0,62 ± 0,08	12,9
8	2	0,200 ± 0,020	10,0	1,40 ± 0,61	29,3	1	0,294 ± 0,008	2,7	1,39 ± 0,12	8,6
9	3	0,393 ± 0,068	17,0	0,39 ± 0,14	10,2	2	0,237 ± 0,053	2,2	1,45 ± 0,37	25,5
10	3	0,598 ± 0,040	6,7	0,34 ± 0,09	26,0	2	0,244 ± 0,051	20,9	1,12 ± 0,51	27,7
11	3	0,456 ± 0,066	14,4	0,94 ± 0,15	16,0	4	0,431 ± 0,023	5,3	0,97 ± 0,10	10,3
12	2	0,366 ± 0,025	6,8	0,43 ± 0,09	20,9	2	0,234 ± 0,017	7,2	1,13 ± 0,07	6,0
13	5	0,505 ± 0,096	17,4	0,51 ± 0,12	23,5	2	0,285 ± 0,014	4,9	1,02 ± 0,30	29,4
14	6	0,505 ± 0,033	6,0	0,45 ± 0,03	6,6	2	0,264 ± 0,009	3,4	2,27 ± 0,74	19,4
15	3	0,176 ± 0,030	17,0	0,79 ± 0,03	3,7	1	0,218 ± 0,023	10,6	1,79 ± 0,08	4,5
16	4	0,430 ± 0,058	13,9	1,28 ± 0,22	17,0	1	0,285 ± 0,040	14,0	1,12 ± 0,06	5,4
17	5	0,396 ± 0,050	12,6	0,81 ± 0,21	25,9	2	0,335 ± 0,035	10,0	1,23 ± 0,02	1,6
18	2	0,368 ± 0,020	5,4	1,49 ± 0,48	18,8	1	0,361 ± 0,043	12,0	0,67 ± 0,07	10,4
19	2	0,380 ± 0,040	10,5	0,37 ± 0,005	14,0	2	0,350 ± 0,020	5,7	0,90 ± 0,08	8,9
20	3	0,415 ± 0,084	20,2	1,02 ± 0,76	15,7					

IV = Índice de ventilação. CV - Coeficiente de variação.

Quadro 2.3.a - **Evolução clínica individual dos doentes do grupo controlo até aos 120 dias de vida**

Doente (nº)	*DBP*	*Duração (dias)*		*CT*	*PN/EIP*	*HP*	*CA*	*HIV/LPV*	*INF/COL*
		VM	*O_2*						
1[a]	M	44	45	D30	—/—	—	—	—/+	+/—
2	—	10	10	—	—/—	—	—	—/—	—/+
3	G	95	80	D25	—/+	—	+	—/—	—/+
4	G	>120	>120	D25	—/+	—	—	—/—	+/+
5	M	20	60	—	+/—	—	+	—/—	—/+
6	M	78	78	D40	+/—	—	+	—/—	—/—
7[b]	G	—	—	D17	—/+	—	—	—/—	+/+
8	M	72	72	D19	—/—	—	—	+/—	+/+
9	M	57	60	D19	—/—	—	+	—/—	+/+
10	G	92	60	D20	—/+	—	—	—/—	+/+
11	M	30	36	D25	—/—	—	+	—/—	+/+
12	M	38	35	—	—/—	—	+	—/—	—/—
13	G	>120	>120	D30	—/+	—	—	—/—	+/+
14	G	>120	>120	D20	—/+	—	+	—/+	—/—
15	G	>120	>120	D18	—/+	—	—	—/—	—/+
16	G	>120	>120	D20	—/+	—	—	—/—	—/+
17	M	78	34	D25	—/—	—	—	—/—	+/+
18[c]	M	42	37	D38	—/—	—	+	—/+	+/—
19	M	21	35	—	+/—	—	+	—/—	—/+
20	M	9	35	—	—/—	—	—	—/—	—/+

DBP = displasia broncopulmonar; VM = ventilação mecânica; O_2 = oxigenoterapia; BS = broncospasmos; CT = corticoterapia; PN = pneumotórax; EIP = enfisema intersticial pulmonar; HP = hemorragia pulmonar; CA = canal arterial; HIV = hemorragia intraventricular; LPV = leucomalácia periventricular; INF = infecção; COL = colonização traqueal bacteriana ou fúngica; D = dia de vida; a e c = doentes falecidos devido a leucomalácia periventricular, respectivamente ao 60 e 71 dias de vida; b = doente falecido aos 19 dias de vida devido a DBP.

Quadro 2.4.a - **Evolução clínica individual dos doentes do grupo tratado até aos 120 dias de vida**

Doente (nº)	*DBP*	*Duração (dias)*		*CT*	*PN/EIP*	*HP*	*CA*	*HIV/LPV*	*INF/COL*
		VM	*O_2*						
1	—	20	8	—	—/—	—	—	—/+	—/—
2	M	53	53	D32	—/—	+	+	—/—	—/+
3	—	25	26	—	—/—	—	—	—/—	—/—
4	M	30	34	D26	—/—	—	—	—/—	—/+
5	—	20	13	—	—/—	—	—	—/—	+/+
6	—	21	24	—	—/—	—	—	—/—	—/—
7	—	12	4	—	—/—	—	—	—/—	+/+
8	—	11	10	—	—/—	—	—	—/—	—/—
9	G	>120	>120	D21	—/+	—	+	—/—	+/+
10	—	22	8	—	—/—	—	—	—/—	—/+
11	G	>120	>120	D21	—/+	—	+	—/—	+/+
12	—	14	9	—	—/—	—	—	—/—	—/+
13	—	16	16	—	—/—	—	—	—/—	—/+
14	M	46	42	D26	—/—	—	+	—/—	—/+
15	—	19	19	—	—/—	—	—	—/—	—/—
16	M	30	30	—	—/—	—	—	—/—	+/+
17	M	35	34	D16	—/—	—	+	—/—	+/+
18	M	45	37	D36	+/—	—	+	—/—	+/+
19	M	44	35	D40	—/—	—	+	—/—	+/+

DBP= displasia broncopulmonar;VM = ventilação mecânica; O_2 = oxigenoterapia; BS = broncospasmos; CT = corticoterapia; PN = pneumotórax; EIP = enfisema intersticial pulmonar; HP= hemorragia pulmonar; CA = canal arterial; HIV = hemorragia intraventricular; LPV = leucomalácia periventricular; INF = infecção; COL = colonização traqueal bacteriana ou fúngica; D = dia de vida.

Quadro 3.1.a – **Características clínicas individuais dos recém-nascidos**

Doente (nº)	*Sexo*	*IPN* (dias)	*IG* (semanas)	*PN* (gramas)	*FC* (bpm)	*$StcO_2$* (%)	*PImax* (cm H_2O)	*FiO_2* (%)
1*	M	7	26	860	139	93	23	40
2*	M	8	31	960	167	98	24	35
3*	M	8	27	920	178	97	18	30
4*	M	12	29	940	153	92	22	30
5*	M	13	28	790	178	96	23	25
6*	M	13	28	1340	152	95	27	25
7*	M	14	32	1100	178	90	27	30
8	M	17	27	1070	178	96	34	50
9	M	19	28	1260	117	93	25	30
10*	F	22	29	920	140	92	24	21

IPN = Idade pós-natal; IG = Idade gestacional; PN = Peso ao nascer; FC = Frequência cardíaca; $StcO_2$ = Saturação transcutânea em oxigéno; PImax = Pressão inspiratória máxima; FiO_2 = Fracção de oxigénio no ar inspirado.
**Doentes em foi possível determinar a duração da acção do salbutamol no segundo dia do estudo.*

Quadro 3.2.a – **Valores da mecânica respiratória no estado basal e coeficientes de variação individuais para Rrs e Crs**

Doente (nº)	*Rrs* (cm H_2O/ml/s)	*Coef. var.* (%)	*Crs* (ml/cmH_2O)	*Coef. var.* (%)
1	0,490	6,0	0,74	5,5
2	0,360	5,5	0,81	5,0
3	0,210	4,2	1,10	14,5
4	0,130	7,6	0,74	4,0
5	0,300	1,7	1,08	6,5
6	0,370	7,0	0,56	16,0
7	0,640	17,0	0,38	18,5
8	0,330	10,0	0,71	19,0
9	0,390	17,3	0,55	25,0
10	0,460	14,5	0,91	16,5

Quadro 3.3.a – **Efeito individual de doses crescentes de salbutamol sobre a mecânica respiratória**

Doente (nº)	*Rrs ($cmH_2O/ml/s$)*					*Crs (ml/cmH_2O)*				
	Estado basal	*Placebo*	*100µg**	*200µg**	*400µg**	*Estado basal*	*Placebo*	*100µg**	*200µg**	*400µg**
1	0,490 ± 0,030	0,443 ± 0,020	0,345 ± 0,020	0,320 ± 0,010	0,344 ± 0,005	0,74 ± 0,04	0,72 ± 0,05	1,09 ± 0,04	1,07 ± 0,03	0,96 ± 0,04
2	0,360 ± 0,020	0,380 ± 0,030	0,305 ± 0,010	0,275 ± 0,020	0,288 ± 0,020	0,81 ± 0,04	0,80 ± 0,06	1,10 ± 0,02	1,32 ± 0,09	1,15 ± 0,09
3	0,210 ± 0,009	0,200 ± 0,010	0,210 ± 0,010	0,120 ± 0,004	0,120 ± 0,008	1,10 ± 0,16	1,26 ± 0,04	1,10 ± 0,10	1,90 ± 0,04	1,80 ± 0,16
4	0,130 ± 0,010	0,176 ± 0,030	0,111 ± 0,030	0,071 ± 0,011	#	0,70 ± 0,03	0,72 ± 0,20	0,72 ± 0,06	0,76 ± 0,07	#
5	0,300 ± 0,005	0,320 ± 0,030	0,230 ± 0,030	0,240 ± 0,020	#	1,08 ± 0,07	1,09 ± 0,07	1,46 ± 0,08	1,56 ± 0,10	#
6	0,370 ± 0,025	0,325 ± 0,026	0,275 ± 0,026	0,260 ± 0,030	0,275 ± 0,026	0,56 ± 0,09	0,53 ± 0,06	0,86 ± 0,13	1,03 ± 0,15	0,90 ± 0,08
7	0,640 ± 0,110	0,600 ± 0,040	0,294 ± 0,060	0,254 ± 0,020	#	0,38 ± 0,07	0,37 ± 0,09	0,87 ± 0,16	1,25 ± 0,27	#
8	0,330 ± 0,033	0,374 ± 0,030	0,250 ± 0,030	0,223 ± 0,009	0,222 ± 0,030	0,70 ± 0,13	0,73 ± 0,23	0,98 ± 0,22	1,00 ± 0,22	0,76 ± 0,22
9	0,390 ± 0,070	0,396 ± 0,090	0,235 ± 0,034	0,223 ± 0,032	#	0,55 ± 0,14	0,58 ± 0,09	0,74 ± 0,17	0,99 ± 0,20	#
10	0,460 ± 0,066	0,437 ± 0,017	0,424 ± 0,046	0,390 ± 0,016	0,324 ± 0,007	0,91 ± 0,15	0,85 ± 0,14	1,14 ± 0,09	1,24 ± 0,09	1,15 ± 0,08

** dose de salbutamol administrada em aerossol; # = não efectuado.*

Quadro 3.4.a – **Efeito individual de doses crescentes de salbutamol sobre a saturação transcutânea em oxigénio e a frequência cardíaca.**

Doente (nº)	*Frequência cardíaca*					*Saturação transcutânea em oxigénio*				
	Estado basal	*Placebo*	*100μg**	*200μg**	*400μg**	*Estado basal*	*Placebo*	*100μg**	*200μg**	*400μg**
1	139	138	163	175	180	93	93	94	96	96
2	167	165	179	179	182	98	98	98	99	100
3	115	115	135	137	145	94	94	96	98	100
4	153	155	170	187	—	92	92	95	95	—
5	178	174	191	202	—	97	97	98	100	—
6	152	152	180	183	180	95	95	96	95	94
7	178	178	182	200	—	90	90	98	98	—
8	153	155	179	180	180	96	96	98	98	100
9	117	122	142	149	—	93	89	91	93	—
10	140	145	167	183	200	92	94	94	96	97

**Dose de salbutamol administrada em aerossol.*

Quadro 3.5.a – **Duração individual do efeito de 200 µg de salbutamol sobre a mecânica respiratória, nas 4 horas que se seguiram à administração do aerosol de salbutamol**

Doente (n^o)	*Rrs ($cmH_2O/ml/s$)*						*Crs (ml/cmH_2O)*					
	Estado basal	*30'*	*60'*	*120'*	*180'*	*240'*	*Estado basal*	*30'*	*60'*	*120'*	*180'*	*240'*
1	0,494 ± 0,060	0,319 ± 0,030	0,342 ± 0,023	0,311 ± 0,013	0,308 ± 0,004	0,342 ± 0,013	0,71 ± 0,07	1,14 ± 0,03	1,15 ± 0,05	1,17 ± 0,09	1,24 ± 0,03	0,97 ± 0,09
2	0,366 ± 0,030	0,238 ± 0,006	0,240 ± 0,017	0,245 ± 0,010	0,240 ± 0,015	0,273 ± 0,007	0,99 ± 0,06	1,27 ± 0,08	1,28 ± 0,04	1,20 ± 0,07	1,17 ± 0,09	1,04 ± 0,08
3	0,147 ± 0,019	0,106 ± 0,007	0,113 ± 0,004	0,113 ± 0,004	0,117 ± 0,010	0,128 ± 0,015	2,58 ± 0,13	2,73 ± 0,45	2,69 ± 0,38	2,69 ± 0,38	2,52 ± 0,41	2,55 ± 0,40
4	0,125 ± 0,005	0,097 ± 0,012	0,107 ± 0,002	0,107 ± 0,002	0,111 ± 0,008	0,111 ± 0,008	1,55 ± 0,13	2,5 ± 0,30	2,3 ± 0,30	2,3 ± 0,30	1,9 ± 0,30	1,9 ± 0,30
5	0,283 ± 0,014	0,230 ± 0,011	0,240 ± 0,004	0,230 ± 0,011	0,228 ± 0,015	0,254 ± 0,015	1,00 ± 0,10	1,4 ± 0,20	1,3 ± 0,10	1,40 ± 0,20	1,20 ± 0,10	1,10 ± 0,09
7	0,505 ± 0,096	0,298 ± 0,08	0,290 ± 0,008	0,371 ± 0,072	0,384 ± 0,054	0,434 ± 0,026	0,61 ± 0,02	0,70 ± 0,16	0,90 ± 0,12	0,76 ± 0,19	0,65 ± 0,13	0,65 ± 0,09
10	0,434 ± 0,023	0,256 ± 0,036	0,256 ± 0,036	0,303 ± 0,09	0,380 ± 0,005	0,367 ± 0,02	0,70 ± 0,07	0,93 ± 0,03	0,93 ± 0,03	0,92 ± 0,09	0,91 ± 0,07	0,88 ± 0,10

Quadro 3.6.a – **Duração individual do efeito de 200 µg de salbutamol sobre a mecânica respiratória, em relação a 2 coeficientes de variação individuais de Rrs e Crs, nas horas que se seguiram à administração do aerossol**

Doente (nº)	*2 coef. var. de Rrs (%)*	*Diminuição de Rrs (% do estado basal)*					*2 coef. var. de Crs (%)*	*Aumento de Crs (% do estado basal)*				
		30'	*60'*	*120'*	*180'*	*240'*		*30'*	*60'*	*120'*	*180'*	*240'*
1	24	35*	31*	37*	38*	31*	20	60*	61*	65*	75*	37*
2	16	35*	34*	23*	32*	25*	12	28*	29*	21*	18*	4
3	26	28*	23	23	20	13	10	6	4	4	0	0
4	8	22*	15*	15*	11*	11*	50	60*	48	48	23	23
5	10	19*	15*	19*	19*	10	20	40*	30*	40*	20	10
7	38	40*	42*	27	24	14	6	15*	48*	25*	6	6
10	10	40*	40*	30*	12*	15*	20	33*	33*	32*	30*	26*

* = > 2 coeficientes de variação

Quadro 3.7.a – **Duração do efeito de 200 µg de salbutamol na saturação transcutânea em oxigénio e na frequência cardíaca, nas 4 horas que se seguiram ao aerosol**

	Saturação transcutânea em oxigénio						*Frequência cardíaca*					
Doente (nº)	***Estado basal***	***30'***	***60'***	***120'***	***180'***	***240'***	***Estado basal***	***30'***	***60'***	***120'***	***180'***	***240'***
1	96	98	98	98	98	97	129	163	158	153	157	159
2	99	99	99	99	99	99	148	173	170	166	170	168
3	92	96	100	100	99	98	158	170	164	164	164	150
4	97	98	98	98	98	98	137	174	158	155	155	155
5	92	100	100	94	94	94	161	175	182	191	180	180
7	94	100	100	100	99	97	140	170	165	165	160	160
10	96	96	96	96	96	95	153	167	171	160	160	165

Quadro 4.1.a – **Características clínicas individuais dos recém-nascidos do grupo tratado**

Doente (nº)	*Sexo*	*IG* (semanas)	*IPN* (dias)	*PN* (gramas)	*Peso* (gramas)	*risco DBP* (%)	*FiO_2 •* (%)	*PImax •* (cm H_2O)	*PEP •* (cm H_2O)	*IV ••*
1*	M	28	8	1290	1250	75	30	24	4	1
2*	M	30	8	2100	2000	75	60	25	4	2
3*	M	27	15	1200	1175	85	30	18	3	2
4*	M	28	13	1060	1025	55	60	26	3	1
5*	M	27	13	1100	1090	50	70	22	4	3
6*	M	28	7	950	920	55	50	20	4	4
7*	F	27	12	880	880	85	70	22	3	3
8*	F	29	8	1250	1030	55	90	26	4	2
9**	F	28	13	1300	1150	55	60	23	2	2
10**	F	31	7	1760	1740	75	70	27	4	4
11**	M	33	9	2000	1810	10	21	20	4	2
12**	M	28	8	790	740	75	45	16	2	2
13	F	30	12	1370	1295	30	100	20	4	2
14	M	27	8	920	810	85	60	25	4	2
15**	M	26	7	860	890	85	80	19	3	2
16	F	33	13	1430	1430	10	50	24	3	1
17**	F	29	14	1560	1470	55	80	26	4	2
18	M	27	10	1070	950	85	60	22	4	1
19	F	30	8	1090	1070	30	60	18	4	1
20	M	29	16	1005	1155	55	100	24	4	2
21**	M	33	8	1860	1880	10	30	24	4	2
22	M	29	16	1245	1260	55	60	24	5	2
23**	F	26	8	710	700	85	60	22	4	4
24	M	33	8	2000	2150	10	70	22	4	2
25	M	32	14	1200	1250	50	30	24	4	2
26**	M	35	12	1750	1700	3	21	18	2	1
27	M	31	18	960	910	50	50	26	2	3
28	M	29	8	1470	1430	55	70	24	4	1

** - doentes nos quais foi possível determinar a mecânica respiratória no início e ao 8º dia do estudo;*

***- doentes nos quais foi possível determinar a mecânica respiratória no início do estudo; • Na admissão ao serviço; •• No início do estudo; IG = idade gestacional; IPN = idade pós-natal; PN = peso ao nascer; FiO_2=fracção de oxigénio no ar inspirado; PI max = pressão inspiratória máxima; PEP = pressão expiratória positiva; IV = índice de ventilação.*

Quadro 4.2.a – **Características clínicas individuais dos doentes do grupo controlo**

Doente (nº)	*Sexo*	*IG* (semanas)	*IPN* (dias)	*PN* (gramas)	*Peso* (gramas)	*risco DBP* (%)	*FiO_2 •* (%)	*PImax •* (cm H_2O)	*PEP •* (cm H_2O)	*IV ••*
1*	M	29	13	1150	1210	55	35	24	4	2
2*	M	27	7	1090	970	85	30	20	4	2
3*	M	26	7	940	900	85	50	20	4	2
4	F	29	7	980	980	55	70	22	4	3
5*	M	30	7	900	830	30	50	24	4	4
6*	M	27	7	910	850	85	40	24	4	3
7*	F	27	7	930	850	85	75	24	4	4
8	F	27	7	990	900	85	85	24	4	2
9**	M	29	10	1170	1150	75	40	20	4	2
10**	M	31	7	1010	950	50	45	21	4	4
11*	M	28	10	1200	1210	55	25	22	2	3
12**	M	28	16	1090	1130	55	75	24	4	1
13*	M	29	11	1500	1400	55	100	24	4	2
14**	M	30	10	1950	1850	30	30	26	5	2
15	F	29	17	1010	1120	55	100	26	5	4
16	M	33	9	2130	2140	10	50	30	2	1
17	M	28	9	1120	1010	55	100	32	4	1
18	M	28	12	1450	1350	55	100	22	5	2
19	M	29	12	1540	1400	75	100	30	4	8
20	M	30	10	1200	1100	30	30	28	4	1
21	M	29	10	1250	1150	55	100	28	4	1
22	M	30	8	1320	1220	30	40	24	4	1
23	F	31	7	1200	1100	20	40	20	4	2
24	M	35	8	1700	1550	3	40	24	5	1
25	M	33	9	1745	1730	10	60	24	4	4
26	F	31	7	1100	1150	20	30	18	2	1
27	F	29	8	780	730	55	70	19	4	2
28	F	30	8	1560	1380	30	70	26	4	1
29	F	28	10	800	800	55	40	22	4	1

** - doentes nos quais foi possível determinar a mecânica respiratória no Início e ao 8º dia do estudo;*

*** - doentes nos quais foi possível determinar a mecânica respiratória no Início do estudo; • Na admissão ao serviço; •• No início do estudo; IG = idade gestacional; IPN = idade pós-natal; PN = peso ao nascer; FiO_2 = fracção de oxigénio no ar inspirado; PI max = pressão inspiratória máxima; PEP = pressão expiratória positiva; IV = índice de ventilação.*

Quadro 4.3.a – **Valores da mecânica respiratória avaliada nos doentes do grupo tratado**

Doente (nº)	DE	Rrs ($cm H_2O / ml / s$)			Crs ($ml / cm H_2O$)		
		estado basal	salbutamol	beclometasona	estado basal	salbutamol	beclometasona
1	DE_0	0,394 ± 0,020	0,272 ± 0,018	0,241 ± 0,020	0,62 ± 0,08	1,07 ± 0,18	1,11 ± 0,09
	DE_8	0,278 ± 0,024	0,250 ± 0,031	0,258 ± 0,015	0,89 ± 0,07	0,93 ± 0,07	1,0 ± 0,03
2	DE_0	0,380 ± 0,040	0,219 ± 0,010	0,261 ± 0,030	0,39 ± 0,05	0,68 ± 0,08	0,71 ± 0,03
	DE_8	0,243 ± 0,030	0,203 ± 0,010	0,207 ± 0,027	0,76 ± 0,19	1,09 ± 0,04	0,85 ± 0,02
3	DE_0	0,352 ± 0,017	0,317 ± 0,016	0,302 ± 0,018	0,85 ± 0,22	1,05 ± 0,13	1,22 ± 0,022
	DE_8	0,237 ± 0,027	0,235 ± 0,023	0,234 ± 0,008	1,57 ± 0,21	1,58 ± 0,30	1,56 ± 0,08
4	DE_0	0,375 ± 0,047	0,267 ± 0,021	0,270 ± 0,036	0,80 ± 0,27	1,47 ± 0,10	1,26 ± 0,17
	DE_8	0,261 ± 0,018	0,295 ± 0,018	0,296 ± 0,010	1,53 ± 0,14	1,63 ± 0,22	1,73 ± 0,37
5	DE_0	0,430 ± 0,058	0,303 ± 0,038	0,303 ± 0,038	1,28 ± 0,21	1,74 ± 0,51	1,73 ± 0,51
	DE_8	0,282 ± 0,024	0,210 ± 0,016	0,227 ± 0,008	2,07 ± 0,44	1,82 ± 0,09	1,57 ± 0,23
6	DE_0	0,425 ± 0,036	0,317 ± 0,008	0,332 ± 0,059	0,78 ± 0,07	1,11 ± 0,09	1,13 ± 0,06
	DE_8	0,251 ± 0,030	0,250 ± 0,023	0,244 ± 0,032	1,49 ± 0.21	1,37 ± 0,07	1,33 ± 0,20
7	DE_0	0,368 ± 0,002	0,270 ± 0,024	0,270 ± 0,024	1,31 ± 0,17	1,92 ± 0,06	1,92 ± 0,06
	DE_8	0,223 ± 0,010	0,215 ± 0,020	0,198 ± 0,032	1,97 ± 0,11	1,86 ± 0,11	1,88 ± 0,13
8	DE_0	0,380 ± 0,028	0,322 ± 0,023	0,322 ± 0,018	0,73 ± 0,09	0,97 ± 0,11	0,92 ± 0,12
	DE_8	0,307 ± 0,034	0,298 ± 0,022	0,280 ± 0,032	1,27 ± 0,24	1,38 ± 0,11	1,55 ± 0,47
9	DE_0	0,392 ± 0,040	0,258 ± 0,013	0,278 ± 0,005	0,78 ± 0,14	1,08 ± 0,09	1,00 ± 0,14
	DE_8	0,210 ± 0,015	#	#	1,91 ± 0,19	#	#
10	DE_0	0,376 ± 0,069	0,406 ± 0,018	0,376 ± 0,027	0,78 ± 0,14	0,69 ± 0,17	0,69 ± 0,10
11	DE_0	0,335 ± 0,019	0,285 ± 0,024	0,252 ± 0,018	1,20 ± 0,24	0,90 ± 0,34	1,0 ± 0,17
12	DE_0	0,302 ± 0,005	0,244 ± 0,014	0,257 ± 0,04	1,38 ± 0,07	1,97 ± 0,09	1,82 ± 0,05
	DE_8	#	#	#	#	#	#
15	DE_0	0,485 ± 0,029	0,320 ± 0,012	0,328 ± 0,09	0,86 ± 0,04	1,24 ± 0,03	1,15 ± 0,04
	DE_8	#	#	#	#	#	#
17	DE_0	0,355 ± 0,050	0,235 ± 0,030	0,233 ± 0,030	0,64 ± 0,13	0,94 ± 0,11	0,94 ± 0,04
	DE_8	#	#	#	#	#	#
21	DE_0	0,415 ± 0,084	0,197 ± 0,032	0,223 ± 0,008	1,02 ± 0,06	0,97 ± 0,09	0,96 ± 0,05
	DE_8	#	#	#	#	#	#
23	DE_0	0,431 ± 0,020	0,382 ± 0,037	0,385 ± 0,013	0,97 ± 0,09	1,27 ± 0,15	1,21 ± 0,05
	DE_8	#	#	#	#	#	#
26	DE_0	0,292 ± 0,042	0,193 ± 0,015	0,202 ± 0,003	0,73 ± 0,10	0,90 ± 0,10	1,07 ± 0,09
	DE_8	#	#	#	#	#	#

DE = dia do estudo; DE_0 = início do estudo; DE_8 = 8º dia do estudo; # = não efectuado.

Quadro 4.4.a – **Valores da mecânica respiratória avaliada nos doentes do grupo controlo**

Doente nº	DE	Rrs ($cmH_2O/ml/s$)		Crs (ml/cmH_2O)	
		estado basal	salbutamol	estado basal	salbutamol
1	DE_0	0.361 ± 0.043	0,182 ± 0,016	0,68 ± 0,07	1,57 ± 0,23
	DE_8	0.307 ± 0,003	0,229 ± 0,010	1,06 ± 0,13	1,32 ± 0,12
2	DE_0	0,372 ± 0,016	0,312 ± 0,016	0,73 ± 0,04	1,31 ± 0,04
	DE_8	0,407 ± 0,011	0,378 ± 0,014	0,93 ± 0,09	1,0 ± 0,05
3	DE_0	0,508 ± 0,005	0,453 ± 0,024	1,16 ± 0,04	1,33 ± 0,15
	DE_8	0,431 ± 0,056	0,315 ± 0,018	1,25 ± 0,09	1,26 ± 0,06
5	DE_0	0,470 ± 0,038	0,360 ± 0,018	0,99 ± 0,10	1,47 ± 0,11
	DE_8	0,534 ± 0,016	0,404 ± 0,019	1,05 ± 0,07	1,47 ± 0,10
6	DE_0	0,465 ± 0,020	0,401 ± 0,027	0,72 ± 0,03	0,80 ± 0,04
	DE_8	0,688 ± 0,029	0,601 ± 0,036	0,53 ± 0,13	0,71 ± 0,13
7	DE_0	0,549 ± 0,050	0,395 ± 0,020	0,65 ± 0,04	0,80 ± 0,07
	DE_8	0,720 ± 0,080	0,470 ± 0,070	0,80 ± 0,10	1,52 ± 0,09
9	DE_0	0,335 ± 0,035	0,255 ± 0,023	1,07 ± 0,02	1,23 ± 0,11
	DE_8	#	#	#	#
10	DE_0	0,350 ± 0,020	0,302 ± 0,014	0,83 ± 0,07	0,83 ± 0,08
	DE_8	#	#	#	#
11	DE_0	0,586 ± 0,048	0,475 ± 0,036	0,43 ± 0,04	0,70 ± 0,09
	DE_8	0,426 ± 0,067	0,262 ± 0,022	0,85 ± 0,09	1,08 ± 0,16
12	DE_0	0,290 ± 0,033	0,282 ± 0,011	1,66 ± 0,07	1,65 ± 0,07
13	DE_0	0,327 ± 0,078	0,273 ± 0,036	0,89 ± 0,06	1,32 ± 0,09
	DE_8	0,338 ± 0,034	0,253 ± 0,049	0,94 ± 0,08	1,20 ± 0,09
14	DE_0	0,211 ± 0,018	0,198 ± 0,029	1,29 ± 0,20	1,75 ± 0,28
	DE_8	#	#	#	#

DE = dia do estudo; DE_0 = início do estudo; DE_8 = 8º dia do estudo; # = não efectuado.

Quadro 4.5.a — **Mecânica respiratória no estado basal e respectivos coeficientes de variação individuais determinados no início do estudo nos doentes do grupo tratado**

Doente (nº)	*Rrs* ($cmH_2O/ml/s$)	*Coef. var. de Rrs* (%)	*Crs* (ml/cmH_2O)	*Coef. var. de Crs* (%)
1	0,394	5	0,62	12
2	0,380	11	0,39	12,8
3	0,352	4,8	0,85	25
4	0,375	12,5	0,80	33
5	0,430	13	1,28	16
6	0,425	8	0,78	9
7	0,368	0,5	1,31	13
8	0,380	7	0,73	12
9	0,392	10	0,78	18
10	0,376	1,6	1,38	5
11	0,335	18	0,78	17
12	0,302	8,5	1,20	20
15	0,485	6	0,86	5
17	0,355	14	0,64	20
21	0,415	20	1,02	6
23	0,431	5	0,97	9
26	0,292	14	0,73	13

Quadro 4.6.a – **Mecânica respiratória no estado basal e coeficientes de variação individuais determinados no início do estudo nos doentes do grupo controlo**

Doente (nº)	*Rrs* ($cmH_2O/ml/s$)	*Coef. var. de Rrs* (%)	*Crs* ($ml/cmH_2O/Kg$)	*Coef. var. de Crs* (%)
1	0,361	12	0,68	10
2	0,372	4	0,73	5
3	0,508	0,9	1,16	3
5	0,470	8	0,99	10
6	0,465	4	0,72	4
7	0,549	9	0,65	6
9	0,335	10	1,07	2
10	0,350	6	0,83	8
11	0,586	8	0,43	9
12	0,290	11,5	1,66	7
13	0,327	24	0,89	7
14	0,211	9	1,29	16

Quadro 4.7.a - **Evolução clínica individual dos doentes do grupo tratado até aos 120 dias de vida**

Doente (nº)	*DBP*	*IV (DE_8)*	*Duração (dias)*		*BS*	*S*	*CT*	*PN/EIP*	*HP*	*CA*	*HIV/LPV*	*INF/COL*
			VM	*O_2*								
1	—	–	12	4	—	—	—	—/—	—	—	—/—	+/—
2	—	1	21	24	—	—	—	+/	—	—	—/—	—/+
3	—	1	26	23	+	—	—	—/—	—	+	—/—	—/—
4	M	1	30	34	—	—	—	—/—	—	—	—/—	+/+
5	—	2	30	23	—	—	D30	—/—	—	—	—/—	+/+
6	—	4	25	26	—	—	—	—/—	—	+	—/—	—/+
7[a]	M	1	41	41	—	—	D39	—/—	—	+	—/+	+/+
8[b]		1			—	—	—	—/—	—	—	—/+	—/+
9	—	2	20	13	—	—	—	—/—	—	+	—/—	—/+
10	M	2	53	53	+	+	—	—/—	+	+	—/—	+/+
11	—	2	20	8	—	—	—	—/—	+	—	—/—	—/+
12[c]		2			—	—	D30	—/—	—	—	—/—	+/+
13	—	2	30	9	—	—	—	—/—	—	+	+/+	+/+
14	M	2	50	45	—	—	D45	—/—	—	+	—/—	—/—
15	M	2	65	36	+	—	D25	—/—	—	+	—/—	—/+
16	—	–	14	14	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/+
17	M	2	20	60	—	—	—	—/—	—	+	+/—	—/+
18[d]		1			—	—	—	—/—	—	—	—/+	—/+
19	—	2	20	28	—	—	—	—/—	—	—	—/—	+/+
20	G	3	>120	>120	+	+	D20;58	—/ +	—	—	—/—	+/+
21	—	2	11	10	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/+
22	—	1	22	8	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/+
23	G	2	>120	>120	+	+	D21;60	—/ +	—	—	—/—	+/+
24	—	–	14	9	—	—	—	+/—	—	—	—/—	—/+
25	—	–	16	16	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/+
26	—	–	13	5	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/—
27	M	2	46	42	—	—	D26	—/—	—	—	—/—	—/—
28	—	1	19	19	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/—

DE = dia do estudo; VM = ventilação mecânica; O_2 = oxigenoterapia; BS = broncospasmos; S = salbutamol; CT = corticoterapia; PN = pneumotórax; EIP = enfisema intersticial pulmonar; HP = hemorragia pulmonar; CA = canal arterial; HIV = hemorragia intraventricular; LPV = leucomalácia periventricular; INF = infecção; COL = colonização traqueal bacteriana ou fúngica; IV = índice de ventilação; M = moderada; G = grave; D = dia de vida.
a, b, c, e d = doentes falecidos respectivamente aos 71, 18, 60 e 30 dias de vida, devido a leucomalácia periventricular.

Quadro 4.8.a - **Evolução clínica individual dos doentes do grupo controlo até aos 120 dias de vida**

Doente (nº)	DBP	IV (DE_8)	Duração (dias) VM	Duração (dias) O_2	BS	S	CT	PN/EIP	HP	CA	HIV/LPV	INF/COL
1	M	2	45	37	+	+	D36	—/—	—	—	—/—	—/+
2	M	2	38	44	+	+	D25	—/—	—	—	—/—	+/+
3	M	4	45	44	+	+	D24	—/—	—	+	—/—	+/+
4[a]	G	3			+	+	D20	+/+	—	+	+/+	—/+
5	M	1	52	110	—	—	—	—/+	—	—	—/—	—/+
6	G	3	>120	>120	+	+	D33; 75	—/+	—	+	+/—	+/+
7	G	4	>120	>120	+	+	D29; 58	—/+	—	+	+/—	+/+
8	M	2	71	63	+	+	D25; 60	—/—	—	+	—/—	—/—
9	M	2	35	34	+	+	D16	—/—	—	—	—/—	+/+
10	M	4	45	37	+	+	—	—/—	—	—	—/—	+/+
11	M	1	51	51	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/+
12	M	2	45	44	—	—	D40	—/—	—	—	—/—	+/—
13	M	2	47	48	—	—	D40	—/—	—	+	—/—	—/—
14	—	—	10	10	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/+
15	G	4			+	+	D18	—/+	—	+	—/—	—/—
16	M	1	30	32	—	—	D26	—/—	—	—	—/—	—/+
17	M	1	50	55	—	—	—	—/—	—	—	—/+	—/+
18	G	2	>120	>120	+	+	D53	—/+	—	+	—/—	+/—
19	G	11	>120	>120	+	+	D30	—/+	—	—	—/—	+/+
20	—	—	11	11	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/+
21	M	2	50	50	+	+	D22	—/—	—	+	—/+	—/+
22	—	—	11	11	—	—	—	—/—	—	—	—/—	+/—
23	M	1	35	45	—	—	—	—/—	—	+	—/—	—/+
24	—	—	12	12	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/—
25	—	2	23	23	+	+	D19	+/+	—	—	—/—	—/+
26	M	1	30	50	—	—	D24	—/—	—	—	—/—	+/—
27	M	3	71	71	—	—	D49	—/—	—	+	—/—	—/+
28	—	—	10	10	—	—	—	—/—	—	+	—/—	—/+
29	M	1	29	38	—	—	—	—/—	—	—	—/—	—/—

DE = dia do estudo; VM = ventilação mecânica; O_2 = oxigenoterapia; BS = broncospasmos; S = salbutamol; CT = corticoterapia; PN = pneumotórax; EIP = enfisema intersticial pulmonar; HP = hemorragia pulmonar; CA = canal arterial; HIV = hemorragia intraventricular; LPV = leucomalácia periventricular; INF = infecção; COL = colonização traqueal bacteriana ou fúngica; IV = índice de ventilação; M = moderada; G = grave; D = dia de vida.
a = doente falecido aos 34 dias de vida devido a DBP.