



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**AVALIAÇÃO DO APORTE NUTRICIONAL DOS RECÉM-
NASCIDOS PRÉ-TERMOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM O
DESENVOLVIMENTO DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

Brunna Graziotti Milanesi

Rio de Janeiro
Março de 2020



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**AVALIAÇÃO DO APORTE NUTRICIONAL DOS RECÉM-
NASCIDOS PRÉ-TERMOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM O
DESENVOLVIMENTO DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

Brunna Graziotti Milanesi

Dissertação de Mestrado
apresentada à Pós-graduação
em Pesquisa Aplicada à Saúde
da Criança e da Mulher, como
parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Orientadores: Maria Dalva Barbosa Baker Méio

Saint Clair Gomes Junior

Rio de Janeiro
Março de 2020

CIP - Catalogação na Publicação

Milanesi, Brunna Graziotti.

AVALIAÇÃO DO APORTE NUTRICIONAL DOS RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM O DESENVOLVIMENTO DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR / Brunna Graziotti Milanesi. - Rio de Janeiro, 2020.

95 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2020.

Orientadora: Maria Dalva Barbosa Baker Méio.

Co-orientador: Saint Clair Gomes Junior.

Bibliografia: f. 69-77

1. Displasia broncopulmonar. 2. Recém-nascido prematuro. 3. Nutrição do lactente. 4. Crescimento. I. Título.

Dedicatória

Dedico este estudo aos meus pais, Brunno e Alcione, que são exemplo e inspiração para todos os meus passos. Minha mãe esteve ao meu lado em todas as etapas da minha vida acadêmica, incentivando minha profissão e me apoiando nos momentos em que encontrei dificuldades. Meu pai, ainda que em pensamento, sempre caminhando comigo e, com certeza, está muito feliz com essa conquista.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Dra Maria Dalva Barbosa Baker Méio e Dr Saint Clair Gomes Junior, pela dedicação ao nosso projeto e por acreditarem em mim desde o início, quando nem eu mesma acreditava.

À minha mãe e aos meus irmãos, Francisco e Paulo André, por estarem ao meu lado me dando apoio e carinho nos dias difíceis, por compreenderem a ausência em momentos importantes para nossa família, por acreditarem em mim e comemorarem comigo as minhas vitórias.

Às amigas, Paola e Amanda, por me introduzirem na pesquisa clínica e me incentivarem neste projeto desde os primeiros dias.

Ao Leandro Cleto, grande incentivador da minha qualificação profissional.

Aos meus tios e doutores, Paulo Henrique e Danielle, que sempre me incentivaram a perseverar na carreira acadêmica, me apoiando e guiando meus passos.

Aos colegas da turma do mestrado, com quem dividi dúvidas e ansiedade, e cujos trabalhos vi crescer junto com o meu.

Aos colegas da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas Mário Lioni e do Hospital Pasteur, que ao longo dos últimos anos acompanharam minha dedicação a este projeto.

Aos pacientes e seus familiares por permitirem a realização deste trabalho.

Lista de Siglas e Abreviaturas

CPAP – “Continuous positive airway pressure”

DBP – Displasia broncopulmonar

DMH – Doença da membrana hialina

DUM – Data da última menstruação

FiO₂ – Fração inspirada de oxigênio

g/kg/dia – Gramas por quilo por dia

GER – Gasto energético em repouso

HAP – Hipertensão arterial pulmonar

IFF – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira

Kcal/kg/dia – Quilocalorias por quilo por dia

MG – Massa gorda

MLG – Massa livre de gordura

ml/kg – Mililitros por quilo

ml/kg/dia – Mililitros por quilo por dia

NPT – Nutrição parenteral total

PCA – Persistência do canal arterial

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

VMI – Ventilação mecânica invasiva

VNI – Ventilação não invasiva

Lista de Tabelas

Tabela 1. Displasia broncopulmonar: Critérios de gravidade	20
Tabela 2. Variáveis do estudo em relação ao tipo e definição	33
Tabela 3. Características gestacionais e perinatais da população estudada	40
Tabela 4. Comparação dos fatores perinatais entre os grupos de recém-nascidos que evoluíram com e sem DBP na população estudada.....	43
Tabela 5. Comparação das variáveis demográficas, antropométricas e de avaliação de oferta alimentar entre os grupos de recém-nascidos que evoluíram com e sem DBP	44
Tabela 6. Comparação do aporte nutricional efetivamente recebido nas primeiras quatro semanas de vida entre os grupos de recém-nascidos que evoluíram com e sem DBP	45
Tabela 7. Análise da influência das variáveis do nascimento, comorbidades e dieta na DBP	51
Tabela 8. A associação das variáveis do aporte nutricional com o desenvolvimento de DBP.....	52
Tabela 9. Modelo de regressão logística para avaliar o risco do desenvolvimento de DBP, considerando todos os recém-nascidos em todas as semanas.....	53

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção dos sujeitos do estudo	39
Figura 2. Evolução dos escore Z de peso e dos nutrientes recebidos pelos recém-nascidos durante as quatro primeiras semanas de vida: população total	42
Figura 3. Evolução dos nutrientes recebidos durante as quatro primeiras semanas de vida pelos grupos de recém-nascidos com e sem DBP	47
Figura 4. Evolução do escore Z de peso ao final de cada uma das primeiras quatro semanas de vida e na idade corrigida de termo entre os grupos de recém-nascidos com e sem DBP	48

Resumo

Introdução: Apesar dos avanços tecnológicos no cuidado neonatal, a displasia broncopulmonar (DBP) permanece como uma morbidade frequente entre os recém-nascidos pré-termos. A DBP é resultado de um processo multifatorial onde inúmeros fatores, como o estado nutricional, atuam comprometendo o desenvolvimento do pulmão imaturo. Há muitos desafios em estabelecer um aporte nutricional adequado a estes recém-nascidos, especialmente nas primeiras semanas de vida, e não existe uma definição exata de qual seria a quantidade suficiente de proteínas e calorias para diminuir o risco de DBP. Desta forma, torna-se necessário avaliar o aporte nutricional e o impacto que ele pode ter no surgimento da doença e no crescimento desses recém-nascidos.

Objetivo: Avaliar o aporte nutricional dos recém-nascidos com idade gestacional menor do que 32 semanas ao nascer, nas primeiras quatro semanas de vida e sua associação com o desenvolvimento de DBP com 36 semanas de idade gestacional corrigida.

Métodos: Estudo de coorte em recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas. O critério de definição de DBP foi estar em uso de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida. Informações sobre variáveis perinatais foram coletadas do prontuário e o aporte nutricional recebido nas quatro primeiras semanas foi obtido prospectivamente e registrado em um *software*. Foram realizadas medidas antropométricas ao nascimento, no momento da alta hospitalar e na idade corrigida de termo, e transformadas em escore Z, utilizando-se a curva de referência de Fenton (2013).

Resultados: Foram incluídos 78 recém-nascidos no estudo e a prevalência de DBP foi de 20,5%. O grupo de crianças com DBP necessitou com maior frequência de ventilação mecânica invasiva e não invasiva, e apresentou maior incidência de sepse neonatal. O tempo de dieta zero, de nutrição parenteral e para alcançar dieta plena foram maiores no grupo de pacientes com DBP. Houve diferença entre os dois grupos de pacientes quanto à taxa hídrica e calórica recebidas na terceira e quarta semana, e de lipídios na quarta semana. O crescimento foi analisado por meio de valores de escore Z de peso ao final das primeiras quatro semanas de vida e com idade corrigida de termo. Ao final da primeira semana, essas medidas eram semelhantes entre os dois grupos, porém na idade corrigida de termo os pacientes com DBP apresentaram menores escores em todas as medidas, que foi ainda mais acentuado nos recém-nascidos com idade gestacional igual ou inferior a 29 semanas. Utilizando o modelo de regressão logística e considerando os fatores neonatais e a razão caloria/proteína, observou-se que os fatores que melhor prediziam a DBP foram a sepse, com um risco de 11 vezes, e a razão caloria/proteína menor do que 25 kcal/grama, com um risco de 2,1 vezes.

Conclusão: O aporte nutricional, especialmente a oferta calórico proteica, influenciou no desenvolvimento de DBP com 36 semanas de idade gestacional corrigida. Os recém-nascidos com DBP apresentam comprometimento do crescimento, de acordo com os escores Z de peso na idade corrigida de termo, sendo mais acentuado nos pré-termos extremos, quando comparado ao grupo de recém-nascidos sem a doença.

Palavras-chave: prematuro, displasia broncopulmonar, crescimento, nutrição.

Abstract

Introduction: Despite technological advances in the neonatal care, bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains a frequent morbidity among preterm newborns. BPD is the result of a multifactorial process where countless factors, such as nutritional status, act to compromise the development of the immature lung. There are many challenges in establishing an adequate nutritional supply for these newborns, especially in the first weeks of life, and there isn't an exact definition of which would be the adequate amount of protein and calories to reduce the risk of BPD. Thus, it is necessary to assess the nutritional intake and to evaluate its impact on the onset of the disease and on the growth of these newborns.

Objective: To evaluate the nutritional intake in newborns with gestational age less than 32 weeks at birth, during the first four weeks of life and its association with the development of BPD at 36 weeks of corrected gestational age.

Methods: Cohort study of newborns with gestational age less than 32 weeks. The criterion for defining BPD was the need of oxygen at 36 weeks of corrected gestational age. Information on perinatal variables were collected from medical files and prospective data of nutritional intake received in the first four weeks of life were recorded in a software. Anthropometric measurements were taken at birth, at hospital discharge and at term corrected age, and transformed into Z-score, using the Fenton's reference chart (2013).

Results: 78 newborns were included in the study and the prevalence of BPD was 20.5%. The group of newborns with BPD required more frequently invasive and non-invasive mechanical ventilation and had a higher incidence of neonatal sepsis. The age of feeding initiation, to reach full feedings, and the duration of parenteral nutrition were greater in the BPD group. There was a difference between the two groups of patients regarding the fluid and caloric rate received in the third and fourth weeks, and lipids in the fourth week. Growth was analyzed using Z-score values for weight at the end of the first four weeks of life and with corrected age at term. At the end of the first week, these measures were similar between the two groups, but at term corrected age the patients with BPD showed lower Z-scores in all measurements, which was more pronounced in newborns with gestational age equal to or less than 29 weeks. Using the logistic regression model and considering neonatal factors and the calorie/protein ratio, it was observed that the factors that best predicted BPD were sepsis, with an 11 fold risk, and the calorie/protein ratio less than 25 kcal/gram, with a 2.1 fold risk.

Conclusion: Nutritional intake, especially protein and calorie supply, influenced the development of BPD at 36 weeks of corrected gestational age. BPD patients showed growth impairment, according to the weight Z-score values at the term corrected age, being more pronounced in the extremely preterm infants, compared to the group of newborns without the disease.

Keywords: premature, bronchopulmonary dysplasia, growth, nutrition

Sumário

1. Introdução	13
2. Objetivos	16
2.1. Objetivo geral	16
2.2. Objetivos específicos	16
3. Justificativa.....	17
4. Referencial teórico	18
4.1. Prematuridade.....	18
4.2. Displasia broncopulmonar.....	19
4.3. Prematuridade e aporte nutricional	23
4.4. Aporte nutricional, gasto energético e crescimento dos recém-nascidos com DBP	25
4.5. Aporte nutricional e composição corporal dos recém-nascidos com DBP	27
5. Hipótese	28
6. Material e métodos.....	29
6.1. Desenho do estudo	29
6.2. População do estudo.....	29
6.3. Critérios de inclusão.....	29
6.4. Critérios de exclusão.....	29
6.5. Local do estudo.....	29
6.6. Descrição do estudo.....	30
6.7. Coleta de dados	30
6.7.1. Variáveis pré e perinatais	30
6.7.2. Avaliação do aporte nutricional.....	31
6.7.3. Dados antropométricos.....	32
6.8. Quadro de variáveis	33

6.9. Análise dos dados.....	35
7. Aspectos Éticos.....	38
8. Resultados	39
9. Discussão:.....	54
10. Limitações do estudo	64
11. Conclusões	65
12. Considerações Finais.....	67
13. Referências Bibliográficas.....	69
Apêndices	78
Apêndice 1: Ficha de Coleta.....	78
Apêndice 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	83
Anexos.....	89
Anexo 1: Parecer do Comitê de ética em pesquisa	89
Anexo 2: Parecer do Comitê de ética em pesquisa - Emenda.....	93

1. Introdução

A Displasia Broncopulmonar (DBP) é uma doença pulmonar crônica que afeta muito comumente recém-nascidos que necessitam de ventilação mecânica e oxigenoterapia durante o período neonatal (1). Estima-se que essa doença afete até 30% dos recém-nascidos com idade gestacional menor do que 30 semanas ao nascimento e sua frequência ocorra de maneira inversamente proporcional ao peso e à idade gestacional ao nascimento (2). Foi descrita pela primeira vez em 1967, por Northway, e classificada de acordo com as características clínicas, radiológicas e anatomopatológicas (3).

A definição clínica inicial limitava o diagnóstico à necessidade de oxigenoterapia com 28 dias de vida, associada a alterações radiológicas compatíveis. Novas definições foram propostas e atualmente leva-se em consideração o tempo total de necessidade de oxigênio, a necessidade de pressão positiva e a idade gestacional, em adição à dependência de oxigênio suplementar com 36 semanas de idade gestacional corrigida (1).

Os avanços no cuidado neonatal aumentaram a taxa de sobrevivência dos recém-nascidos pré-termos, porém não foi notada redução do risco de desenvolvimento de DBP. Apesar do desenvolvimento de técnicas gentis de ventilação mecânica, assim como o uso antenatal de corticosteroides, de surfactante pós-natal e melhora do aporte nutricional, não houve diminuição na incidência de DBP (4,5).

A DBP é resultado de um complexo processo multifatorial onde inúmeros fatores pré e pós-natais atuam de forma sinérgica e aditiva, comprometendo o desenvolvimento normal do pulmão imaturo. O momento do desenvolvimento

pulmonar em que a injúria ocorre e a duração da exposição a esses fatores influenciam o padrão do dano pulmonar que poderá ocorrer. Em adição à prematuridade, vários fatores contribuem para a disrupção do crescimento alveolar e do desenvolvimento vascular pulmonar, incluindo a ventilação mecânica, a toxicidade do oxigênio, a infecção e a inflamação, a restrição de crescimento e as deficiências nutricionais. Além disso, a predisposição genética é reconhecida por modificar ainda mais o risco da doença (1,6).

Embora fatores pós-natais aumentem o risco de DBP, existem importantes fatores antenatais, tais como a corioamnionite, a pré-eclâmpsia e outras desordens maternas hipertensivas, o diabetes gestacional e a obesidade materna que têm sido relacionados a um risco maior de desenvolver a doença (6,7). Os recém-nascidos pré-termos pequenos para a idade gestacional ou com restrição do crescimento intrauterino possuem risco maior de desfecho pulmonar desfavorável. Os fatores antenatais e neonatais precoces são fortes preditores não só de DBP como também para o desenvolvimento de doença pulmonar crônica durante a infância. (1,7,8).

Uma nutrição adequada tem efeito direto sobre a maturação pulmonar e, portanto, a oferta insuficiente de nutrientes pode exacerbar os danos alveolares. Por outro lado, a oferta adequada de nutrientes favorece o crescimento pulmonar e, inclusive, repara as lesões que já tiverem ocorrido, modificando a evolução da doença nessas crianças (8).

Os recém-nascidos pré-termos com DBP apresentam vários fatores que contribuem para desnutrição, destacando-se: maior gasto energético devido ao aumento do trabalho respiratório, alterações no metabolismo de glicose e lipídios

pela hipoxemia crônica e a limitação da ingestão alimentar, dificultando a oferta nutricional (8).

Os recém-nascidos prematuros extremos possuem um risco adicional para a restrição do crescimento pós-natal secundário pela dificuldade em estabelecer um aporte nutricional adequado, especialmente nas primeiras semanas após o nascimento. Por receberem uma oferta nutricional prejudicada nas primeiras semanas de vida, estes recém-nascidos apresentam crescimento lento, maior incidência de sepse neonatal, DBP, piores desfechos neurológicos e maior taxa de mortalidade (1).

Apesar dos protocolos nutricionais atuais indicarem o início precoce da alimentação enteral e sugerirem as necessidades proteicas e calóricas diárias para esses recém-nascidos, ainda não existe uma definição exata de qual seria a quantidade suficiente de proteínas e calorias necessárias para diminuir o risco de DBP. Desta forma, torna-se necessário avaliar o aporte nutricional e o impacto que ele pode ter no surgimento da doença e no crescimento desses recém-nascidos (9,10).

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliação do aporte nutricional dos recém-nascidos pré-termos, com idade gestacional menor do que 32 semanas ao nascer, nas primeiras quatro semanas de vida e sua associação com o desenvolvimento de DBP com 36 semanas de idade gestacional corrigida.

2.2. Objetivos específicos

Avaliar a oferta hídrica, calórica e proteica média durante as primeiras quatro semanas de vida em recém-nascidos pré-termos menores do que 32 semanas de idade gestacional.

Comparar a oferta hídrica, calórica e proteica média durante as primeiras quatro semanas de vida em recém-nascidos pré-termos com e sem DBP.

Avaliar o crescimento, por meio de medidas antropométricas, na idade de termo em recém-nascidos com e sem DBP.

Avaliar a associação entre a oferta hídrica, calórica e proteica média durante as primeiras quatro semanas de vida e o desenvolvimento de DBP.

Avaliar as variáveis pré-natais, socioeconômicas e perinatais dos recém-nascidos pré-termos menores do que 32 semanas de idade gestacional e sua associação com o desenvolvimento de displasia broncopulmonar com 36 semanas de idade gestacional corrigida.

3. Justificativa

No Departamento de Neonatologia do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF), a prevalência de DBP no ano de 2017 foi de 25% nos recém-nascidos pré-termos menores de 1500 gramas de peso de nascimento e 32 semanas de idade gestacional, de acordo com o critério de necessidade de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida, segundo a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.

Trata-se de uma doença de alta prevalência na população de recém-nascidos pré-termos e os avanços no cuidado neonatal não têm sido eficazes em reduzir o risco do desenvolvimento da doença (5). Diversos estudos têm demonstrado que sua patogênese está relacionada tanto com o estado nutricional do recém-nascido desde o período antenatal quanto com as intervenções nutricionais realizadas durante os primeiros dias de vida (9,11–13).

O aporte nutricional adequado ao recém-nascido pré-termo é um fator determinante para evitar prejuízo no crescimento, em especial daqueles com DBP, porém não há consenso sobre quais intervenções seriam ideais. Torna-se necessário, portanto, acompanhar as práticas nutricionais realizadas durante o período de internação hospitalar nas primeiras semanas de vida. Com esses dados será possível analisar o impacto do estado nutricional dessas crianças na doença e a partir daí obter subsídios para propor novos protocolos nutricionais para essa população (9,10).

4. Referencial teórico

4.1. Prematuridade

A prematuridade é definida como o nascimento que ocorre com idade gestacional inferior a 37 semanas e prematuridade extrema aquele nascimento que ocorre antes de 28 semanas de gestação. A prematuridade é a principal causa de morte em crianças com idade inferior a cinco anos e tem sido observado um aumento progressivo na taxa de prematuridade em todos os países (14).

A etiologia da prematuridade é multifatorial e varia de acordo com a idade gestacional em que ocorre o nascimento. Entre os principais fatores de risco associados com o nascimento prematuro estão o baixo nível sócio econômico, história prévia de trabalho de parto prematuro, gestação múltipla, infecção e doença hipertensiva materna (14). As infecções maternas predominam como causa de nascimento prematuro com menos de 32 semanas de gestação e a distensão uterina causada pela gemelaridade predomina como causa de nascimento entre 32 e 36 semanas de gestação (15).

Sabe-se que a prematuridade é um dos fatores que influenciam negativamente o crescimento durante a infância, com consequentes repercussões na vida adulta. O nascimento prematuro, especialmente aquele que ocorre antes de 32 semanas de gestação, interrompe o crescimento intrauterino, período em que é esperado que ocorra maior velocidade de crescimento do indivíduo. Junto a isso, também se observa a influência negativa de outras comorbidades que podem afetar esses recém-nascidos no período pós-natal, como doença de membrana hialina (DMH), sepse neonatal,

enterocolite necrotizante e DBP. Todos esses fatores, em associação, interferem no processo de multiplicação e aumento do tamanho celular, além de prejudicarem o estabelecimento de um aporte nutricional adequado no período neonatal (16).

4.2. Displasia broncopulmonar

A DBP é a doença pulmonar crônica que comumente acomete o recém-nascido pré-termo que necessitou de ventilação mecânica invasiva (VMI) e oxigenoterapia devido à síndrome do desconforto respiratório ao nascer, mas também pode ser vista no neonato com doença respiratória branda. Nas últimas décadas sua incidência em recém-nascidos com idade gestacional menor do que 28 semanas tem se mantido estável e em torno de 40% (1,6,17).

A doença foi inicialmente descrita por Northway em 1967 em um grupo de recém-nascidos prematuros que desenvolveu doença pulmonar crônica após receber ventilação e suplementação de oxigênio. De acordo com as alterações clínicas, radiológicas e patológicas apresentadas, a doença era classificada em graus de I a IV (3).

Em 1979, Bancalari et al definiram a DBP como a doença pulmonar do recém-nascido que apresentava alterações radiológicas, necessitou ventilação mecânica por pelo menos três dias e que continuava dependente de oxigênio suplementar por pelo menos 28 dias (18).

Em 1988, Shennan et al analisaram vários fatores do período neonatal que se associavam à morbidade pulmonar e concluíram que o fator que mais se associou a problemas pulmonares após a alta hospitalar foi o uso de oxigênio suplementar com 36 semanas de idade gestacional corrigida. Propuseram,

então, a modificação da definição da doença, passando a utilizar o critério 36 semanas de idade gestacional corrigida e não 28 dias de vida, por acreditar que este poderia ser um melhor preditor de acurácia para os desfechos pulmonares no longo prazo (19).

Em 2000 foi realizado um consenso para uniformizar a definição da doença e classificá-la de acordo com sua gravidade. Os recém-nascidos foram divididos em dois grupos de acordo com a idade gestacional (maiores ou menores do que 32 semanas ao nascer) e classificados em DBP leve, moderada ou grave conforme a necessidade de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida, ou na alta hospitalar (Tabela 1) (1,8).

Tabela 1. Displasia broncopulmonar: Critérios de gravidade*

RN dependentes de O ₂ suplementar aos 28 dias de vida	Idade gestacional	
	RN < 32 semanas	RN ≥ 32 semanas
Momento da avaliação	36 semanas IGC ou no momento da alta	56 dias de idade pós-natal ou no momento da alta
DBP leve	Ar ambiente	Ar ambiente
DBP moderada	Necessidade de FiO ₂ < 30%	Necessidade de FiO ₂ < 30%
DBP grave	Necessidade de FiO ₂ ≥ 30% ou uso de CPAP ou VMI	Necessidade de FiO ₂ ≥ 30% ou uso de CPAP ou VMI

RN – Recém-nascido; O₂ – oxigênio; IGC – idade gestacional corrigida; DBP – displasia broncopulmonar; FiO₂ – fração inspirada de oxigênio; CPAP – pressão positiva nas vias aéreas; VMI – ventilação mecânica invasiva.

*Adaptado de Bancalari & Jobe(8)

Trata-se de uma doença multifatorial, onde diversos fatores atuam gerando inflamação e lesão do tecido pulmonar. Na BDP ocorre um desequilíbrio entre a injúria do tecido pulmonar e a capacidade de reparação do pulmão imaturo, levando à fibrose e desorganização do processo maturativo normal.

Para que ocorra troca gasosa efetiva, é necessário que o pulmão alcance os estágios mais tardios do desenvolvimento pulmonar (sacular e alveolar). Na DBP esse processo é interrompido, o que resulta em respiração ineficaz e define a necessidade de suporte ventilatório na forma de pressão positiva ou oxigênio suplementar. Os fatores responsáveis pela interrupção do desenvolvimento pulmonar normal podem ser antenatais, neonatais ou pós-natais (1).

Os principais fatores antenatais são a susceptibilidade genética, a restrição do crescimento intrauterino, a corioamnionite e as desordens maternas hipertensivas. Estudos com gêmeos monozigóticos têm indicado que a predisposição genética desempenha um papel importante na fisiopatologia da DBP moderada a grave (20,21). A restrição do crescimento intrauterino aumenta não só a probabilidade de um desfecho pulmonar ruim, mas também a mortalidade neonatal (1,6,7).

A contribuição da corioamnionite no desenvolvimento da DBP segue controversa. Estudos experimentais sugerem que a corioamnionite induz o amadurecimento pulmonar precoce, aumento na produção de surfactante e reduz o risco de síndrome do desconforto respiratório (22,23). Entretanto, estudos também demonstraram risco de lesões pulmonares associadas e de diminuição da alveolização (24,25). As desordens maternas hipertensivas tais como doença hipertensiva específica da gestação, eclampsia e pré-eclâmpsia favorecem um desequilíbrio entre os mediadores pró e antiangiogênicos levando à interrupção do desenvolvimento pulmonar (6,7).

A idade gestacional e o peso ao nascer representam os principais preditores da DBP. Em adição à imaturidade estrutural e funcional dos pulmões,

a exposição às intervenções necessárias após o nascimento leva à interrupção do desenvolvimento e prejudica o processo de reparação do tecido pulmonar (6).

Os principais fatores pós-natais englobam estresse oxidativo e hiperóxia, ventilação mecânica, sepse neonatal, persistência do canal arterial (PCA) e o estado nutricional. Os recém-nascidos pré-termos estão sob alto risco de desenvolver estresse oxidativo devido à imaturidade das suas defesas antioxidantes e susceptibilidade aumentada à inflamação e infecção. O estresse oxidativo leva à interrupção do desenvolvimento pulmonar por mecanismos que envolvem a interrupção da liberação do fator de crescimento, montagem da matriz extracelular, proliferação celular, apoptose e vasculogênese (6).

A lesão pulmonar induzida pela hiperóxia é deflagrada pela produção de radicais tóxicos. Os metabólitos ativos do oxigênio provocam grande dano tecidual por meio da oxidação de enzimas, inibição de proteases e da síntese de DNA, diminuição da síntese de surfactante e peroxidação dos lipídios, além de funcionarem como fatores quimiotáticos de células inflamatórias. Os dois principais fatores relacionados à lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica são a instabilidade alveolar e a hiperdistensão regional de alvéolos e vias aéreas (1,6).

A sepse neonatal é um importante preditor da DBP. Além interromper o desenvolvimento pulmonar, leva à DBP por induzir inflamação, estresse oxidativo e lesão endotelial dos pulmões (6,26). A PCA ocasiona aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e edema intersticial, gerando diminuição da complacência pulmonar e aumento da resistência em via aérea, o que pode resultar em estratégias ventilatórias mais agressivas e aumentar o risco de injúria

pulmonar (6,17). Em relação ao estado nutricional dos recém-nascidos, sabe-se que o aporte nutricional possui papel importante no processo de diferenciação, regeneração e reepitelização do tecido pulmonar e, conseqüentemente, na prevenção da DBP (1,27,28).

A DBP é uma das morbidades mais frequentes em recém-nascidos pré-termos e com os avanços médicos, as melhorias nas técnicas de ventilação mecânica, que se tornaram menos agressivas, o uso de corticosteróides antenatais, o uso de surfactante após o nascimento e a melhora no aporte nutricional, observou-se menor gravidade da doença pulmonar e melhora nas taxas de sobrevivência dessa população. Entretanto, na população de pré-termos extremos, entre 22 e 28 semanas de gestação, não houve modificação na incidência de desenvolvimento de DBP (2,29).

Apesar dos esforços em evitar a injúria do tecido pulmonar imaturo e vulnerável, a DBP ainda é a principal morbidade que acomete recém-nascidos com idade gestacional menor do que 30 semanas e a principal doença pulmonar crônica da infância (1,7).

4.3. Prematuridade e aporte nutricional

O estado nutricional do recém-nascido tem efeito direto sobre a maturação pulmonar e, portanto, a oferta insuficiente de nutrientes pode exacerbar os danos alveolares. Porém, existem vários fatores associados à prematuridade (como instabilidade clínica e imaturidade do trato gastrointestinal) que dificultam o manejo nutricional durante o período neonatal (30,31). Para obtenção de resultados favoráveis, recomenda-se um suporte nutricional inicial cuidadoso,

ajustes da nutrição parenteral e o estabelecimento precoce da dieta enteral (32,33).

Para recém-nascidos com idade gestacional menor do que 32 semanas, protocolos nutricionais atuais orientam o início da nutrição parenteral logo após o nascimento, com a infusão inicial de 1,5 a 2 g/kg/dia de aminoácidos, seguida por incrementos rápidos até atingir o máximo de 4 g/kg/dia. O início da infusão deve ser precoce com o objetivo de evitar uma interrupção da suplementação que ocorre dentro do útero. A oferta maior e mais precoce de proteínas está relacionada não somente ao crescimento linear, como também com o crescimento do perímetro cefálico desses recém-nascidos (33–35).

A infusão de lipídios, importante no fornecimento de energia e ácidos graxos essenciais, deve ser iniciada no segundo dia de vida com uma taxa inicial de 1 a 3 g/kg/dia podendo chegar a 4 g/kg/dia após a segunda semana de vida. O início da infusão de lipídios no primeiro dia de vida não aumentou a incidência de efeitos adversos, porém a repercussão no longo prazo ainda é desconhecida (30,36).

A glicose é a principal fonte de energia e o carboidrato mais amplamente utilizado nas soluções de nutrição parenteral, desempenhando papel fundamental no metabolismo do sistema nervoso central. Recomenda-se uma infusão inicial de 5,8 a 11,5 g/kg/dia de carboidratos para evitar a hipoglicemia, podendo chegar a 18 g/kg/dia. Vitaminas e oligoelementos também devem ser adicionados de forma combinada na solução parenteral (36–39).

A alimentação enteral deve ser introduzida precocemente, de preferência nas primeiras 48 horas de vida e com leite humano. Existem vários benefícios da

utilização do leite materno como primeira escolha para alimentar esses recém-nascidos, como a redução da incidência de sepse neonatal e de enterocolite necrosante, a melhor tolerância da dieta e menor tempo para alcançar dieta plena. Na impossibilidade de utilizar o leite humano, o emprego de fórmulas infantis específicas para o recém-nascido pré-termo é a opção mais adequada. A progressão da dieta dependerá da tolerância e da condição clínica da criança, com incrementos de 20 ml/kg/dia objetivando alcançar uma meta calórica por via enteral entre 110 e 135 kcal/kg/dia (33,40).

4.4. Aporte nutricional, gasto energético e crescimento dos recém-nascidos com DBP

Além das dificuldades na instituição dos protocolos nutricionais devido às condições clínicas do recém-nascido, ainda não existe uma definição exata de qual seria a quantidade adequada de proteínas e calorias necessária para diminuir o risco de DBP. Wemhoner e colaboradores (2011) demonstraram que recém-nascidos que foram diagnosticados posteriormente com DBP receberam menor oferta proteica e energética nos primeiros 14 dias de vida quando comparados aos que não desenvolveram DBP (9). Gianni e colaboradores (2014) relataram os resultados de um estudo de intervenção nutricional, no qual recém-nascidos com DBP receberam maior aporte proteico e calórico, comparando o crescimento deste grupo de crianças com uma coorte histórica semelhante com menor oferta de nutrientes. Estes autores encontraram maior ganho de peso e maior velocidade de crescimento no grupo que recebeu a intervenção (10).

As razões que justificam o prejuízo no crescimento pós-natal são variadas e incluem o aumento do gasto energético requerido pela respiração, o uso precoce de corticosteroides, o crescimento intrauterino restrito e problemas relacionados à alimentação, devido à oferta inadequada ou à alta taxa metabólica (11). Estudos demonstram, que recém-nascidos com DBP apresentam maior gasto de energia em repouso quando comparados a crianças saudáveis da mesma faixa etária, podendo-se estimar uma necessidade de oferta calórica entre 15 e 25% maior (dependendo da condição clínica do paciente). Por esse motivo, a deficiência de crescimento dos recém-nascidos com DBP pode se estender durante os primeiros anos de vida (32,41).

Estudos com calorimetria indireta têm sido utilizados para verificar o gasto energético de repouso (GER) dos recém-nascidos. Bauer et al, (2003) estudando recém-nascidos pré-termos com idade gestacional inferior a 30 semanas, encontraram um GER de 53 ± 6 kcal/kg/dia no 21º dia de vida (42). Soares et al (2007) estudando recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500g relataram um GER de $57,01 \pm 7,76$ kcal/kg/dia após o 14º dia de vida, a partir do momento em que os mesmos estivessem clinicamente estáveis, em ar ambiente e recebendo exclusivamente dieta enteral superior a 100 kcal/kg/dia (43). Os resultados destes estudos encontraram um GER acima do sugerido pela Academia Americana de Pediatria (40 a 50 kcal/kg/dia) (44). Estes dados evidenciam uma necessidade de revisão da oferta calórica recomendada, uma vez que os recém-nascidos pré-termos podem estar gastando mais energia para manutenção dos processos vitais e, conseqüentemente, aumentando a sua necessidade calórica, o que pode ser ainda maior nos recém-nascidos pré-termos com DBP.

4.5. Aporte nutricional e composição corporal dos recém-nascidos com DBP

Intervenções nutricionais devem ter como objetivo não apenas o aumento do peso e da estatura, mas também atingir a composição corporal e desenvolvimento comparáveis aos dos recém-nascidos a termo saudáveis (45,46).

Um estudo realizado em 2017 no IFF avaliou a composição corporal de recém-nascidos pré-termos com DBP no momento da alta hospitalar e com um mês de idade gestacional corrigida. Esse estudo concluiu que os recém-nascidos com DBP apresentaram menor percentual de massa livre de gordura (MLG) e maior percentual e volume de massa gorda (MG) na alta hospitalar, quando comparados aos recém-nascidos sem a doença, porém este efeito não se manteve com um mês de idade gestacional corrigida. Na análise multivariada, a relação da DBP com mudanças na composição corporal não persistiu. Porém, este estudo não analisou o aporte hídrico e nutricional recebido pelos recém-nascidos, principalmente durante as primeiras quatro semanas de vida (47).

5. Hipótese

O aporte nutricional durante as primeiras quatro semanas de vida nos recém-nascidos com idade gestacional menor do que 32 semanas tem associação com o desenvolvimento de Displasia Broncopulmonar.

6. Material e métodos

6.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte em recém-nascidos pré-termos participantes do projeto de pesquisa “Análise do Crescimento e Composição Corporal em Recém-Nascidos Pré-Termos com Displasia Broncopulmonar”.

6.2. População do estudo

Recém-nascidos muito pré-termos, nascidos entre dezembro de 2015 e setembro de 2019, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) com posterior acompanhamento no ambulatório de Follow up após a alta hospitalar.

6.3. Critérios de inclusão

Neste estudo foram admitidos os recém-nascidos pré-termos que nasceram no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF) e com idade gestacional inferior a 32 semanas ao nascimento.

6.4. Critérios de exclusão

Os recém-nascidos que apresentavam malformações ao nascimento, infecções congênitas, síndromes genéticas, hidropisia fetal e erros inatos do metabolismo foram excluídos deste estudo.

6.5. Local do estudo

A seleção, inclusão e o seguimento dos pacientes foram realizados exclusivamente no IFF.

6.6. Descrição do estudo

No presente estudo, foi realizada a avaliação nutricional durante as quatro primeiras semanas de vida e com 36 semanas de idade gestacional corrigida.

O aporte nutricional foi avaliado pela quantidade de proteínas, lipídios, carboidratos, taxa hídrica e calórica efetivamente recebida diariamente pelo paciente, o que foi obtido por meio de coleta de dados registrados em prontuário médico.

Essa avaliação é considerada na comparação entre dois grupos de pacientes: com e sem DBP com 36 semanas de idade corrigida. A definição de DBP utilizada é a necessidade de oxigênio com 36 semanas de idade corrigida.

6.7. Coleta de dados

6.7.1. Variáveis pré e perinatais

As variáveis pré e perinatais foram obtidas por meio de dados registrados em prontuário médico e por perguntas à mãe, e anotadas em um formulário padronizado de coleta de informações.

As seguintes informações gestacionais foram registradas: número de consultas de pré-natal, paridade materna, nascimentos anteriores (prematuridade, neomortos, natimortos e abortos), gemelaridade na gestação atual, hipertensão arterial gestacional, diabetes, tabagismo durante a gestação, tipo de parto e uso de corticoide antenatal.

Informações socioeconômicas e familiares também foram coletadas: idade e escolaridade materna e paterna, se a mãe trabalha fora do domicílio, renda familiar (convertida em salários mínimos da época da coleta da informação),

sendo respeitado o direito dos responsáveis em não responder a esta pergunta, presença de pai ou padrasto e se o mesmo convive com a criança.

As informações perinatais incluíram: idade gestacional e método utilizado para a avaliação (data da última menstruação - DUM, ultrassonografia até 12 semanas, exame neonatal de Ballard, nesta ordem), sexo, APGAR, manobras de reanimação, DMH, uso de surfactante com o número de doses realizadas e idade quando da administração da primeira dose, PCA, assistência ventilatória recebida com registro de tempo de VMI e ventilação não invasiva (VNI), CPAP nasal, Oxyhood e cateter nasal de oxigênio, assim como a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) máxima e a FiO_2 com 36 semanas, sepse comprovada (hemocultura positiva), DBP (necessidade de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida), hipertensão arterial pulmonar (HAP), necessidade de óxido nítrico inalatório com o tempo de uso e presença de pneumotórax.

A terapia medicamentosa específica para a DBP recebida pelos pacientes expostos à doença também foi registrada. Foi verificado se o paciente necessitou de diuréticos, corticoides sistêmicos, corticoides inalatórios e/ou broncodilatadores, assim como o tempo de uso de cada medicação.

6.7.2. Avaliação do aporte nutricional

As informações sobre o aporte nutricional foram registradas em uma ferramenta criada no software Microsoft Excel 2010 e previamente validada para população semelhante à deste estudo. Nessa ferramenta são lançados, por dia, os seguintes dados: peso do recém-nascido, volume prescrito e recebido de nutrição parenteral, hidratação venosa e dieta enteral. Por meio dessas informações, o instrumento calcula e fornece resultados dos valores diários e

semanais da oferta hídrica e calórica, taxa de lipídios, taxa de proteínas e taxa de carboidratos. A oferta diária é calculada por peso atual (48).

A utilização de leite humano na unidade estudada é frequente e a fortificação do leite materno com aditivo multicomponente é iniciada após atingir taxa hídrica enteral maior que 100 ml/kg/dia. A composição energética e de macronutrientes do leite humano oferecido já havia sido inserida no software, tendo sido obtida previamente com o banco de leite humano do hospital, que realiza essas medidas por meio de espectrofotometria. A dieta enteral e/ou oral composta de fórmula láctea específica para recém-nascido pré-termo foi calculada a partir das informações contidas no rótulo do produto, respeitando-se o volume e a diluição.

Pela terapia nutricional ofertada foi calculada a taxa hídrica (ml/kg/dia), energética (kcal/kg/dia), proteica (g/kg/dia), lipídica (g/kg/dia) e de carboidrato (g/kg/dia) recebidos diariamente, assim como a média semanal.

6.7.3. Dados antropométricos

Para avaliar o crescimento foram obtidos dados antropométricos (peso, comprimento, perímetro cefálico) ao nascer, no momento da alta e na idade gestacional corrigida de termo. O peso ao final das primeiras quatro semanas de vida foi obtido por meio de dados registrados em prontuário médico.

Peso

O peso foi aferido na balança da incubadora de cada recém-nascido (FANEN® Vision Advanced 2286 ou Giraffe® Omnibed, com precisão de 4 e 10 gramas, respectivamente). Após a alta hospitalar o peso foi aferido em balança digital, com precisão de cinco gramas, da marca Filizola®.

Comprimento

O comprimento foi aferido em centímetros com uma régua apropriada para medida deitada: a criança é colocada em uma superfície plana e um avaliador posiciona a cabeça na curvatura superior da régua enquanto o outro avaliador estende a perna e leva de encontro a base móvel da régua.

Perímetro cefálico

O perímetro cefálico é aferido em centímetros com uma fita inextensível, ajustada à cabeça do recém-nascido, passando posteriormente pela proeminência occipital e anteriormente pela região supraorbitária, logo acima das sobrancelhas.

As medidas antropométricas foram transformadas em escores Z, utilizando como referência as curvas de Fenton até 50 semanas de vida (49).

6.8. Quadro de variáveis

As variáveis do estudo, quanto ao tipo e definição estão descritas na Tabela 2 e a ficha de coleta de informações encontra-se em anexo.

Tabela 2. Variáveis do estudo em relação ao tipo e definição

Variável	Tipo	Definição
Pré-natal	Categórica	Ter realizado pelo menos uma consulta de pré-natal
Gestações	Numérica	Número de gestações
Aborto	Numérica	Número de abortos
Gemelaridade	Categórica	Gemelaridade na gestação atual
Parto	Categórica	Tipo de parto: cesariana ou vaginal
Tabagismo	Categórica	Ter fumado durante a gestação atual
Hipertensão arterial	Categórica	Ter apresentado distúrbio hipertensivo durante a gestação
Diabetes	Categórica	Ter apresentado diabetes gestacional
Corticoide	Categórica	Ter recebido corticoide antes do parto

Peso	Numérica	Peso ao nascer em gramas
Escore Z do peso	Numérica	Medida ajustada de peso para a idade gestacional e sexo
Comprimento	Numérica	Comprimento ao nascer
Escore do Z comprimento	Numérica	Medida ajustada de comprimento pela idade gestacional e sexo
Perímetro cefálico	Numérica	Perímetro cefálico ao nascer
Escore Z do perímetro cefálico	Numérica	Medida ajustada de perímetro cefálico pela idade gestacional e sexo
Sexo	Categórico	Sexo feminino ou masculino
Idade gestacional	Numérica	Idade gestacional ao nascer
APGAR 1	Numérica	APGAR no primeiro minuto
APGAR 5	Numérica	APGAR no quinto minuto
Reanimação neonatal	Categórica	Necessidade de manobras de reanimação neonatal ao nascer
Doença de membrana hialina	Categórica	Critério clínico e radiológico
Surfactante	Categórica	Necessidade de administração de surfactante
Persistência de Canal Arterial	Categórica	Persistência de Canal Arterial comprovada por ecocardiograma
Assistência ventilatória	Categórica	Necessidade de assistência ventilatória durante a internação
Ventilação mecânica invasiva	Categórica	Necessidade de ventilação mecânica invasiva durante a internação
Ventilação não invasiva	Categórica	Necessidade de uso de ventilação não invasiva durante a internação
CPAP	Categórica	Necessidade de uso de CPAP durante a internação
Sepse	Categórica	Sepse comprovada com hemocultura positiva
Hipertensão arterial pulmonar	Categórica	Hipertensão arterial pulmonar confirmada por ecocardiograma
Óxido nítrico	Categórica	Necessidade de uso de óxido nítrico durante a internação
Pneumotórax	Categórica	Pneumotórax drenado
Displasia broncopulmonar	Categórica	Dependência de oxigênio com mais de 36 semanas de idade gestacional corrigida
Terapia para displasia broncopulmonar	Categórica	Ter recebido terapia medicamentosa para displasia broncopulmonar
Diuréticos	Numérica	Tempo de uso de diuréticos

Corticoide sistêmico	Numérica	Tempo de uso de corticoide sistêmico
Corticoide inalatório	Numérica	Tempo de uso de corticoide inalatório
Broncodilatador pulmonar	Numérica	Tempo de uso de broncodilatador pulmonar
Dieta zero	Numérica	Tempo até iniciar dieta
Nutrição parenteral	Numérica	Tempo que recebeu nutrição parenteral
Dieta enteral	Numérica	Dia em que iniciou a dieta enteral
Dieta plena	Numérica	Dia em que alcançou dieta plena (120 ml/kg/dia)
Idade materna	Numérica	Idade da mãe em anos
Idade paterna	Numérica	Idade do pai em anos
Renda	Numérica	Renda familiar em salários mínimos
Escolaridade da mãe	Numérica	Escolaridade materna em anos
Escolaridade do pai	Numérica	Escolaridade paterna em anos
Ocupação materna	Categórica	Trabalho fora de casa
Presença do pai	Categórica	Pai convive com o recém-nascido
Taxa hídrica	Numérica	Oferta de fluidos em ml/kg/dia
Taxa calórica	Numérica	Oferta de caloria em kcal/kg/dia
Taxa lipídica	Numérica	Oferta de lipídios em g/kg/dia
Taxa proteica	Numérica	Oferta de proteínas em g/kg/dia
Taxa de carboidratos	Numérica	Oferta de carboidratos em g/kg/dia

6.9. Análise dos dados

O banco de dados foi elaborado pelo programa Epi Info, versão 7 e as análises dos dados foram feitas por meio do pacote estatístico SPSS, versão 22.0.

Foi realizada a análise descritiva para estimar frequências de ocorrências, para as variáveis categóricas, e a média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil (IIQ), para as variáveis numéricas. Essa análise também foi utilizada para selecionar o conjunto de variáveis utilizadas no modelo de regressão

logística para estimar as medidas de associação ajustadas do desfecho considerado (DBP).

Um análise bivariada foi realizada para comparar as variáveis perinatais (hipertensão arterial gestacional, diabetes, tabagismo durante a gestação, tipo de parto, uso de corticoide antenatal, idade gestacional, sexo, APGAR, manobras de reanimação, DMH, uso de surfactante, PCA, sepse comprovada, HAP e assistência ventilatória - VMI, VNI, CPAP nasal, Oxyhood e cateter nasal de oxigênio), as sociodemográficas (idade, escolaridade e ocupação maternas e renda familiar) entre os recém-nascidos com e sem DBP, assim como as informações sobre o aporte nutricional (início da dieta enteral, tempo para alcançar dieta plena, o tempo de nutrição parenteral, taxa hídrica, taxa calórica, taxa de lipídios, taxa de proteínas e taxa de carboidratos).

O crescimento foi comparado entre os dois grupos de pacientes por meio de valores de escore Z de peso ao final das primeiras quatro semanas de vida de idade gestacional corrigida de termo. As variáveis numéricas foram avaliadas pelo teste t de Student, quando observada distribuição normal, ou Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste de qui-quadrado ou de Fisher.

A população total do estudo também foi analisada considerando a classificação por idade gestacional: menor ou igual a 29 semanas (pré-termos extremos) e maior que 29 semanas (muito pré-termos).

Um modelo de regressão linear foi utilizado para avaliar a relação dos fatores neonatais para alteração significativa do escore Z de peso na idade de termo. Na construção do modelo foram incluídas as variáveis: escore Z do peso de

nascimento, ventilação mecânica, sepse, nutrição parenteral e DBP. Todas as análises foram realizadas utilizando um nível de significância de 0,05.

7. Aspectos Éticos

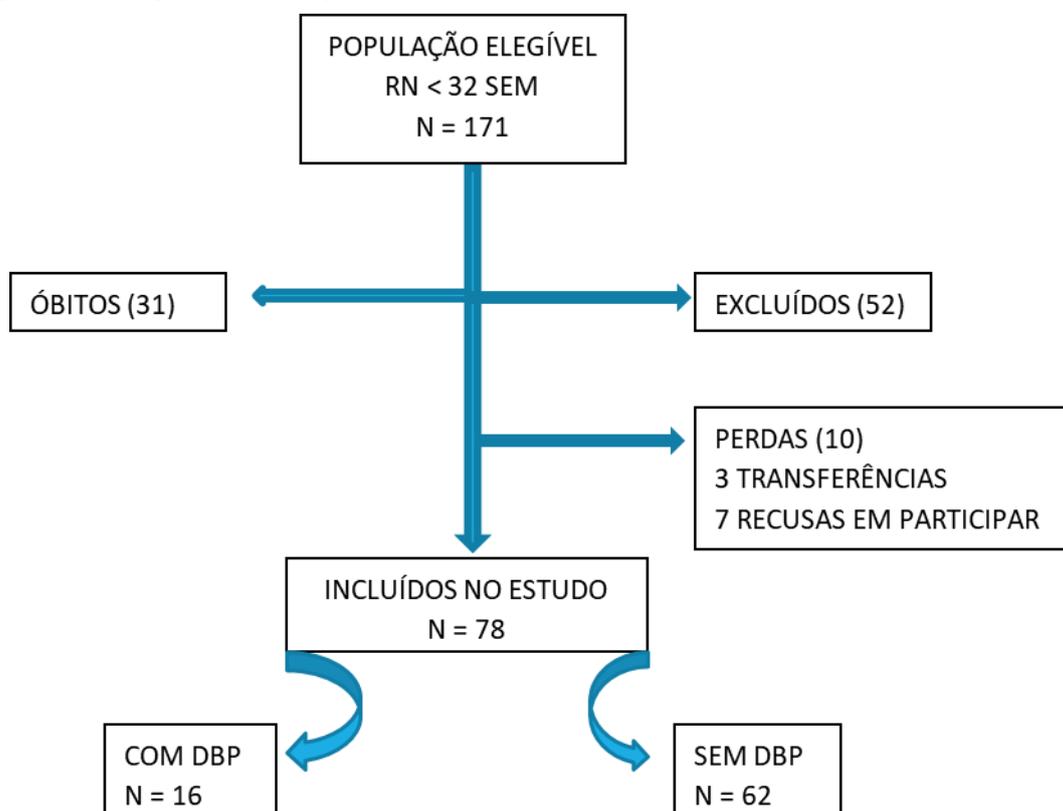
Este trabalho de pesquisa está sendo realizado no IFF, obedecendo a legislação vigente, bem como a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O processo de consentimento informado foi realizado previamente à inclusão neste estudo. Foram obtidos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de todas as mães ou responsáveis pelos recém-nascidos incluídos no projeto “Análise do Crescimento e Composição Corporal em Recém-nascidos Pré-termos com Displasia Broncopulmonar”, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição sob o número 50243615.0.0000.5269. As informações coletadas de todas as crianças são guardadas em local seguro pela pesquisadora e o acesso às mesmas é restrito à pesquisadora. Nenhuma criança é identificada.

8. Resultados

No período do estudo nasceram, no IFF, 171 recém-nascidos com idade gestacional ao nascer menor que 32 semanas. Desses, 52 foram excluídos (39 por malformação fetal, cinco por síndromes genéticas, quatro por infecção congênita e quatro por hidropisia fetal) e 31 evoluíram para óbito. Além disso, tivemos 10 perdas de acompanhamento (sete por recusa e três foram transferidos para outra unidade hospitalar). Então, 78 pacientes foram incluídos e acompanhados no estudo.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos sujeitos do estudo.



DBP – displasia broncopulmonar;

A maior parte das mães dos recém-nascidos incluídos realizou acompanhamento de pré-natal. A hipertensão arterial foi observada em 29,4%

das gestações e a maioria recebeu corticoide antenatal. As gestações múltiplas foram muito frequentes assim como o parto cesáreo (Tabela 3).

Tabela 3. Características gestacionais e perinatais da população estudada.

Variáveis	N	n (%)	Média (DP)	Varição
Pré-natal	78	77 (98,7)		
Gestação múltipla	78	50 (64,1)		
Hipertensão materna	78	23 (29,4)		
Diabetes materna	78	2 (2,5)		
Corticoide antenatal	78	68 (87,1)		
Parto cesáreo	78	57 (73,0)		
Sexo masculino	78	39 (50,0)		
IG (semanas)	78		28,9 (2,28)	23,3 – 31,9
PN (g)	78		1179,4 (364,6)	560 – 1892
Escore Z do PN	78		-0,15 (0,78)	-2,07 - 2,13
PC (cm)	78		26,7 (2,73)	22 – 32
Escore Z do PC	78		0,33 (1,16)	-2,9 – 2,5
Compr. (cm)	78		36,4 (4,38)	26 – 45
Escore Z do Compr.	78		-0,40 (1,16)	-4,1 – 1,8
Reanimação	78	45 (57,6)		
Surfactante	77	46 (59,7)		
Assistência ventilatória	78	72 (92,3)		
Sepse	78	18 (23,0)		
HAP	78	2 (2,5)		
Pneumotórax	78	1 (1,2)		
PCA	78	43 (55,1)		
DBP	78	16 (20,5)		

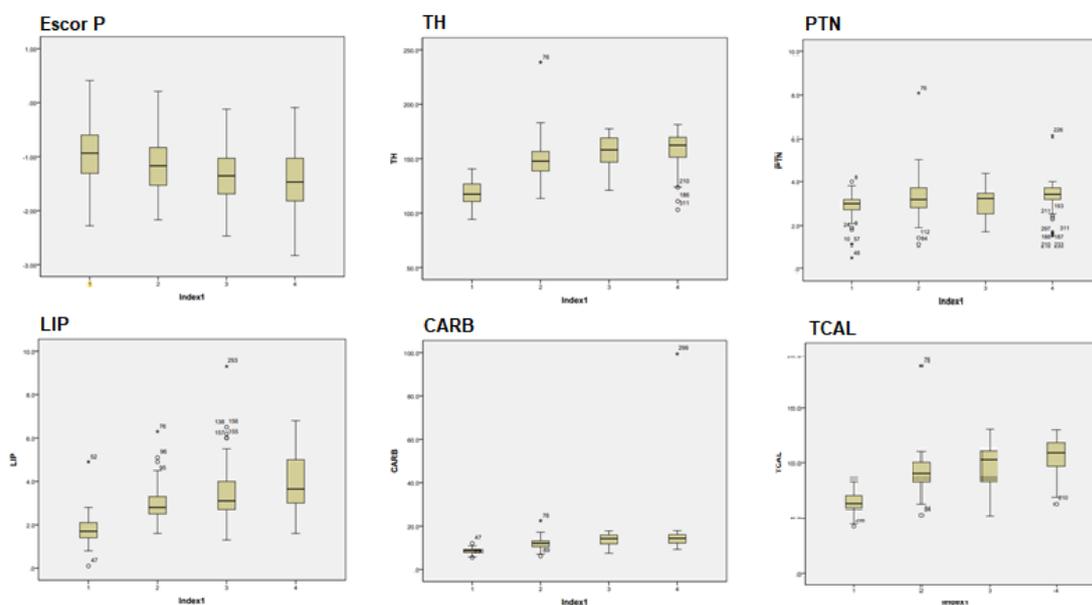
IG – idade gestacional; PN – peso do nascimento; PC – perímetro cefálico do nascimento; Compr. – comprimento do nascimento; HAP – hipertensão arterial pulmonar; PCA – persistência do canal arterial; DBP – displasia broncopulmonar.

A prevalência de DBP na amostra analisada foi de 20,5%. A PCA ocorreu em 55,1% dos recém-nascidos do estudo. Manobras de reanimação ao nascimento foram necessárias em 45 recém-nascidos, sendo a mediana de APGAR nos 1º e 5º minutos de 7 (IIQ 6 - 8) e 9 (IIQ 8 - 9), respectivamente. Das crianças reanimadas, 40% precisaram de intubação orotraqueal e ventilação com pressão positiva na sala de parto, e 60% receberam apenas ventilação com pressão positiva. Quase todos os recém-nascidos necessitaram suporte ventilatório durante a internação. Dos recém-nascidos que necessitaram de assistência ventilatória, 50% necessitaram de VMI, 38,4% necessitaram de VNI, 93,5% necessitaram ser ventilados por CPAP, 6,4% fizeram uso do Oxyhood e 6,4% do cateter nasal de oxigênio.

A idade materna média foi de 27 anos \pm 7,10 (variou entre 16 e 43 anos) e a escolaridade média foi 12 anos \pm 2,4 (variando entre 5 e 17 anos). A renda média da população estudada foi de 1,5 salários mínimos \pm 1,31, 36% das mães trabalhavam fora de casa e 12% delas eram tabagistas.

Avaliando os nutrientes recebidos nas primeiras quatro semanas de vida na população total encontramos redução do escore Z de peso, aumento da taxa calórica e lipídica entre a primeira e a quarta semana, com estabilização a partir da terceira semana. Houve aumento da taxa hídrica até a terceira semana. Em relação à proteína e ao carboidrato, observamos taxas constantes nas quatro primeiras semanas de vida (Figura 2).

Figura 2. Evolução dos escore Z de peso e dos nutrientes recebidos pelos recém-nascidos durante as quatro primeiras semanas de vida: população total



EscorP – escore Z de peso; TH – taxa hídrica; PTN – taxa proteica; LIP – taxa lipídica; CARB – taxa de carboidratos; TCAL – taxa calórica

Quando comparadas as características perinatais dos grupos de crianças com e sem DBP, verificou-se que o grupo que evoluiu com a doença apresentou significativamente maior frequência de VMI e VNI (Tabela 4). Os recém-nascidos que desenvolveram DBP apresentaram menor incidência de gemelaridade na gestação atual, necessidade de reanimação na sala de parto e diagnóstico de sepse neonatal. Não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo, uso de corticoide antenatal, uso de metilxantinas, doenças maternas, PCA e HAP.

Tabela 4. Comparação dos fatores perinatais entre os grupos de recém-nascidos que evoluíram com e sem DBP na população estudada.

Variáveis	DBP (-) N=62 n (%)	DBP (+) N=16 n (%)	p-valor
Hipertensão materna	20 (32,2)	3 (18,7)	0,231
Diabetes materno	2 (3,2)	0	0,630
Gestação múltipla	44 (71,0)	6 (37,5)	0,015
Corticoide antenatal	56 (90,3)	12 (75,0)	0,115
Sexo masculino	29 (46,7)	10 (62,5)	0,200
Reanimação	31 (50,0)	14 (87,5)	0,006
Surfactante	31 (50,0)	15 (93,7)	0,001
Assistência ventilatória	56 (77,7)	16 (100,0)	0,239
VMI	25 (40,3)	14 (87,5)	0,001
VNI	19 (30,0)	11 (68,7)	0,007
CPAP	57 (91,9)	16 (100,0)	0,307
Oxyhood	3 (4,8)	2 (12,5)	0,271
Cateter nasal O ₂	3 (4,8)	2 (12,5)	0,271
FiO ₂ máxima	0,42 (0,18)	0,65 (0,20)	< 0,001
Tempo total O ₂ (dias)	24,0 (20,32)	80,5 (23,91)	< 0,001
Sepse	8 (12,9)	10 (62,5)	< 0,001
PCA	31 (50,0)	12 (75,0)	0,064
HAP	1 (1,6)	1 (6,2)	0,370
Pneumotórax	0	1 (6,2)	0,205
Tratamento para DBP	6 (9,6)	16 (100,0)	< 0,001
Diurético	3 (4,8)	8 (50,0)	< 0,001
Corticoide inalatório	9 (14,5)	16 (100,0)	< 0,001
Broncodilatador	4 (6,4)	9 (56,2)	< 0,001
Metilxantinas	54 (87,1)	16 (100,0)	0,144

DBP (+) – pacientes com displasia broncopulmonar; DBP (-) – pacientes sem displasia broncopulmonar; VMI – ventilação mecânica invasiva; VNI – ventilação não invasiva; CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas; Cateter nasal O₂ – cateter nasal de oxigênio; FiO₂ – fração inspirada de oxigênio; Tempo total O₂ – tempo total de uso de oxigênio; PCA – persistência do canal arterial; HAP – hipertensão arterial pulmonar.

O APGAR do 1º minuto foi significativamente mais baixo (p -valor $< 0,001$) nos recém-nascidos que evoluíram com DBP, com mediana 6 no grupo com DBP e 8 no grupo sem DBP (IIQ 3 - 7 no grupo com DBP e IIQ 6 - 9 no grupo sem DBP). No APGAR do 5º minuto também houve diferença (p -valor = 0,003) entre os grupos, com mediana 8 no grupo com DBP e 9 no grupo sem DBP (IIQ 6 - 9 no grupo com DBP e IIQ 8 - 9 no grupo sem DBP).

Os recém-nascidos que evoluíram com DBP apresentaram menor peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer, porém quando os escores Z dessas medidas foram comparadas não houve diferença significativa. O tempo de dieta zero, tempo para o início da dieta enteral, tempo para alcançar dieta plena e o tempo de NPT foram maiores no grupo de pacientes com DBP (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação das variáveis demográficas, antropométricas e de avaliação de oferta alimentar entre os grupos de recém-nascidos que evoluíram com e sem DBP.

Variáveis	DBP (-) N=62	DBP (+) N=16	p-valor
	Média (DP)	Média (DP)	
IG (semanas)	29,4 (1,89)	26,8 (2,48)	$< 0,001$
PN	1264,1 (342,99)	851,0 (244,18)	$< 0,001$
Escore Z do PN	-0,12 (0,74)	-0,30 (0,94)	0,414
PC	27,4 (2,42)	24,3 (2,62)	$< 0,001$
Escore Z do PC	0,37 (1,50)	0,19 (1,55)	0,604
Compr.	37,2 (4,19)	33,2 (3,64)	0,001
Escore Z do Compr.	-0,39 (1,12)	-0,48 (1,37)	0,795
Dieta zero (dias)	1,61 (1,3)	2,4 (1,26)	0,038
Tempo para dieta plena	11,8 (4,34)	20,9 (8,33)	0,038
Nutrição parenteral	12,0 (5,87)	22,3 (9,28)	$< 0,001$
Recuperação do PN (dias)	15,9 (5,70)	14,19 (8,55)	0,344

DBP (+) – pacientes com displasia broncopulmonar; DBP (-) – pacientes sem displasia broncopulmonar; IG – idade gestacional; PN – peso do nascimento; PC – perímetro cefálico do nascimento; Compr. – comprimento do nascimento;

A tabela 6 apresenta a comparação das variáveis de avaliação do aporte nutricional nas primeiras quatro semanas de vida entre os grupos de recém-nascidos que evoluíram com e sem DBP. Houve diferença entre os grupos em relação à taxa hídrica e calórica recebidas na terceira e quarta semana, assim como a taxa de lipídios na quarta semana.

Tabela 6. Comparação do aporte nutricional efetivamente recebido nas primeiras quatro semanas de vida entre os grupos de recém-nascidos que evoluíram com e sem DBP.

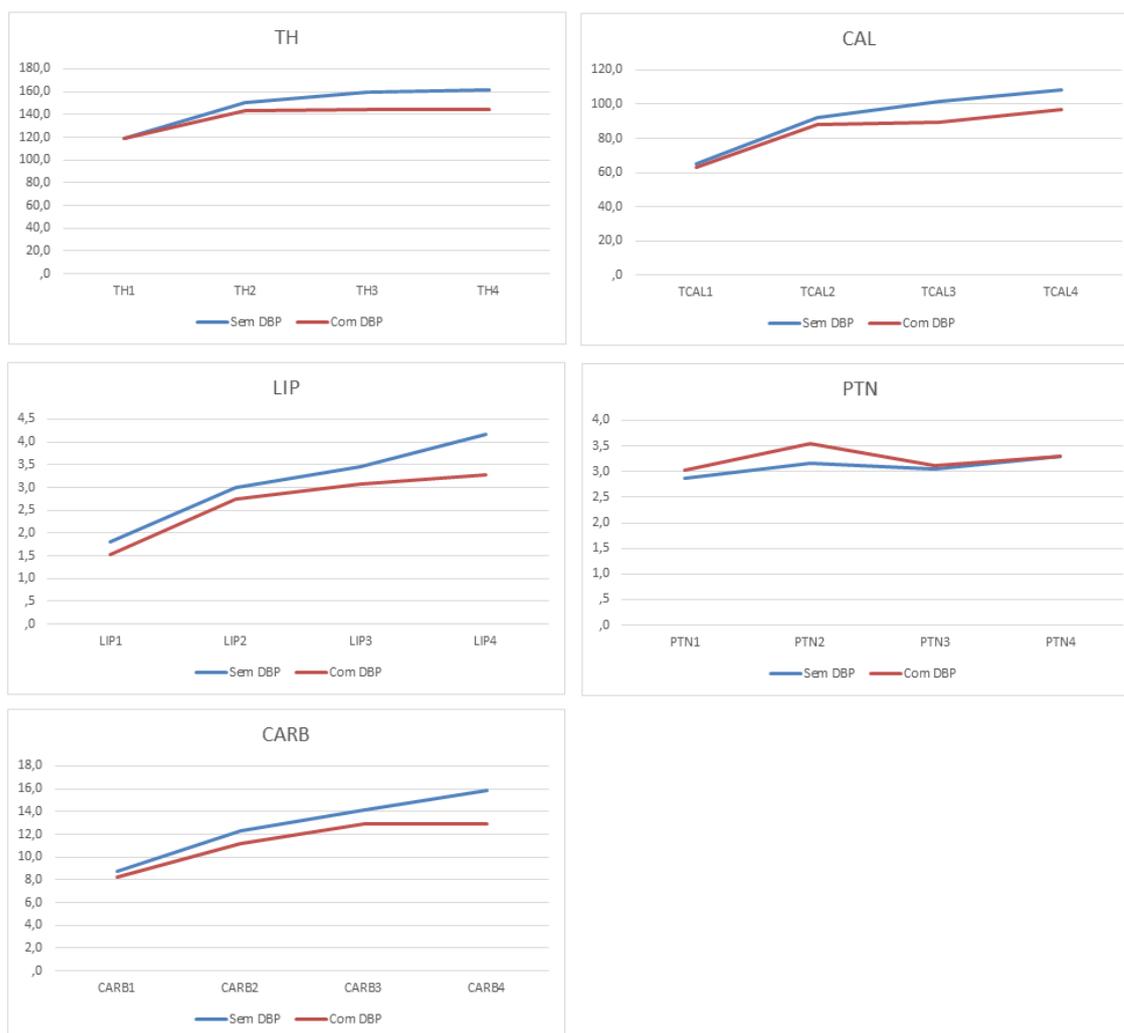
Variáveis	DBP (-) N=62	DBP (+) N=16	p-valor
	Média (DP)	Média (DP)	
TH primeira semana	119,0 (10,4)	119,0 (11,8)	0,996
TH segunda semana	150,4 (16,8)	143,8 (12,6)	0,147
TH terceira semana	160,0 (11,0)	144,1 (16,2)	< 0,001
TH quarta semana	161,5 (13,3)	144,2 (22,2)	< 0,001
TCal primeira semana	65,2 (8,9)	62,8 (9,4)	0,347
TCal segunda semana	91,9 (17,7)	88,2 (13,5)	0,440
TCal terceira semana	101,5 (15,4)	89,6 (18,2)	0,010
TCal quarta semana	108,7 (16,6)	97,2 (16,4)	0,016
PTN primeira semana	2,9 (0,6)	3,0 (0,4)	0,331
PTN segunda semana	3,2 (0,9)	3,5 (0,4)	0,124
PTN terceira semana	3,0 (0,6)	3,1 (0,7)	0,714
PTN quarta semana	3,3 (0,7)	3,3 (0,7)	0,933
LIP primeira semana	1,8 (0,6)	1,5 (0,6)	0,100
LIP segunda semana	3,0 (0,7)	2,8 (0,6)	0,219
LIP terceira semana	3,5 (1,1)	3,1 (1,8)	0,298
LIP quarta semana	4,2 (1,4)	3,3 (1,1)	0,018
CARB primeira semana	8,7 (1,1)	8,3 (1,8)	0,166
CARB segunda semana	12,3 (2,4)	11,2 (2,9)	0,114
CARB terceira semana	14,1 (2,2)	12,9 (3,2)	0,082
CARB quarta semana	15,9 (11,4)	12,9 (2,5)	0,312

DBP (+) – pacientes com displasia broncopulmonar; DBP (-) – pacientes sem displasia broncopulmonar; TH – taxa hídrica; TCAL – taxa calórica; PTN – taxa de proteínas; LIP – taxa de lipídios; CARB – taxa de carboidratos

Os recém-nascidos sem DBP apresentaram aumento constante da taxa hídrica, calórica, lipídica e de carboidratos durante as quatro primeiras semanas de vida. Nos recém-nascidos com DBP este aumento ocorreu apenas entre a primeira e a segunda semanas de vida, mantendo-se relativamente constante após a segunda semana. Em relação à proteína, praticamente não observamos modificação na taxa ofertada ao longo das quatro primeiras semanas de vida, em ambos os grupos. Entretanto, tanto os recém-nascidos com DBP quanto os sem DBP receberam uma taxa de proteína entre 3 e 3,5 g/kg/dia, em média (Figura 3).

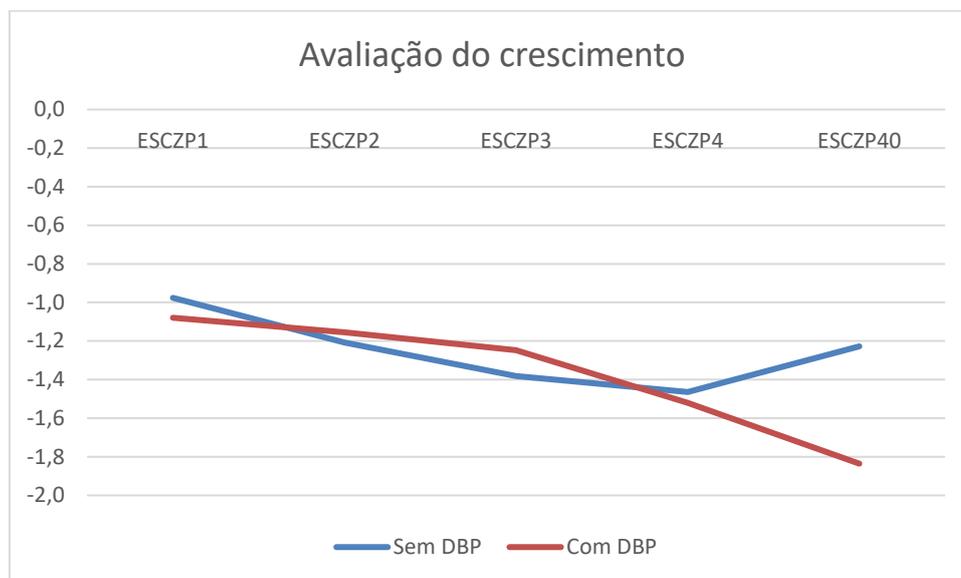
O crescimento foi comparado entre os dois grupos de pacientes por meio de valores de escore Z de peso ao final das primeiras quatro semanas de vida e com idade gestacional corrigida de termo. Ao final da primeira semana, tanto os pacientes que não desenvolveram quanto os que desenvolveram DBP apresentavam escore Z médio de peso semelhantes. Porém, ao fazer essa análise na idade corrigida de termo, observamos que os pacientes com DBP apresentaram maior prejuízo deste indicador em relação aos demais (Figura 4).

Figura 3. Evolução dos nutrientes recebidos durante as quatro primeiras semanas de vida pelos grupos de recém-nascidos com e sem DBP



TH – taxa hídrica; TH1 – taxa hídrica na primeira semana; TH2 – taxa hídrica na segunda semana; TH3 – taxa hídrica na terceira semana; TH4 – taxa hídrica na quarta semana; TCAL – taxa calórica; TCAL1 – taxa calórica na primeira semana; TCAL2 – taxa calórica na segunda semana; TCAL3 – taxa calórica na terceira semana; TCAL 4 – taxa calórica na quarta semana; LIP – taxa lipídica; LIP1 – taxa lipídica na primeira semana; LIP2 – taxa lipídica na segunda semana; LIP3 – taxa lipídica na terceira semana; LIP4 – taxa lipídica na quarta semana; PTN – taxa proteica; PTN1 – taxa proteica na primeira semana; PTN2 – taxa proteica na segunda semana; PTN3 – taxa proteica na terceira semana; PTN4 – taxa proteica na quarta semana; CARB – taxa de carboidratos; CARB1 – taxa de carboidratos na primeira semana; CARB2 – taxa de carboidratos na segunda semana; CARB 3 – taxa de carboidratos na terceira semana; CARB4 – taxa de carboidratos na quarta semana; DBP – displasia broncopulmonar

Figura 4. Evolução do escore Z de peso ao final de cada uma das primeiras quatro semanas de vida e na idade corrigida de termo entre os grupos de recém-nascidos com e sem DBP



ESCZP1 – escore Z de peso ao final da primeira semana; ESCZP2 – escore Z de peso ao final da segunda semana; ESCZP3 – escore Z de peso ao final da terceira semana; ESCZP4 – escore Z de peso ao final da quarta semana; ESCZP40 – escore Z de peso com idade corrigida de termo; Sem DBP – pacientes sem DBP; Com DBP – pacientes com DBP

Análises foram refeitas dividindo a população total do estudo em dois grupos: idade gestacional igual ou inferior a 29 semanas (pré-termos extremos) e maior que 29 semanas (muito pré-termos), sem considerar a presença de DBP. Houve redução do escore Z de peso ao longo das quatro primeiras semanas, mas de forma mais acentuada nos pré-termos extremos. Entretanto, na comparação das médias dos escores Z de peso entre os recém-nascidos com e sem DBP, tanto nos pré-termos extremos quanto nos muito pré-termos, não houve diferença significativa. Observamos aumento da oferta de líquidos, calorias e lipídios ao longo das quatro semanas em ambos os grupos, porém menos acentuada nos pré-termos extremos. Já a taxa de proteína e carboidrato recebidas foi mantida constante no período em ambos os grupos.

Analisando os escores Z de peso e os nutrientes recebidos entre recém-nascidos com e sem DBP separando pelas faixas de idade gestacional, extremos

pré-termos e muito pré-termos, encontramos uma diminuição do escore Z de peso nos recém-nascidos sem DBP, em ambos os grupos, mais evidente nos muito pré-termos. Na presença de DBP, existe uma diminuição do escore Z de peso entre a primeira e segunda semana de vida, depois há uma estabilização e novamente redução até a quarta semana de vida, em ambos os estratos de idade gestacional.

A taxa hídrica aumenta ao longo das quatro semanas nos recém-nascidos muito pré-termos, nos grupos com e sem DBP. Entretanto, nos prematuros extremos existe aumento da taxa hídrica entre a primeira e segunda semana, estabilizando a partir da terceira semana. A taxa hídrica se mantém mais baixa nos recém-nascidos com DBP, de forma significativa, na terceira e quarta semana (teste t, p-valor <0,0001, em ambas as semanas).

Em relação à taxa calórica, ocorreu aumento gradativo durante as quatro primeiras semanas de vida nos recém-nascidos muito pré-termos, tanto naqueles sem DBP quanto nos com DBP, assim como nos recém-nascidos pré-termos extremos sem DBP. No grupo de recém-nascidos pré-termos extremos com DBP, a taxa calórica aumenta entre a primeira e a segunda semana e depois estabiliza, continuando mais baixa do que no grupo sem DBP, de forma significativa, na terceira e quarta semana de vida (teste t, p-valor 0,001, em ambas as semanas).

A taxa proteica recebida pelos recém-nascidos muito pré-termos se mantém constante tanto nos recém-nascidos sem DBP quanto nos com DBP. Já nos pré-termos extremos, ocorre um aumento pequeno, constante, da proteína recebida durante as quatro primeiras semanas nos recém-nascidos sem DBP, mas no

grupo com DBP essa taxa varia muito ao longo das quatro semanas. A taxa de proteína recebida não apresentou diferença significativa em nenhuma das semanas, entre os grupos sem e com DBP, pelos estratos de idade gestacional.

Em relação aos lipídios, existe um aumento gradual durante este período, mas com menores taxas nos recém-nascidos com DBP, e isto é mais evidente nos pré-termos extremos, que na quarta semana apresentam taxas recebidas significativamente mais baixas (teste t, p-valor = 0,031). Já os carboidratos apresentam aumento da oferta ao longo das quatro semanas, sem diferença entre recém-nascidos com e sem DBP, em ambos os estratos de idade gestacional, porém os recém-nascidos pré-termos extremos receberam menores taxas de carboidrato, o que foi significativo na terceira semana de vida (teste t, p-valor= 0,011).

Na análise multivariada, observou-se que a presença de sepse e o tempo para alcançar dieta plena apresentavam influência no desenvolvimento de DBP com 36 semanas de idade gestacional corrigida (Tabela 7).

Tabela 7. Análise da influência das variáveis do nascimento, comorbidades e dieta na DBP.

Variáveis	Coeficiente B	Erro Padrão	p-valor	Intervalo de confiança
ESCZ peso	1,88	0,77	0,219	0,87 – 1,75
ESCZ comp	0,89	0,51	0,214	0,69 – 5,07
ESCZ PC	1,3	0,45	0,793	0,36 – 2,15
VMI	1,30	1,23	0,832	0,11 – 14,63
VNI	0,63	0,92	0,621	0,10 – 3,86
Sepse	33,97	1,11	0,002	3,82 – 302,10
Dieta zero	1,04	0,23	0,856	0,67 – 1,61
Dieta plena	1,21	0,86	0,025	1,02 – 1,44

ESCZ peso – escore Z do peso ao nascer; ESCZ comp – escore Z do comprimento ao nascer; ESC PC – escore Z do perímetro cefálico ao nascer; VMI – necessidade de ventilação mecânica invasiva; VNI – necessidade de ventilação não invasiva; Sepse – infecção comprovada por hemocultura positiva; Dieta zero – tempo de dieta zero; Dieta plena – tempo para alcançar dieta plena

A análise de regressão logística para avaliar a influência da taxa hídrica e dos nutrientes recebidos no desenvolvimento de DBP, considerando todos os recém-nascidos e todas as semanas avaliadas, mostrou que a taxa proteica recebida era o único nutriente que apresentava ação significativa, atuando como fator de proteção (Tabela 8).

Tabela 8. A associação das variáveis do aporte nutricional com o desenvolvimento de DBP.

Variáveis	Coeficiente B	Erro Padrão	p-valor	Intervalo de confiança
TH	1,01	0,02	0,456	0,98 – 1,05
TCAL	1,01	0,03	0,658	0,95 – 1,07
PTN	0,44	0,30	0,007	0,25 – 0,80
LIP	1,10	0,35	0,773	0,56 – 2,19
CARB	1,02	0,02	0,360	0,98 – 1,07

TH – taxa hídrica; TCAL – taxa calórica; PTN – taxa de proteínas; LIP – taxa de lipídios; CARB – taxa de carboidratos

Calculamos a razão caloria/proteína para cada um dos recém-nascidos do estudo e avaliamos a sensibilidade em prever o desenvolvimento de DBP utilizando a curva ROC. Constatamos, então, que com 28 calorias por grama de proteína recebida havia uma sensibilidade e especificidade de 60% em relação ao desenvolvimento de DBP. Estabelecemos o ponto de corte de 25 calorias por grama de proteína como sendo o limite mínimo para o aproveitamento da proteína administrada, levando em consideração a revisão de Embleton & van den Akker (2019) que relataram um mínimo de 25 a 30 calorias/grama de proteína para o aproveitamento da proteína (50). Analisando a razão caloria/proteína a cada semana entre os grupos com e sem DBP, verificamos que todos os 16 recém-nascidos com DBP receberam menos que 25 calorias por grama de proteína na primeira semana, e que o risco para desenvolver DBP aumentou de 3,5 na segunda semana para 20,3 na terceira semana, com este aporte.

A tabela 9 mostra modelo de regressão logística considerando os fatores neonatais e a razão entre caloria/proteína, indicando que os fatores que melhor predisseram a DBP foram a sepse com um risco de 11 vezes e a razão

caloria/proteína menor que 25 calorias/grama de proteína com um risco de 2,1 vezes.

Tabela 9. Modelo de regressão logística para avaliar o risco do desenvolvimento de DBP, considerando todos os recém-nascidos em todas as semanas.

Parâmetro	B	Exp(B)	Intervalo	p-valor
Intercepto	-2,45	0,086	0,03 – 0,2	0,000
Razão caloria/proteína	0,765	2,149	1,02 – 4,52	0,044
Sepse	2,4	11,05	3,1 – 39,0	0,000

O modelo com melhor ajuste considera a relação da razão caloria/proteína e a ocorrência de sepse ao longo das quatro primeiras semanas, com matriz independente. Ajustado para ventilação mecânica invasiva, ventilação mecânica não invasiva, reanimação com intubação na sala de parto, idade gestacional e peso de nascimento.

9. Discussão:

Os avanços tecnológicos e a melhoria no cuidado no período neonatal aumentou a sobrevivência de recém-nascidos em estágios iniciais do desenvolvimento pulmonar e, com isso, a incidência da DBP permanece elevada, especialmente na população de pré-termos extremos (1,51). Neste estudo, observou-se uma prevalência de DBP de 20,5% nos recém-nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional. O critério que considera DBP como a necessidade de oxigênio suplementar com 36 semanas de idade corrigida é o que tem sido amplamente utilizado e também o que foi utilizado nessa avaliação (17).

Embora os dados sejam variáveis devido, principalmente, aos diferentes critérios diagnósticos utilizados para definir a doença, esse valor encontrado em nosso estudo é semelhante ao relatado na literatura científica nos últimos anos, que descreve uma prevalência em torno de 20 a 40% de DBP nos recém-nascidos pré-termos com menos de 32 semanas de idade gestacional ao nascer (17,51–54). Além disso, a incidência da doença é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascer, podendo atingir até 40% dos recém-nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional (1,4).

Um estudo realizado em uma UTIN na Itália, com uma coorte de 338 recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1000 gramas e média de idade gestacional de $27,1 \pm 2,2$ semanas, comparou a prevalência de DBP em 26 anos dividindo a população do estudo em dois períodos de tempo (nascidos entre 1986 e 2002 e nascidos entre 2002 e 2012) (5). Este estudo considerou DBP como a necessidade de oxigenioterapia com 36 semanas de idade corrigida e

relatou um aumento da prevalência de 5,5% para 13,1% de um período para o outro. A taxa de sobrevivência dos recém-nascidos incluídos no estudo foi de 42,3% no primeiro período e 72,6% no segundo (5).

Um estudo de coorte retrospectivo envolvendo nove países incluiu 58004 recém-nascidos com idade gestacional entre 24 e 32 semanas e com peso de nascimento menor do que 1500 gramas (53). Este estudo encontrou prevalências variáveis de DBP, sendo menores em Suíça (13%), Israel (14%) e Espanha (15%) e a maior prevalência no Reino Unido (32%) (53). Outro estudo de coorte retrospectivo, realizado na Califórnia, incluiu 15779 recém-nascidos com idade gestacional entre 22 e 29 semanas e peso de nascimento entre 401 e 1500 gramas (52). Dos recém-nascidos incluídos, 1534 evoluíram para óbito antes de completar 36 semanas de idade gestacional corrigida, e dentre os que sobreviveram a prevalência de DBP encontrada foi 33,1% (52). A prevalência da DBP em nosso estudo foi semelhante à encontrada nesses grandes centros.

A administração do corticoide antenatal de forma rotineira em gestantes que iniciam o trabalho de parto prematuro entre 24 e 34 semanas de gestação, com objetivo de estimular a maturação pulmonar, diminuiu a mortalidade neonatal, a DMH e a hemorragia peri-intraventricular (28). O corticoide aumenta a quantidade de enzimas antioxidantes, modula a diferenciação de vários tecidos fetais e tem seu efeito potencializado quando associado à terapêutica de reposição de surfactante exógeno após o nascimento, dessa forma diminuindo a incidência e a gravidade da DBP (29).

Em nosso estudo, os recém-nascidos com DBP apresentaram médias de idade gestacional e peso ao nascer menores do que os pacientes sem a doença.

A prematuridade e o baixo peso ao nascer são fortes preditores de DBP e o risco de desenvolver a doença é diretamente proporcional a estes dois fatores, ou seja, quanto mais prematuro e quanto menor for o peso ao nascer, maior é a incidência da doença (6). Um estudo de coorte retrospectivo incluindo recém-nascidos que apresentaram DMH e DBP, nascidos entre 1980 e 2008 e admitidos em um hospital no Canadá mostrou que a idade gestacional e o peso ao nascer estão correlacionados com a DBP de forma que cada semana de gestação e cada 100g de peso correspondem a um risco de desenvolver DBP de 0,77 e 0,89, respectivamente (54).

Por serem mais imaturos, também houve maior ocorrência de DMH e o maior emprego de surfactante pulmonar exógeno no grupo de recém-nascidos com DBP. A terapia com surfactante exógeno promove recrutamento alveolar, estabiliza as vias aéreas terminais, reduzindo as atelectasias e facilitando a redução dos parâmetros ventilatórios. Apesar do uso do surfactante exógeno não ter reduzido a incidência da DBP, acredita-se que tenha diminuído a gravidade da doença e mortalidade (28,29).

Observamos um maior número de recém-nascidos que necessitaram de manobras de reanimação na sala de parto, assim como índices de APGAR no primeiro minuto de vida significativamente mais baixos no grupo das crianças que evoluíram com DBP. O aumento do estresse oxidativo após o nascimento predispõe a danos teciduais, sobretudo em recém-nascidos pré-termos, dando origem às enfermidades neonatais, com destaque para os danos causados ao sistema respiratório (6). Em recém-nascidos pré-termos com diagnóstico de DBP, o escore de APGAR no primeiro minuto associou-se à gravidade da doença (54).

Os recém-nascidos que evoluíram com DBP receberam mais VMI e VNI durante a internação, caracterizando a maior gravidade e o prejuízo da função pulmonar dessa população. A ventilação mecânica e a exposição prolongada ao oxigênio suplementar são fatores de grande impacto na lesão pulmonar, principalmente em pulmões imaturos (1,6,17). Um estudo de coorte de recém-nascidos pré-termos com peso de nascimento menor do que 1000g mostrou que a necessidade de suplementação alta de oxigênio combinada com intubação orotraqueal prolongada e ventilação assistida foram mais significativos para prever a DBP do que a idade gestacional e o peso ao nascer (5). O barotrauma, volutrauma e atelectrauma são os principais determinantes da lesão pulmonar induzida pela ventilação. A melhor estratégia para prevenir essa injúria pulmonar é evitar a VMI e, quando isso não for possível, optar por estratégias menos agressivas como ventilação por volume garantido, hipercapnia permissiva e ventilação de alta frequência (1,6,28).

Foi observada uma maior incidência de sepse nos recém-nascidos com DBP neste estudo. A sepse desencadeia a liberação de citocinas inflamatórias, radicais livres e estresse oxidativo promovendo lesão endotelial e interrupção do desenvolvimento pulmonar, contribuindo para o surgimento da DBP (6). Um estudo de coorte retrospectivo que incluiu recém-nascidos menores de 30 semanas e com menos de 1500 gramas comparou taxas de infecções nosocomiais e DBP entre dois períodos de tempo (2006 a 2010 e 2011 a 2013), e verificou uma correlação positiva entre infecção e DBP, havendo uma redução de 8% nas taxas de DBP atribuível à diminuição de infecção (55).

Diferentes microrganismos podem ter impactos variados no desenvolvimento da doença pulmonar, por exemplo, *Staphylococcus* coagulase negativa,

patógeno de pouca significância clínica, está associado a um aumento das taxas de DBP, por serem mais agressivos em pacientes imunocomprometidos como os recém-nascidos pré-termos (56). A sepse e a DBP são as morbidades mais prevalentes nos recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer e estão intimamente ligadas. A epidemiologia da sepse neonatal está mudando com os avanços em terapia intensiva e a melhoria da assistência obstétrica, levando ao aumento da sobrevivência dos recém-nascidos pré-termos com diminuição das taxas de sepse bacteriana por transmissão vertical. Da mesma forma, as taxas de sepse neonatal tardia também estão em redução, sendo o *Staphylococcus coagulase negativa* o patógeno mais frequente. A sepse, definida por hemocultura positiva, tem sido identificada como um fator de risco independente, e potencialmente modificável, para o surgimento de DBP (26,55).

Também foi encontrada uma maior incidência de PCA nos pacientes com DBP na população estudada, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. A PCA leva a um hiperfluxo sanguíneo pulmonar e consequente aumento da resistência pulmonar, e isso pode levar à necessidade de suporte ventilatório mais agressivo e prolongado, sendo considerado um fator de risco para o desenvolvimento de DBP (6,28). A associação entre a PCA e o desenvolvimento de DBP, entretanto, permanece controversa na literatura (17).

Embora haja evidências de que o uso de cafeína no tratamento da apneia da prematuridade leve à diminuição da incidência de DBP, como visto em um estudo clínico randomizado de grande porte, não houve diferença no uso de metilxantinas entre os grupos de recém-nascidos com e sem DBP (57,58).

Neste estudo evidenciou-se uma maior dificuldade em nutrir os recém-nascidos que evoluíram com DBP, que foram mantidos mais tempo em NPT, ficando mais tempo em dieta zero e demorando mais para atingir a dieta enteral plena. Estes achados estão de acordo com o que é relatado em estudos anteriores (27,39). Um estudo de caso controle observou que durante as primeiras quatro semanas de vida recém-nascidos com DPB receberam menor taxa calórica, menor oferta hídrica e de macronutrientes, além de terem demandado maior tempo para estabelecer dieta enteral (27).

Uma nutrição adequada é muitas vezes difícil de ser alcançada em recém-nascidos pré-termos devido aos problemas associados à prematuridade. Os recém-nascidos mais imaturos tendem a apresentar maiores dificuldades em alcançar oferta nutricional desejada. O início precoce da dieta enteral, preconizado nos protocolos nutricionais atuais por levar à mais rápida recuperação do peso de nascimento e redução do tempo de NPT, muitas vezes é postergado devido à instabilidade clínica do recém-nascido. E isto é mais frequente nos recém-nascidos que evoluem com DBP (39).

Houve diferença na comparação das variáveis do aporte nutricional nas primeiras quatro semanas de vida entre os grupos de recém-nascidos que evoluíram com e sem DBP. Os recém-nascidos sem DBP receberam aumento constante da taxa hídrica e calórica nas primeiras quatro semanas, o que não ocorreu da mesma forma nos recém-nascidos com DBP, provavelmente pela maior gravidade e maior dificuldade do manejo nutricional nesse grupo de pacientes. O aporte calórico é dificultado nos recém-nascidos pré-termos devido à instabilidade clínica que leva à restrição hídrica, desequilíbrio eletrolítico e intolerância à glicose. Para atender às necessidades nutricionais dos recém-

nascidos pré-termos é necessária uma oferta calórica inicial de 40 a 60 kcal/kg/dia que posteriormente deve alcançar 110 a 135 kcal/kg/dia (39). Recém-nascidos com DBP, que apresentam aumento da demanda calórica para suprir os gastos com o crescimento e trabalho respiratório, necessitam 20 a 40% a mais de calorias que os recém-nascidos que não desenvolveram o agravo (39,41).

Em relação à proteína, no primeiro dia de vida, logo após o nascimento o recém-nascido deve receber no mínimo 1,5 a 2,0 g/kg/dia de aminoácidos para evitar o catabolismo e promover o anabolismo e o crescimento linear. Após esse período a infusão deve chegar a uma oferta máxima de 4g/kg/dia. Em nosso estudo, não houve diferença na taxa proteica ofertada ao longo das quatro primeiras semanas de vida, ambos os grupos com e sem DBP receberam uma oferta proteica em torno de 3,0 a 3,5 g/kg/dia em todas as semanas analisadas (33–35).

A taxa de infusão de lipídios não possui papel esclarecido na causalidade da DBP. O início precoce da infusão de lipídios provém ácidos graxos essenciais, aumenta a biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis e limita a conversão de carboidratos em lipídios, reduzindo a produção de dióxido de carbono. As recomendações mais recentes sugerem iniciar infusão parenteral de lipídios de 2 a 3 g/kg/dia no primeiro dia de vida, podendo alcançar 4g/kg/dia após a segunda semana de vida (39, 59, 60). Em nosso estudo não houve diferença entre os dois grupos na primeira semana de vida em que a taxa lipídica se manteve em torno de 1,5 g/kg/dia. No entanto, na quarta semana de vida, os recém-nascidos com DBP receberam taxas de lipídios significativamente mais baixas, mais evidente nos pré-termos extremos. Isso pode ter contribuído para a

diminuição da taxa calórica recebida pelos recém-nascidos com DBP, que foi significativa a partir da terceira e quarta semana de vida.

A infusão precoce de carboidratos é de extrema importância para a prevenção da hipoglicemia e para o fornecimento do substrato energético mais facilmente utilizado pelo sistema nervoso central. A glicose intravenosa, comumente dextrose a 10%, deve ser iniciada assim que possível e sua taxa de infusão pode variar de 5,8 a 11,5 g/kg/dia. Já a oferta enteral de carboidratos pode variar de 11,6 a 13,2 g/kg/dia (36,60). No nosso estudo, a oferta de carboidratos foi maior a cada semana, porém sem diferença entre os grupos de recém-nascidos com e sem DBP.

O crescimento foi comparado entre os dois grupos de pacientes e nas quatro primeiras semanas de vida tanto os pacientes que não desenvolveram quanto os que desenvolveram DBP apresentavam escore Z médio de peso semelhantes. Na idade corrigida de termo, os pacientes com DBP apresentaram maior prejuízo deste indicador em relação aos demais. Malikiwi et al em um estudo de caso controle encontraram médias de escore Z semelhantes ao nascimento e com 28 dias de vida entre pacientes com e sem DBP. A proporção de pacientes abaixo do percentil 10 para o peso e a velocidade de crescimento com 28 dias de vida também foram semelhantes entre os dois grupos. Este estudo não avaliou o crescimento na idade corrigida de termo ou a longo prazo (27). Existem diversas causas para a restrição de crescimento pós-natal em recém-nascidos com DBP, sendo a principal delas a interrupção do aporte nutricional que ocorre logo após o parto. Além disso, pacientes com DBP possuem um gasto de energia aumentado em até 25% das necessidades

calóricas devido ao maior trabalho respiratório e ao alto gasto metabólico em repouso (39).

Recém-nascidos pré-termos possuem uma demanda média de proteínas maior do que os recém-nascidos a termo e muito maior do que adultos, em razão do papel primordial da proteína como componente estrutural celular envolvido em uma série de processos fisiológicos, incluindo imunoproteção, transporte de oxigênio e nutrientes, função enzimática e hormonal, que são críticas para o desenvolvimento do recém-nascido. Para o aproveitamento da proteína administrada para o crescimento celular, e não somente para oxidação e para geração de energia, há necessidade de se suplementar 30 a 40 calorias por grama de proteína administrada, sendo que o aporte de 25 a 30 calorias por grama de proteína já é suficiente para evitar o catabolismo (50). Esse estudo analisou a cada semana a razão caloria/proteína e verificou que todos os recém-nascidos com DBP receberam na primeira semana menos que 25 calorias por grama de proteína, e que o risco para desenvolver DBP aumentou de 3,5 na segunda semana para 20,3 na terceira semana. Considerando que neste estudo os recém-nascidos receberam taxa de proteína entre 3 a 3,5 g/kg/dia, o que é uma oferta adequada de proteínas, a taxa calórica pode ser considerada como principal causa dessa razão inadequada (50).

Um estudo de coorte incluindo recém-nascidos com idade gestacional menor do que 28 semanas, e que sobreviveram por mais de 10 dias, avaliou a associação da oferta calórica e proteica com o surgimento de DBP, retinopatia da prematuridade e com o crescimento desses recém-nascidos. Este estudo observou que a cada acréscimo de 10 kcal/kg/dia ofertado entre o quarto e o sexto dias de vida estava associado a melhora do crescimento (avaliado por

desvio-padrão) no sétimo dia de vida. Entre o sétimo e o 27º dia de vida, foi observado que a cada acréscimo de 10 kcal/kg/dia esteve associado a uma redução em 9% do risco de DBP. Essa associação foi significativa em pacientes com menos de 10 dias de VMI. Nos recém-nascidos com mais de 10 dias de VMI, a combinação de maior oferta de energia e proteína esteve associada à redução do risco de DBP (13).

10. Limitações do estudo

O ponto forte deste estudo reside no fato do aporte nutricional dos recém-nascidos ter sido registrado e analisado individualmente, em estudo prospectivo. Além disso, a oferta registrada corresponde ao aporte nutricional efetivamente recebido, e não ao prescrito. Entretanto, uma limitação deste estudo é o pequeno tamanho da amostra. Este fato não permite estratificações da população do estudo, não tendo havido poder suficiente para demonstrar significância estatística na comparação dos escores Z de peso na idade de termo.

11. Conclusões

Neste estudo, foi encontrada uma prevalência de 20,5% de DBP entre os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas na população estudada, o que está de acordo com o relatado em outros estudos. Os recém-nascidos que desenvolveram DBP apresentaram menor idade gestacional ao nascer, permaneceram mais tempo em dieta zero, receberam NPT por um período maior durante a internação hospitalar e necessitaram de mais tempo para atingirem a dieta enteral plena. As medidas de peso, comprimento e perímetro cefálico foram menores nos recém-nascidos com DBP, porém quando analisadas as medidas ajustadas para sexo e idade gestacional não houve diferença significativa.

Houve maior incidência de sepse neonatal, assim como menores índices de APGAR, que são fatores relatados como predisponentes para o desenvolvimento de DBP. Os recém-nascidos com DBP também necessitaram assistência ventilatória por mais tempo, especialmente VMI e VNI.

Em relação ao aporte nutricional nas primeiras quatro semanas de vida, houve diferença entre os grupos de recém-nascidos com e sem DBP em relação à taxa hídrica e calórica recebida na terceira e quarta semana, assim como a taxa de lipídios na quarta semana. Em relação à oferta de proteínas, praticamente não observamos modificação da taxa ofertada ao longo das quatro semanas em ambos os grupos. Também não houve diferença significativa da taxa de proteínas quando refizemos as análises dos grupos de recém-nascidos com e sem DBP separando por estratos de idade gestacional.

No final das quatro primeiras semanas de vida todos os pacientes apresentavam escore Z médio de peso semelhantes, porém na idade corrigida de termo observamos que os pacientes com DBP apresentaram maior prejuízo do crescimento. A redução de escore Z de peso foi mais acentuada nos pré-termos extremos.

A presença de sepse e o tempo para alcançar dieta plena apresentaram influência no desenvolvimento da DBP com 36 semanas de idade gestacional corrigida. Considerando os fatores neonatais e a razão caloria/proteína, um novo modelo mostrou que os fatores que melhor prediziam a DBP foram a sepse e a razão caloria/proteína menor que 25 calorias por grama de proteína. Todos os recém-nascidos do estudo com DBP receberam menos do que 25 calorias por grama de proteína na primeira semana de vida.

A DBP permanece como uma doença de alta prevalência na população de recém-nascidos pré-termos. Embora grandes avanços tenham sido observados na assistência neonatal, sobretudo na melhoria dos protocolos nutricionais, a baixa taxa de crescimento ponderal dos recém-nascidos pré-termos com DBP ainda é uma preocupação. Sabe-se que uma nutrição adequada desempenha um papel crucial no desenvolvimento pulmonar e pode modificar a evolução da doença. No entanto, um suporte nutricional adequado em recém-nascidos com DBP é dificultado pelo elevado trabalho respiratório, pela instabilidade clínica, pelas interrupções de dieta por conta de piora clínica e por intolerância alimentar.

12. Considerações Finais

O crescimento pós-natal e a composição corporal de recém-nascidos pré-termos com DBP é um tema de grande relevância na neonatologia, e pouco se tem publicado a respeito da evolução da composição corporal dessa população específica.

Este estudo nos permitiu avaliar o impacto do aporte nutricional nas primeiras semanas de vida no surgimento da DBP, e servirá como um incentivo à comunidade acadêmica para a realização de novos trabalhos. Outras avaliações acerca do aporte nutricional dos recém-nascidos pré-termos são necessárias para que se possa definir a meta calórico-proteico para evitar a DBP nessa população.

Neste estudo não foi possível avaliar a proporção de água corporal. Essa avaliação é importante para estimar a quantidade de água corporal total e a MLG, visto que as intervenções nutricionais têm como objetivo não somente aumento de peso e estatura, como também atingir uma composição corporal comparável a dos recém-nascidos a termo saudáveis. Uma ferramenta importante para monitorar a qualidade do ganho ponderal e para um melhor entendimento do crescimento extrauterino dos recém-nascidos pré-termos é a avaliação da composição corporal. Também não foi realizado o estudo do gasto metabólico das crianças com DBP, o que seria importante para a análise do crescimento e das modificações da composição corporal, embora não tenha sido objetivo deste estudo.

O interesse em estudar a DBP é relevante visto que é reconhecida como uma das principais causas de doença respiratória crônica na infância, sendo

responsável por alto número de hospitalizações, aumento de morbidades e mortalidade na infância, alterações do crescimento e desenvolvimento e, com isso, gerando alto custo social e assistencial.

13. Referências Bibliográficas

1. Davidson L, Berkelhamer S, Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med* 2017;6(1):4. doi: 10.3390/jcm6010004
2. Hilgendorff A, Reiss I, Ehrhardt H, Eickelberg O, Alvira CM. Chronic Lung Disease in the Preterm Infant. Lessons Learned from Animal Models. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;50(2):233–45.
3. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med* 1967;276(7):357–68.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126(3):443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959
5. Latini G, De Felice C, Giannuzzi R, Del Vecchio A. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2013;89 Suppl 1:S69-73. doi
6. Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med* 2017;132:170–7. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.014
7. Taglauer E, Abman SH, Keller RL. Recent advances in antenatal factors predisposing to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2018;42(7):413–24. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.09.002>

8. Jobe AH. The New Bronchopulmonary Dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(2):167–72.
9. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 2011;11(1):7.
10. Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, Piemontese P, Amato O, Orsi A, et al. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr* 2014;14(1):235.
11. Poindexter BB, Martin CR. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia - *Clinics in Perinatology* 2015;42(4):797-806. doi: doi.org/10.1016/j.clp.2015.08.007.
12. Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2015;104(3):259–63.
13. Klevebro S, Westin V, Stoltz Sjöström E, Norman M, Domellöf M, Edstedt Bonamy A-K, et al. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2019;38(3):1289–95.
14. Euser AM, de Wit CC, Finken MJJ, Rijken M, Wit JM. Growth of Preterm Born Children. *Horm Res Paediatr* 2008;70(6):319–28.

15. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM. The GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10Suppl 1:S2. doi: 10.1186/1471-2393-10-s1-s2.
16. Zhang L, Tang L, Wei J, Lao L, Gu W, Hu Q, et al. Extrauterine growth restriction on pulmonary vascular endothelial dysfunction in adult male rats: the role of epigenetic mechanisms. *J Hypertens* 2014;32(11):2188–98.
17. Bancalari E, Claure N, Jobe AH, Laughon MM. Chapter 6 - Definitions and Diagnostic Criteria of Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical and Research Implications. In: Bancalari E, organizador. *The Newborn Lung (Third Edition)* [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only! 2019;6(1):115–29.
18. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95(5):819–23.
19. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82(4):527–32.
20. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117(6):1901–6.
21. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the National Institute of Health. *Pediatrics* 2008;122(3):479–85.
22. Higuchi M, Hirano H, Gotoh K, et al. The relation between amniotic fluid surfactant concentration in preterm labour and histological evidence of

chorioamnionitis. Arch Gynecol Obstet 1992;251(1):35-44. doi: 10.1007/bf02718276.

23. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996;97(2):210–5.

24. Kramer BW, Kramer S, Ikegami M, Jobe AH. Injury, inflammation, and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002;283(2):L452-459.

25. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. Semin Neonatol SN 2003;8(1):9–17.

26. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics 2010;125(4):e736–40. doi: 10.1542/peds.2009-2017.

27. Malikiwi AI, Lee Y-M, Davies-Tuck M, Wong FY. Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28 weeks gestation. Early Hum Dev 2019;131:29–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.02.005>.

28. Laughon MM, Brian Smith P, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14(6):374–82. doi: 10.1016/j.siny.2009.08.002

29. Berger TM, Bachmann II, Adams M, Schubiger G. Impact of Improved Survival of Very Low-Birth-Weight Infants on Incidence and Severity of Bronchopulmonary Dysplasia. Neonatology. 2004;86(2):124–30. doi: 10.1159/000078953

30. Uauy R, Koletzko B. Defining the Nutritional Needs of Preterm Infants. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R, organizadores. World Review of Nutrition and Dietetics 2014; 4–10.

31. Mataloun MMGB, Leone CR, Mascaretti RS, Dohnikoff M, Rebello CM. Effect of postnatal malnutrition on hyperoxia-induced newborn lung development. Braz J Med Biol Res 2009;42(7):606–13.

32. Dani C, Poggi C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25(sup3):37–40.

33. Kumar RK, Singhal A, Vaidya U, Banerjee S, Anwar F, Rao S. Optimizing Nutrition in Preterm Low Birth Weight Infants—Consensus Summary. Front Nutr 2017;4(20). doi:10.3389/fnut.2017.00020.

34. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. Pediatrics 2009;123(5):1337–43.

35. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. J Pediatr 2003;142(5):463–8.

36. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, et al. Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52(6):662–9.

37. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Group for the PNGW. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of

Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:S1.

38. Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, Jochum F, Koletzko B, Krawinkel M, et al. Neonatology/Paediatrics – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13, 2009.

39. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30(4):200–8. doi: 10.1053/j.semperi.2006.05.007.

40. Souza FIS de, Teske M, Sarni ROS. Nutrição parenteral no recém-nascido pré-termo: proposta de protocolo prático. *Rev Paul Pediatr* 2008;26(3):278–89.

41. Lai NM, Rajadurai SV, Tan K. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. Cochrane Neonatal Group, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3. doi: 10.1002/14651858.CD005093.pub2.

42. Bauer K, Laurenz M, Ketteler J, Versmold H. Longitudinal study of energy expenditure in preterm neonates <30 weeks' gestation during the first three postnatal weeks. *J Pediatr* 2003;142(4):390–6.

43. Soares FVM, Moreira MEL, Abranches AD, Ramos JRM, Junior G, S SC. Indirect calorimetry: a tool to adjust energy expenditure in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2007;83(6):567–70.

44. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Kleinman RE. Pediatric nutrition handbook. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2004.
45. Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31(6):1235–9.
46. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2153–8.
47. Martins AS, Barbosa BMMD, Gomes SCS, Lima PAT, Milanesi BG, Moreira MEL. Growth and body composition in preterm newborns with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *J Perinat Med* 2018; 46 (8). doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0005>.
48. Zin OA, Soares FVM, Abranches AD de, Costa ACC da, Villela LD, Moreira MEL, et al. Análise das diferenças entre a dieta prescrita e a dieta administrada aos recém-nascidos pré-termo usando um instrumento eletrônico. *Rev Paul Pediatr* 2019;37(4):472–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2019;37;4;00008>
49. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
50. Embleton ND, Akker CHP. Protein intakes to optimize outcomes for preterm infants. *Semin Perinatol* 2019;43(7):151-154. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.002>.

51. Guaman MC, Gien J, Baker CD, Zhang H, Austin ED, Collaco JM. Point Prevalence, Clinical Characteristics, and Treatment Variation for Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol* 2015;32(10):960–7. doi: 10.1055/s-0035-1547326.

52. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital Variation and Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in a Population-Based Cohort. *JAMA Pediatr* 2015;169(2):e143676. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3676.

53. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr* 2016;177:144-152.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.083.

54. Zysman-Colman Z, Tremblay GM, Bandiali S, Landry JS. Bronchopulmonary dysplasia – trends over three decades. *Paediatr Child Health* 2013;18(2):86–90.

55. Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB, et al. The Relationship of Nosocomial Infection Reduction to Changes in Neonatal Intensive Care Unit Rates of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 2017;180:105-109.e1. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.030>.

56. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis, and Chronic Lung Disease: A 13-Year Hospital Cohort Study. *Pediatrics* 2009;123(5):1314–9. doi: 10.1542/peds.2008-0656.

57. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al. Trends in Caffeine Use and Association between Clinical Outcomes and

Timing of Therapy in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2014;164(5):992-998.e3.

58. Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, et al. Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(16):1698–702.

59. Lapillonne A, Mis NF, Goulet O, Akker CHP van den, Wu J et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clinical Nutrition* 2018;37(6):2324–2336.

60. Brennan A-M, Murphy BP, Kiely ME. Optimising preterm nutrition: present and future. *Proc Nutr Soc* 2016;75(2):154–61. doi: 10.1017/S0029665116000136

Apêndices

Apêndice 1: Ficha de Coleta



Projeto: Análise do Crescimento e Composição Corporal em recém-nascidos pré-termos com Displasia Broncopulmonar

FICHA DE COLETA DE INFORMAÇÕES

Ficha Nº: _____ Responsável pela coleta: _____

Prontuário na Unidade: _____

Procedência: () IFF () HUPE () HMFM () HFB

Dados Socioeconômicos e Familiares:

Idade paterna: _____ anos Escolaridade do pai: _____ anos

Idade materna: _____ anos Escolaridade materna: _____ anos

Trabalha fora: () Sim () Não

Fumante: () Sim () Não

Renda Familiar: R\$ _____

Presença do pai / padrasto: () Sim () Não

O pai/padrasto convive com a criança: () Sim () Não

Dados Obstétricos:

Pré-natal: () Sim () Não Nº de consultas: _____

Gestações: _____ Partos: _____

Hipertensão arterial: () Sim () Não

Diabetes: () Sim () Não

Abortos: _____

Gestação prematura anterior: () Sim () Não

Natimorto anterior: () Sim () Não

Neomorto anterior: () Sim () Não

Gestações gemelares anteriores: () Sim () Não

Gemelaridade na gestação atual: () Sim () Não

Corticóide antenatal: () Sim () Não Doses: _____

Tipo de Parto: () Vaginal () Cesáreo () Fórceps

Dados da Criança:

Data de nasc.: ____/____/____

Peso de nasc.: _____ g (Z escore: ____) Compr.: _____ cm (Z escore: ____)

PC: _____ cm (Z escore: ____)

Sexo: () Masculino () Feminino

Idade Gestacional: DUM _____ USG _____ Ballard: _____

Apgar: 1º minuto _____ 5º minuto _____

Manobras de Reanimação: () Não () Sim

Se sim: O₂ inalatório: () Sim () Não

VPP: () Sim () Não IOT: () Sim () Não

MCE: () Sim () Não Drogas: () Sim () Não

Membrana Hialina: () Sim () Não

Surfactante: () Sim () Não Doses: _____ Idade da 1ª dose: _____ horas

PCA: () Não () Sim : () Farmacológico () Cirúrgico

() Conservador

Assistência Ventilatória: () Não () Sim

() VM por _____ horas () CPAP nasal por _____ horas

() Hood por ____ horas () Cateter nasal por ____ horas

Tempo de uso de O₂: ____ dias

FiO₂ máxima: ____ FiO₂ com 36 semanas: ____

DBP: () Sim () Não

Sepse comprovada: () Sim () Não

Hipertensão Pulmonar: () Sim () Não

Óxido Nítrico: () Não () Sim: tempo de uso: ____ dias

Pneumotórax: () Sim () Não

Terapia para DBP:

Diurético: () Não () Sim : Qual (is)? _____; tempo de uso: ____ dias

Corticóide sistêmico: () Não () Sim : Qual? _____; tempo de uso: ____ dias

Corticóide inalatório: () Não () Sim : Qual? _____; tempo de uso: ____ dias

Broncodilatador: () Não () Sim : Qual? _____; tempo de uso: ____ dias

Uso de xantinas: () Sim () Não

() Aminofilina por ____ dias () Cafeína por ____ dias

Tempo de dieta zero: ____ dias

Tempo de nutrição parenteral: ____ dias

Início da dieta enteral: ____ dias Dieta plena com: ____ dias de vida

Peso mínimo: _____ g (____ dias de vida)

Recuperação do peso de nascimento: ____ dias de vida

Alta Hospitalar:

Data da alta: ____ / ____ / ____ Peso: _____ g (Z escore: ____)

Compr.: _____ cm (Z escore: _____) PC: _____ cm (Z escore: _____)

Alimentação: () SME () SM + Fórmula () Fórmula () Fórmula especial

Medicação específica para DBP: () Não () Sim : Diurético: ()

Corticóide inalatório: () Broncodilatador: ()

Exame de acompanhamento 1:

Número do exame: _____

Data do exame: ____/____/____ Idade: _____ IG corrigida: _____

Peso: _____ g (Z escore: _____)

Compr.: _____ cm (Z escore: _____)

PC: _____ cm (Z escore: _____)

Alimentação: () SME () SM + Fórmula () Fórmula () Fórmula especial

Terapia para DBP:

Diurético: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide inalatório: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide sistêmico: () Não () Sim : Qual? _____

Broncodilatador: () Não () Sim : Qual? _____

Exame de acompanhamento 2:

Número do exame: _____

Data do exame: ____/____/____ Idade: _____ IG corrigida: _____

Peso: _____ g (Z escore: _____)

Compr.: _____ cm (Z escore: _____)

PC: _____ cm (Z escore: _____)

Alimentação: () SME () SM + Fórmula () Fórmula
() Fórmula especial

Terapia para DBP:

Diurético: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide inalatório: () Não () Sim : Qual? _____

Corticóide sistêmico: () Não () Sim : Qual? _____

Broncodilatador: () Não () Sim : Qual? _____

Antropometria e Composição Corporal:

	1º exame	2º exame	Observações
Data			
Dias de vida			
IG corrigida			
Peso			
Comprimento			
PC			
% gordura			
% massa livre de gordura			
Z escore P/I			

Apêndice 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



IFF

INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: **Análise do crescimento, gasto metabólico e composição corporal em recém-nascidos pré-termos com displasia broncopulmonar**

Pesquisadores responsáveis: Maria Dalva Barbosa Baker Méio, Amanda da Silva Martins, Paola Azara Lima, Brunna Graziotti Milanesi, Saint Clair Gomes Junior, Maria Elisabeth Lopes Moreira

Instituição responsável pela pesquisa: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF / Fiocruz)

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo - Rio de Janeiro / RJ – CEP: 22250 - 020

Telefone: 2554-1730/fax: 2552-8491 Email: cepiff@iff.fiocruz.br

Instituições colaboradoras: Hospital Maternidade Fernando Magalhães, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Hospital Federal de Bonsucesso

Contato dos pesquisadores: Neonatologia – Telefone 2554-1922/2554-1820/2554-1819; Pesquisa Clínica: 2554-1917/2554-1911

Nome da criança: _____

Prontuário: _____ Nome do Responsável: _____

Estamos convidando o (a) seu (sua) filho (a) a participar do projeto de pesquisa
“Análise do crescimento e composição corporal em recém-nascidos pretermos com

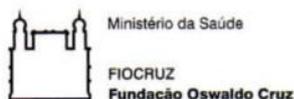
TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO/REGISTRO
Válido até: 31/12/18
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone: 2554-1730 / 2552-8491 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



displasia broncopulmonar", que será desenvolvido no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF / Fiocruz, com a finalidade de estudar o crescimento através de medidas do corpo, da avaliação do gasto de energia corporal, ou seja, o que o bebê gasta para poder crescer, e a composição corporal, ou seja, medir a quantidade de gordura e músculos no corpo da criança, assim como a quantidade de água do seu corpo, através de exames especializados.

As crianças que nascem antes do tempo (prematuros), principalmente as que nascem com menos de 32 semanas de idade gestacional e/ou com peso abaixo de 1500 gramas, podem ter maior possibilidade de prejuízo no seu crescimento e estado nutricional, o que pode ser agravado naquelas que tiverem evoluído com uma condição clínica conhecida como Displasia Broncopulmonar. Esta é uma doença que acomete bebês prematuros que precisaram de suporte respiratório com ventilação e tratamento com oxigênio. Quanto menor o bebê maior a possibilidade de que esta doença ocorra. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o crescimento e a composição corporal dos recém-nascidos prematuros que tiveram doença pulmonar (displasia broncopulmonar) e comparar com outros recém-nascidos prematuros que não tiveram a doença com o objetivo de entender melhor como esta doença afeta estes bebês e como poderemos ajudá-los no futuro.

A avaliação do crescimento e da composição corporal será importante para o seu bebê e para os demais prematuros, mesmo aqueles que não tenham desenvolvido a doença Displasia broncopulmonar, pois todos se beneficiarão com o planejamento de novas condutas e melhores cuidados durante o acompanhamento na infância. Os exames necessários para esta pesquisa serão realizados no IFF durante a internação na UTI Neonatal e com 1, 3 e 5 meses de idade corrigida. Idade corrigida é a idade da criança

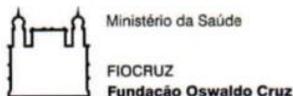
TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PRORROGADA
Válido até 31/03/18
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone 2552-3431 / 2554-1700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



considerando o tempo que faltou para que ela nascesse no tempo considerado adequado (o que nós chamamos de “a termo”).

Na avaliação da composição corporal no IFF iremos avaliar como seu bebê cresceu e a distribuição de gordura e músculos no corpo dele. Estas avaliações serão realizadas na idade do termo, e com 1, 3 e 5 meses de idade corrigida, usando um equipamento que nós chamamos de PeaPOD® que se assemelha a uma incubadora por onde passa uma corrente de ar aquecido, que possibilita a obtenção das medidas necessárias. O exame será realizado com o seu bebê calmo e alimentado. Não há necessidade de utilização de medicações para o seu bebê dormir e nem de deixar de alimentá-lo. Também não há necessidade de retirar as roupinhas que ele estiver vestido. Você poderá acompanhar todo o procedimento, que dura em média de 20 a 30 minutos. No momento do exame seu bebê será pesado e medido.

Será também realizado um exame para avaliar se o bebê está gastando muita energia que possa influenciar o seu crescimento, ou seja, seu ganho de peso. Este exame será realizado no IFF, apenas nas crianças nascidas no IFF que desenvolverem a doença DBP. As avaliações serão realizadas na época do diagnóstico da DBP, com 36 semanas de idade corrigida, dois dias após o bebê não estar mais em uso de oxigênio por não haver mais necessidade, e na idade do termo. O método que usaremos para medir o gasto de energia chama-se calorimetria indireta e consiste em colocar ao redor da cabeça do bebê um capacete (campânula) para medir os gases que ele respira. Este exame é feito cerca de uma hora após a alimentação do bebê, com o bebê calmo e vestido. Não há necessidade de nenhuma medicação para fazê-lo dormir. O exame só será feito nos bebês que estiverem se alimentando pela boca.

A quantidade de água do corpo do seu bebê será medida por um exame chamado bioimpedância elétrica, que será realizado quando seu bebê completar 7, 14, 21 e 28 dias de vida. Este exame não causa nenhum risco para o seu bebê, nem desconforto. Durante o

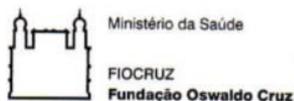
TCLÉ versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PRORROGADA
Válido até: 31/07/2017
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone: 2557-1111 / 2557-1700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



exame, que será realizado na incubadora ou no berço do bebê, o bebê estará vestido e confortável. Serão colados eletrodos – pequenos dispositivos – no braço e pé direito do bebê, para passar uma corrente elétrica muito suave, que será medida. Através dessa medida, será calculada a quantidade de água que existe no corpo do seu bebê.

Algumas informações sobre o seu bebê e sobre sua gestação serão obtidas nos prontuários, que é o registro diário do que ocorre com seu bebê durante a internação no hospital.

O seu bebê irá fazer alguns exames após a receber alta do hospital. Para isto estaremos fornecendo um vale transporte para vir ao hospital para o exame. Não haverá nenhum custo financeiro para os responsáveis pela criança.

Os riscos de participação deste projeto são da quebra de sigilo e confidencialidade, uma vez que estaremos manipulando os dados de prontuários do seu bebê. Para minimização destes riscos, nós iremos tomar todos os cuidados como, por exemplo, não identificar seu bebê em momento algum pelo nome, somente por um código de uso exclusivo dos pesquisadores. O banco de dados da pesquisa será de uso exclusivo dos pesquisadores e todos os resultados originados desta pesquisa serão apresentados em forma de gráficos ou tabelas de modo que seja impossível a identificação.

Os exames que nós iremos realizar (PeaPOD e Calorimetria) são de baixo risco e não invasivos. Seu bebê pode ficar inquieto e irritado durante a realização destes exames. Para minimização deste risco, seu bebê só poderá realizar o exame calmo e alimentado. Como dito, você poderá acompanhar todo o procedimento e poderá acalmá-lo sempre que necessário. Caso ocorra algum problema durante os procedimentos, bebê será prontamente atendido pela equipe médica e o exame será descontinuado, sem nenhum prejuízo para o atendimento da criança, e nenhuma despesa para a família do bebê.

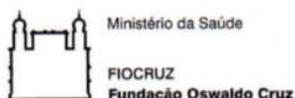
TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PRORROGADA
Válido até: 31/05/2018
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone 2552-3491 / 2554-1700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



Informamos que a sua participação e a do seu bebê nesta pesquisa é voluntária e que o responsável pelo bebê poderá recusar a participação em qualquer momento do estudo, sem prejuízo no tratamento ou acompanhamento no hospital.

A participação não implicará em custos adicionais, nem qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. Fica garantido o direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da participação nesta pesquisa.

Os responsáveis pelo bebê serão informados dos resultados dos exames. Entretanto, em relação à pesquisa, os resultados dos exames são confidenciais e as identidades dos participantes desta pesquisa não serão reveladas. Os participantes serão identificados com um número no início da pesquisa, de conhecimento apenas pelos pesquisadores. As conclusões desse estudo serão divulgadas e utilizadas para fins científicos exclusivamente, a serem publicadas em congressos e revistas científicas.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa em qualquer fase do estudo. Todas as informações colhidas serão cuidadosamente guardadas, garantindo sigilo e privacidade.

Este documento foi elaborado em duas vias. O responsável do bebê receberá a via original deste documento assinado e com todas as páginas rubricadas, tanto pela pesquisadora quanto pelo responsável do bebê.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira é um comitê de avaliação ética dos projetos de pesquisa que estejam em curso na instituição. O CEP

TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PROLONGADA
Válido até: 31/12/18
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone 2550-1111 / 11700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ



funciona de segunda à sexta-feira, no horário das 08 às 17 h, e se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e mail: cepiff@iff.fiocruz.br; telefone: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Na qualidade de responsável legal, eu, _____,
como _____ (grau de parentesco) autorizo voluntariamente a participação
do (a) meu (minha) filho (a) nesta pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura: _____

Data: _____ Telefone de contato: _____

Assentimento (no caso dos pais serem menores de idade):

Testemunha

Nome: _____

Documento: _____

Endereço / Telefone: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome: _____

Assinatura: _____

TCLE versão dez
/2017

Rubrica do participante

Rubrica do pesquisador

APROVAÇÃO PROLEGADA
Válido até: ____/____/____
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone 2552-8491 / 2554-1700 R.1730

me
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Anexos

Anexo 1: Parecer do Comitê de ética em pesquisa

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise do Crescimento, Gasto Metabólico e Composição Corporal em recém-nascidos pretermos com Displasia Broncopulmonar

Pesquisador: Maria Dalva Barbosa Baker Mêio

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50243615.0.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.351.474

Apresentação do Projeto:

Será realizado um estudo de coorte, no qual serão admitidos como casos no estudo recém-nascidos com idade gestacional inferior a 32 semanas e/ou com peso de nascimento menor que 1500 gramas que desenvolverem DBP provenientes das Unidades de Terapia Intensiva Neonatais de 3 hospitais. A avaliação do aporte nutricional no período de internação será feita a partir do registro da ingestão alimentar, com cálculo das quantidades de proteínas, lipídios, carboidratos e calorias efetivamente recebidas diariamente nas primeiras quatro semanas de vida e da média diária recebida até a alta hospitalar. Para avaliar o gasto metabólico será utilizada a calorimetria indireta, realizada após a alta hospitalar. Será realizada avaliação antropométrica ao nascimento, na alta hospitalar e com um, três e cinco meses de idade corrigida. A composição corporal será avaliada através da pletismografia por deslocamento de fluxo de ar (PEA POD Infant Body Composition System, Life Measurement, Inc., Concord, CA). Esta avaliação será realizada com após a alta hospitalar e com um, três e cinco meses de idade corrigida. Todos os casos terão registrados a terapia medicamentosa específica para a DBP recebida. Serão registradas informações gestacionais, perinatais, sociais e familiares.

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 1.351.474

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a composição corporal, o gasto metabólico e o crescimento pondero-estatural de recém-nascidos que desenvolveram Displasia Broncopulmonar ao receberem alta hospitalar e com um, três e cinco meses de idade corrigida.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a composição corporal dos recém-nascidos com e sem Displasia Broncopulmonar logo após a alta hospitalar e com um, três e cinco meses de idade corrigida. 2. Avaliar o gasto metabólico dos recém-nascidos com e sem Displasia Broncopulmonar logo após a alta hospitalar. 3. Avaliar o crescimento dos recém-nascidos com e sem Displasia Broncopulmonar através de medidas antropométricas (peso, comprimento e perímetro cefálico) ao nascimento, no momento da alta hospitalar e com um, três e cinco meses de idade corrigida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são os inerentes aos exames, que não estão descritos no documento do pesquisador

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Rever o TCLE e descrever os riscos no projeto e no TCLE

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Na página 6 de material e métodos a autora diz que será feita a avaliação do aporte nutricional nas primeiras 4 semanas de internação na UTI. Como estas informações serão coletadas? pelo pesquisador? por informações presentes nos prontuários? E quando estas informações não estiverem presentes, qual o procedimento adotado? No TCLE não fala que serão coletadas informações sobre a permanência na UTI.

- Sugere-se utilizar faixas de renda (IBGE) e opção pela não resposta a esta pergunta

- Na pág 4, a pesquisadora informa (na seção objetivos) que a avaliação da composição corporal ocorrerá LOGO APÓS A ALTA; na pág 7, está escrito que será realizada no PRIMEIRO RETORNO AO IFF (RN que não nasceram no IFF não é retorno), e no ultimo paragrafo da pag 7 diz que será NA ALTA. Verificar esta não concordância de afirmativas e esclarecer ao CEP.

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 1.351.474

- Sugere-se que na análise de dados seja considerado a persistência de canal arterial
- No TCLE da unidade externa ao IFF rever a palavra Retorno, pois nestes casos não será retorno.
- Descrever os riscos dos exames no TCLE. A pesquisadora diz que os riscos são baixos (mesmo riscos mínimos devem ser descritos)
- Rever a forma de escrita do TCLE para melhor entendimento. O texto deverá ser de fácil compreensão para o participante (sujeito) que está sendo convidado.
- falta o contato dos pesquisadores no TCLE (consta somente o contato do CEP)

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_601844.pdf	20/10/2015 14:19:01		Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	20/10/2015 14:04:31	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEHFB.docx	20/10/2015 14:03:58	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHUPE.pdf	20/10/2015 11:30:04	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHFernandoMagalhaes.pdf	19/10/2015 16:35:34	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHFB.pdf	19/10/2015 16:35:03	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	05/10/2015 16:25:44	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e	AutorizacaoNeonatalogialFF.pdf	05/10/2015 16:17:57	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 1.351.474

Infraestrutura	AutorizacaoNeonatalogialFF.pdf	05/10/2015 16:17:57	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoHBonsucesso.pdf	05/10/2015 16:11:10	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoHUPE.pdf	03/10/2015 12:24:47	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoFernandoMagalhaes.pdf	03/10/2015 12:24:27	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDBP.docx	03/10/2015 12:15:34	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	FolhaderostoDBP.pdf	01/10/2015 16:17:22	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEDBP.docx	01/10/2015 16:14:26	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 04 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Juan Clinton Llerena Junior
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

Anexo 2: Parecer do Comitê de ética em pesquisa - Emenda

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise do Crescimento, Gasto Metabólico e Composição Corporal em recém-nascidos pretermos com Displasia Broncopulmonar

Pesquisador: Maria Dalva Barbosa Baker Méio

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 50243615.0.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.667.629

Apresentação do Projeto:

Emenda.

Objetivo da Pesquisa:

As informações referentes aos "Objetivos" da emenda, foram obtidas do arquivo Informações Básicas do Proeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1459501_E5.pdf. "Em função de não ter conseguido o número suficiente de sujeitos de pesquisa para poder concluir as análises previstas solicito prorrogação do prazo de execução."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A emenda não altera riscos e benefícios descritos no projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita prorrogação do prazo da pesquisa inicialmente prevista para julho de 2019, passa a fevereiro de 2022.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O objetivo da emenda não requer a submissão de novos documentos.

Recomendações:

O (A) pesquisador(a) deve observar os prazos e frequências estabelecidos pela resolução 466/12 e

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 3.667.629

NOB 001/13 para o envio de relatórios de modo a manter o CEP informado sobre o andamento da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1459501_E5.pdf	25/10/2019 12:29:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEDBP_versao_Dezembro_2017.docx	20/12/2017 10:29:49	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Outros	RespostaCEP.docx	07/12/2015 18:40:03	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDBPrevisto.docx	07/12/2015 18:28:37	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Outros	RespostaaoCEP.docx	06/12/2015 20:33:39	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	20/10/2015 14:04:31	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHUPE.pdf	20/10/2015 11:30:04	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHFernandoMagalhes.pdf	19/10/2015 16:35:34	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAnuenciaHFB.pdf	19/10/2015 16:35:03	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	05/10/2015 16:25:44	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoNeonatalogialFF.pdf	05/10/2015 16:17:57	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoHBonsucesso.pdf	05/10/2015 16:11:10	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e	TermoHUPE.pdf	03/10/2015 12:24:47	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 3.657.629

Infraestrutura	TermoHUPE.pdf	03/10/2015 12:24:47	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoFernandoMagalhaes.pdf	03/10/2015 12:24:27	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	FolhaderostoDBP.pdf	01/10/2015 16:17:22	Maria Dalva Barbosa Baker Méio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Outubro de 2019

Assinado por:

**Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador(a))**

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br