

Antonio Rugolo Junior

*Níveis plasmáticos de vitamina A
em recém-nascidos de pré-termo de muito baixo
peso e relação com a Displasia Broncopulmonar*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Pediatria para obtenção do Título de Doutor.

Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Estadual Paulista
2001

Antonio Rugolo Junior

*Níveis plasmáticos de vitamina A
em recém-nascidos de pré-termo de muito baixo
peso e relação com a Displasia Broncopulmonar*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Pediatria para obtenção do Título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Cleide Enoir Petean Trindade

Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Estadual Paulista
2001

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ELZA NUMATA

Rugolo Junior, Antonio

Níveis plasmáticos de vitamina A em recém-nascidos prematuros de muito baixo-peso e relação com a Displasia Broncopulmonar / Antonio Rugolo Junior. – 2001.

Tese (doutoramento) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2001.

Orientadora: Cleide Enoir Petean Trindade

1. Recém-nascidos – Peso baixo

CDD 618.9201

Palavras-chave: Recém-nascido de pré-termo, Vitamina A, Retinol, Displasia Broncopulmonar

Aos meus pais,

Cecília e Antonio,

por minha formação ética, moral, humana
e ao incentivo profissional que propiciou
mais esta etapa de minha vida.

À Ligia,

exemplo de profissionalismo e competência,
pelo incentivo e auxílio em todos os momentos
o que tornou possível a realização deste trabalho.

Ao meu filho Julio,

pelo prazer de constantes momentos
de amor, carinho e felicidade que
me tornam forte durante as
dificuldades.

À Profa. Dra. Cleide Enoir Petean Trindade

não só pela valiosa orientação neste trabalho, mas pela valiosa participação na minha formação profissional desde o início de minha carreira.

AGRADECIMENTOS

À *Maria Regina Bentlin* pela dedicação intensa, não só coletando e processando o material biológico, no acompanhamento dos pacientes e até no levantamento de dados.

À *Graziela Bossolan*, pela ajuda na coleta, processamento do material biológico e no laboratório experimental para dosagem das amostras.

Ao *Prof. Dr. Antero Frederico de Miranda*, que muito contribuiu na padronização do método de dosagem.

À *Neusa Maria Ferreira*, que proporcionou a realização deste trabalho padronizando a técnica e processando as dosagens com o maior rigor que lhe é característico.

À *Sáskia Maria W. Fekete*, que contribuiu nas sonografias de fontanela.

Aos *colegas, docentes e médicos da Disciplina de Neonatologia da Faculdade de Medicina – UNESP*, pelo apoio durante a realização deste trabalho.

À *Equipe de Enfermagem da Seção de Neonatologia do HC-UNESP*, pela ajuda nas coletas do material biológico e dedicação aos cuidados dos recém-nascidos.

Aos *Residentes da Disciplina de Neonatologia e do Departamento de Pediatria da FMB-UNESP*, que de alguma forma ajudaram na realização deste trabalho.

Aos *Docente e Médicos, membros do Departamento de Pediatria da FMB-UNESP*, pelo apoio a minha formação profissional.

Aos servidores do Departamento de Pediatria da FMB-UNESP, *Maria do Carmo da Silva Oliveira, Adriana de Fátima Bazzo Tavares, Paulo César Lopes e da Divisão Médica Auxiliar, Margareth Lino Baptista, Ana Cristina Valença Nogueira, Érika Fabíola Ribeiro de Souza*, pela colaboração e em especial ao *Fabiano Luis Michelin*, que está sempre pronto para nos ajudar.

Às *Mães e seus recém-nascidos*, cuja participação tornaram possível este trabalho.

Aos *Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani e Prof. Dr. Flávio Ferrari Aragon* do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, pela realização da análise estatística.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, *Vera Lúcia Aparecida Mengue, Regina Célia Spadin, Nathanael Pinheiro Salles, Lílian Cristina Nadal B. Nunes e Adnice Ruiz Pedro Leme*, pelo apoio e simpatia.

À *Enilze de Souza Nogueira Volpato e Elza Numata*, pela ajuda profissional e simpatia pessoal.

À *Silvia Zamunaro*, não apenas pelo excelente trabalho de editoração e por sua competência profissional, mas também por sua extrema dedicação e disponibilidade, fundamentais na reta final deste trabalho.

À *Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP e seu Hospital das Clínicas*, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos *amigos da Instituição ou fora dela* que comigo torceram para a conclusão deste trabalho.

ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	=	adequado para a idade gestacional
BSA	=	boletim de Silverman-Andersen
BPD	=	<i>bronchopulmonary dysplasia</i>
cal	=	calorias
cm	=	centímetros
CPAP	=	pressão positiva contínua em vias aéreas
CRBP	=	proteína celular específica ligadora de retinol
DBP	=	displasia broncopulmonar
dl	=	decilitro
DNA	=	ácido desoxiribonucleico
DPC	=	doença pulmonar crônica
<i>et al.</i>	=	<i>et alii</i>
FMB	=	Faculdade de Medicina de Botucatu
g	=	grama
G	=	gravidades
GIG	=	grande para a idade gestacional
HC	=	Hospital das Clínicas
HPIV	=	hemorragia peri-intraventricular
HPLC	=	cromatografia líquida de alta resolução
I	=	ingesta acumulada de Vitamina A (UI/kg/dia)
I ₃	=	ingesta acumulada de Vitamina A (UI/kg/dia) do 1º ao 3º dias de vida
I ₇	=	ingesta acumulada de Vitamina A (UI/kg/dia) do 4º ao 7º dias de vida
I ₁₄	=	ingesta acumulada de Vitamina A (UI/kg/dia) do 8º ao 14º dias de vida
I ₂₈	=	ingesta acumulada de Vitamina A (UI/kg/dia) do 15º ao 28º dias de vida
IC	=	índice de confiança
IG	=	idade gestacional

kg	=	quilograma
l	=	litro
µg	=	micrograma
µm	=	micrômetro
µl	=	microlitro
µmol	=	micromol
mg	=	miligrama
mm	=	milímetro
M _M	=	mães logo após o parto;
M _C	=	cordão umbilical;
M ₃	=	RN no 3º dia de vida;
M ₁₄	=	RN no 14º dia de vida;
M ₂₈	=	RN no 28º dia de vida.
Max	=	valor máximo
MBP	=	muito baixo peso
Md	=	mediana
mg	=	miligrama
min	=	minuto
Min	=	valor mínimo
MJ	=	milijaule
ml	=	mililitros
n	=	número amostral
nm	=	nanômetro
NICHD	=	Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano
O ₂	=	oxigênio
p	=	“valor de p”, nível de significância
P _N	=	peso ao nascimento
P ₃	=	peso do RN no 3º dia de vida
P ₇	=	peso do RN no 7º dia de vida
P ₁₄	=	peso do RN no 14º dia de vida
P ₂₈	=	peso do RN no 28º dia de vida

PCA	=	Persistência do Canal Arterial
PIG	=	pequeno para a idade gestacional
Q ₁	=	1º quartil
Q ₃	=	3º quartil
r	=	coeficiente de correlação
RBP	=	proteína ligadora do retinol
RN	=	recém-nascido
RPM	=	rotura prematura de membranas
RR	=	risco relativo
s	=	desvio padrão
SDR	=	síndrome do desconforto respiratório
SI	=	sem informação
TRS	=	terapia de reposição de surfactante
UI	=	unidades internacionais
UNESP	=	Universidade Estadual Paulista
UTI	=	unidade de terapia intensiva
UV	=	ultravioleta
VG	=	via gavagem
VM	=	ventilação mecânica
ξ	=	média

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
1. Metabolismo e funções da vitamina A	2
1.1. Mecanismo de ação da vitamina A	3
1.2. Funções	3
2. Metabolismo materno-fetal da vitamina A	4
3. Retinol no prematuro	6
4. Importância do retinol para o pulmão do prematuro	8
5. Nutrição do prematuro e suplementação de vitamina A	16
OBJETIVO	22
CASUÍSTICA E METODOLOGIA	24
Descrição do estudo	25
Casuística	25
Critérios de inclusão dos recém-nascidos	26
Critérios de exclusão dos recém-nascidos	26
Delineamento do estudo	27

Coleta das amostras de sangue	27
Variáveis clínicas estudadas	28
1. Maternas	28
2. Neonatais	29
3. Nutricionais	33
Metodologia	36
1. Parâmetros da cromatografia líquida de alta resolução utilizados pelo método descrito	36
2. Curva padrão	37
3. Reativos	39
4. Determinação da amostra	39
4.1. Descrição do método original	39
4.2. Coleta da amostra	40
4.3. Preparo da amostra e descrição do método	41
4.4. Recuperação da amostra	41
Metodologia Estatística	42
RESULTADOS	45
1. Características gerais da amostra estudada	46
2. Características gerais da amostra estudada segundo a	

ocorrência de DBP	47
3. Evolução clínica dos recém-nascidos no período neonatal segundo a ocorrência de DBP	53
4. Assistência respiratória no período neonatal segundo a ocorrência de DBP	56
5. Níveis plasmáticos de vitamina A maternos e do cordão umbilical.....	60
5.1. Do total de mães e recém-nascidos	60
5.2. Dos grupos Sem e Com DBP	61
6. Níveis plasmáticos de vitamina A dos recém-nascidos	63
6.1. Do total de recém-nascidos	63
6.2. Dos recém-nascidos Sem e Com DBP	64
7. Oferta de vitamina A (UI/kg) nos diferentes períodos	68
7.1. Oferta acumulada de vitamina A (UI/kg)	68
7.2. Oferta média diária de vitamina A (UI/kg/dia)	78
8. Evolução ponderal dos recém-nascidos nos primeiros 28 dias de vida	79
9. Associação entre níveis plasmáticos e ingesta total de vitamina A	81

DISCUSSÃO

82

1. Displasia broncopulmonar: dados clínicos e fatores de risco	83
--	----

2. Vitamina A e displasia broncopulmonar	96
CONCLUSÕES	115
1. Fatores de risco para displasia broncopulmonar	116
2. Níveis plasmáticos e oferta de vitamina A	117
RESUMO	119
SUMMARY	122
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
ANEXOS	143

INTRODUÇÃO

1. Metabolismo e Funções da Vitamina A

Vitamina A é o termo genérico que descreve um grupo de compostos lipossolúveis, que têm atividade biológica de seu álcool primário: o retinol. Sob esta designação encontram-se os derivados retinóicos naturais: retinaldeído, ácido retinóico e os ésteres de retinil, bem como os derivados sintéticos. A quantidade de vitamina A de todas as fontes da dieta, por convenção, é expressa em uma única unidade, o equivalente retinol, que equivale a 1 µg de transretinol (GREER, 2000).

O retinol está presente sob a forma de ésteres nos tecidos de origem animal, principalmente no fígado de peixe, e também pode ser formado “*in vivo*” a partir do precursor β-caroteno, presente nas plantas. É ingerido predominantemente na forma de retinil-palmitato, que no intestino delgado proximal, sob ação de hidrolases, é convertido em retinol e absorvido com a ajuda de uma proteína celular específica ligadora de retinol (CRBP II). Ainda no intestino é reesterificado, incorporado aos quilomicrons e assim transportado até o fígado, onde é estocado como éster de retinil (GREENE, 1998; GREER & ZACHMAN, 1998).

Do estoque hepático, após processo de hidrólise, o retinol é mobilizado para a circulação onde se liga a uma α-globulina específica, a proteína ligadora do retinol (RBP), formando um complexo que circula ligado à outra proteína a transtiretina, anteriormente chamada de pré-albumina, e assim atinge os tecidos-alvo (INGENBLEEK & YOUNG, 1994).

As células dos tecidos-alvo contêm uma proteína celular específica ligadora do retinol (CRBP) que capta o retinol para o interior das células, após o que, a RBP livre é rapidamente metabolizada e excretada pelo rim e a transtiretina é metabolizada no fígado (MENDEL & COHN, 1995).

1.1. Mecanismo de ação da vitamina A

A multiplicidade dos efeitos da vitamina A sugere que seu mecanismo de ação envolva a regulação de determinados genes. Dentro da célula sua ligação com a CRBP propicia a formação do estoque de éster de retinil e o metabolismo de parte do conteúdo de retinol para ácido retinóico, o qual se liga a uma proteína celular ligadora do ácido retinóico e é transportado para o núcleo da célula, onde existem receptores para o ácido retinóico. Após ligar-se aos receptores nucleares o ácido retinóico interage com outros elementos celulares, designados “elementos de resposta” e assim regula a expressão e os produtos de diferentes genes em vários tipos de células (ZACHMAN, 1995; GREENE, 1998).

No núcleo das células dos tecidos-alvo existem receptores específicos para retinóides, que se ligam então ao DNA e regulam genes específicos, o que explica a multiplicidade dos efeitos da vitamina A (GREER & ZACHMAN, 1998).

1.2. Funções

A mais destacada função da vitamina A relaciona-se à visão, sendo as anormalidades visuais os sinais mais precoces da deficiência de vitamina A, e sem dúvida esta vitamina é fundamental para a formação do pigmento visual fotossensível da retina. Entretanto, estudos experimentais mostram que na deficiência de vitamina A as primeiras alterações ocorrem nos epitélios da cavidade oral, da traquéia e brônquios, onde desaparecem as células mucociliares que são substituídas por uma camada queratinizada, e também nos pulmões

onde diminuem os pneumócitos tipo II (CHYTIL, 1999). Assim, atualmente a vitamina A é considerada muito importante não apenas para a visão, mas principalmente por participar na regulação e promoção do crescimento e diferenciação de diversas células do organismo (DARLOW & GRAHAM, 2001).

Várias funções da vitamina A têm sido recentemente valorizadas, incluindo sua ação em cartilagens e ossos, promovendo o crescimento; no sistema imune, modula as respostas humoral e celular, aumentando a resistência a infecções; influencia o desenvolvimento e crescimento pulmonar; é muito importante na manutenção da integridade do epitélio respiratório e especialmente na função de tecidos muco-secretores como o epitélio respiratório, digestivo e geniturinário. Além disso, os carotenóides da dieta, precursores da vitamina A, têm propriedades anti-oxidantes (ZACHMAN, 1995; DARLOW & GRAHM, 2001).

2. Metabolismo materno-fetal da Vitamina A

O estado nutricional de vitamina A na gestante e conseqüentemente a biodisponibilidade deste micronutriente para o feto, podem ser alterados por vários fatores como: baixa reserva hepática materna, deficiência no transporte (associada à menor síntese de RBP ou deficiência de zinco), aumento na utilização materna da vitamina durante episódios infecciosos e principalmente a inadequada nutrição materna que prejudica o metabolismo e o transporte da vitamina, podendo comprometer a

formação do estoque hepático fetal de vitamina A no último trimestre de gestação (SHENAI & CHYTIL, 1990; SAUNDERS *et al.*, 2001).

Apesar destes potenciais problemas, a placenta tem grande capacidade adaptativa frente às variações dos níveis maternos de vitamina A e consegue assegurar uma adequada oferta ao feto, exceto em situações extremas de deficiência materna com sinais clínicos ou de ingestão excessiva da vitamina pela gestante (SAUNDERS *et al.*, 2001).

Este mecanismo de proteção fetal é bastante eficaz e propicia que gestantes com baixas reservas hepáticas de vitamina A possam evoluir com sinais clínicos de carência, como por exemplo a cegueira noturna (KATZ *et al.*, 1995). Enquanto que, recém-nascidos de mães com carência subclínica, apresentam níveis normais de retinol em sangue de cordão (DIMENSTEIN *et al.*, 1996).

Em recém-nascidos sadios, a relação entre os valores de vitamina A em mãe e cordão é de 2:1 e quando existe deficiência materna esta relação torna-se de 1:1 o que confirma a eficiência do mecanismo placentário de proteção fetal. Assim, os níveis séricos de retinol fetal no terceiro trimestre de gestação são mantidos constantes apesar das variações na ingestão e nos níveis séricos da gestante (GREENE, 1998).

Apesar destes conhecimentos, o mecanismo que regula o fluxo placentário de vitamina A ainda é pouco conhecido. Estudos experimentais sugerem a passagem transplacentária de retinol ligado a RBP por um processo de difusão simples, sendo que no final da gestação este transporte envolve a RBP de origem fetal (GREENE, 1998). Estudos em humanos demonstraram rápida captação placentária do retinol devido à existência de proteínas celulares ligadoras do retinol e também do ácido retinóico (GREER & ZACHMAN, 1998).

Uma importante contribuição para o entendimento da passagem transplacentária desta vitamina adveio do estudo de

DIMENSTEIN *et al.* (1996), que investigaram o efeito da condição materna inadequada de vitamina A (definida pelos níveis séricos de retinol $\leq 20 \mu\text{g/dl}$) na passagem transplacentária de retinol e de β -caroteno para o feto. Foram comparadas 16 gestantes com níveis inadequados e 15 gestantes com níveis adequados. Em ambos os grupos não houve correlação entre o retinol materno e retinol placentário ou de cordão umbilical, sugerindo que a captação placentária é eficiente mesmo quando os níveis maternos são inadequados. A condição materna inadequada de vitamina A não alterou os níveis de retinol e de β -caroteno na placenta e no cordão, mas houve correlação entre β -caroteno materno e retinol placentário sugerindo que, conforme a condição nutricional materna o β -caroteno pode ser convertido em retinol na placenta, e este pode ser um mecanismo adaptativo para garantir as necessidades fetais.

3. Retinol no prematuro

O principal órgão de reserva de vitamina A é o fígado, onde o estoque normal em adultos corresponde a 100 – 300 $\mu\text{g/g}$ de tecido. Em crianças varia com a idade, mas quando menor que 40 $\mu\text{g/g}$ indica baixa reserva (SHENAI *et al.*, 1985a).

O feto também realiza seu estoque hepático de vitamina A durante a gestação, na forma de ésteres de retinil, depositando-a em células parenquimatosas no início e predominantemente nas células de Kupffer, no final da gestação (GREER & ZACHMAN, 1998).

O conteúdo hepático fetal de vitamina A no segundo e terceiro trimestres de gestação relaciona-se diretamente com a nutrição e a ingestão

de retinol da gestante, sendo, por exemplo, significativamente maior na Suécia do que na Etiópia (GEHRE-MEDHIN & VAHLQUIST, 1984).

Sabe-se também, que o estoque fetal de vitamina A é constituído ao longo da gestação, porém mais acentuadamente no terceiro trimestre, quando ocorre intensa passagem transplacentária. Assim sendo, é esperado que o nascimento prematuro repercuta negativamente no estado nutricional de vitamina A do conceito, determinando baixos níveis séricos de retinol e RBP, bem como insuficiente reserva hepática (SHENAI *et al.*, 1981; CHAN *et al.*, 1993a).

Os dados sobre a concentração de retinol em fígado de recém-nascidos são discordantes, em função de variações na idade gestacional, etnia e momento de avaliação.

Recém-nascidos de termo apresentam valores em torno de 40 µg/g, enquanto que nos prematuros a variabilidade é grande, entre 16 e 33 µg/g (MITCHELL *et al.*, 1973; OLSON, 1979). Em estudo anátomopatológico, envolvendo prematuros de muito baixo peso, falecidos nas primeiras 24 horas de vida, SHENAI *et al.* (1985) encontraram uma concentração hepática média de retinol de 30 µg/g, independente da faixa de peso ou de idade gestacional. Os autores alertam que não houve correlação entre os níveis hepáticos e séricos do retinol, o que também tem sido apontado em outros estudos (ZACHMAN, 1989).

Apesar de não refletir exatamente a condição global da vitamina A no organismo, a dosagem do nível sérico de retinol é o método mais factível e mais utilizado na avaliação clínica dos pacientes.

Os valores séricos de vitamina A em adultos saudáveis variam entre 25 e 90 µg/dl e em crianças e recém-nascidos considera-se um nível adequado quando ≥ 20 µg/dl (ou 0,7 µmol/l). As concentrações abaixo de 20 µg/dl indicam deficiência de vitamina A e quando menores que 10 µg/dl traduzem uma deficiência grave (BRANDT *et al.*, 1978; SHENAI *et al.*, 1985).

Em relação ao prematuro, já há algum tempo vários autores têm demonstrado que ao nascimento, a concentração plasmática do retinol é menor do que no recém-nascido de termo (BRANDT *et al.*, 1978; CHAN *et al.*, 1993a) e inclusive um alto percentual, de até 80%, dos prematuros apresentam valores menores que 20 µg/dl, caracterizando uma situação de deficiência de vitamina A (SHENAI *et al.*, 1981). E ainda, os níveis de RBP e de transtiretina são mais baixos no prematuro do que no recém-nascido de termo, o que também pode prejudicar a disponibilidade da vitamina às células alvo (SHENAI *et al.*, 1981; SHENAI, 1993).

Um aspecto a ser considerado ao analisar a condição da vitamina A no prematuro é o efeito do corticóide, que acelera a mobilização dos estoques hepático e pulmonar do retinol e estimula a liberação de RBP do fígado. Assim, prematuros cujas mães receberam corticóide antenatal, apresentam valores séricos mais elevados de retinol e de RBP do que os filhos de mães sem corticóide (GEORGIEFF *et al.*, 1988; GEERVARGHESE & CHYTIL, 1993). Também no período pós-natal, o corticóide usado no tratamento da displasia broncopulmonar mobiliza os estoques e aumenta os níveis séricos de retinol, sendo este um dos mecanismos propostos para o benefício do corticóide na regeneração pulmonar nesta doença (GEORGIEFF *et al.*, 1989; ZACHMAN, 1995).

4. Importância do Retinol para o Pulmão do Prematuro

O retinol e seus derivados influenciam todas as etapas do desenvolvimento pulmonar do crescimento deste órgão e são fundamentais para a integridade do epitélio respiratório.

Estudos clínicos demonstram que a deficiência de vitamina A associa-se a uma maior mortalidade, bem como maior morbidade respiratória e infecciosa em crianças, principalmente nos países em desenvolvimento (UNDERWOOD, 1994; WHO, 1995). Em estudos experimentais evidencia-se que a deficiência desta vitamina acarreta alterações histológicas no epitélio mucossecretor da traquéia e brônquios, com bronquiolite necrosante e metaplasia escamosa, lesões estas, que também ocorrem na displasia broncopulmonar, o que tem motivado os autores a investigar a relação entre deficiência de vitamina A e esta doença (PEARSON *et al.*, 1992; SHENAI *et al.*, 1992).

Além disso, estudos experimentais mostram que existe estoque de vitamina A em células dos septos alveolares, cujo metabolismo e função a nível alveolar ainda não estão totalmente esclarecidos, mas podem influenciar na displasia broncopulmonar (VENESS-MEEHAN *et al.*, 2000).

No contexto geral de preocupação frente ao nascimento prematuro, o pulmão é um órgão que merece especial atenção, pois sua imaturidade é causa freqüente de morbidade aguda, representada classicamente pela síndrome do desconforto respiratório, com necessidade de assistência respiratória. Quanto mais imaturo mais agressiva precisa ser a assistência; paralelamente é maior a susceptibilidade pulmonar à lesão decorrente da própria assistência e menor a capacidade de regeneração após a lesão. Disso resulta o risco de evolução para uma doença pulmonar crônica: a displasia broncopulmonar (DBP).

A displasia broncopulmonar foi descrita em 1967 por Northway e colaboradores, em prematuros com síndrome do desconforto respiratório, tratados com ventilação mecânica e que evoluíram no primeiro mês de vida com persistência dos sintomas respiratórios, necessidade de oxigênio e com alterações radiológicas e histológicas progressivas, culminando com a ocorrência de cistos, áreas atelectásicas e fibrose, que

caracterizam o estágio de maior gravidade da doença (NORTHWAY *et al.*, 1967).

Em 1979, Bancalari e colaboradores propuseram que a displasia broncopulmonar (DBP) fosse diagnosticada no recém-nascido que necessitou de ventilação mecânica nos primeiros 3 dias de vida e evoluiu com persistência dos sintomas respiratórios, alterações radiológicas e necessidade de oxigênio por mais que 28 dias de vida (BANCALARI *et al.*, 1979).

Na década de 80, com a introdução da terapia de reposição do surfactante, não houve diminuição da incidência da DBP, mas a forma grave tornou-se menos freqüente, passando a predominar os casos de moderada gravidade, principalmente em prematuros de muito baixo peso e com menos de 30 semanas de idade gestacional, que inicialmente apresentaram doença pulmonar leve ou mesmo ausente, mas que evoluíram com necessidade crescente de assistência ventilatória nas primeiras semanas de vida. Caracteriza-se então uma “nova DBP”, acometendo prematuros muito pequenos, sem os tradicionais fatores de risco, mas que com relativa freqüência foram expostos a infecção intra-amniótica ou pós-natal e que apresentam uma DBP clinicamente menos grave que a descrição original e distinta nos aspectos fisiopatológicos. Estudos experimentais demonstram que existe mínima lesão de vias aéreas, com importante alteração do número e tamanho dos alvéolos indicando inibição da septação alveolar, o que traduz um comprometimento do desenvolvimento alveolar e vascular pulmonar. Esta “nova DBP” passou a ser designada por vários autores como doença pulmonar crônica, restringindo-se o termo DBP para a antiga e mais grave forma da doença (BANCALARI, 1997, JOBE & BANCALARI, 2001).

Outra mudança importante nas últimas duas décadas, com a melhoria da assistência perinatal, foi o aumento significativo na sobrevivência de prematuros extremamente pequenos e muito imaturos, o

que levantou um questionamento quanto ao critério de definição da displasia broncopulmonar com base na necessidade de oxigênio aos 28 dias de vida. Em 1988, Shennan e colaboradores demonstraram que a expectativa de um pior prognóstico a longo prazo, quanto à morbidade respiratória e função pulmonar, era maior nos prematuros dependentes de oxigênio com 36 semanas de idade pós-concepcional, do que naqueles com dependência de O₂ aos 28 dias de vida e propuseram que a dependência de O₂ com 36 semanas de idade pós-concepcional seria o melhor critério para definir a displasia broncopulmonar (SHENNAN *et al.*, 1988).

Até hoje não há consenso sobre a melhor terminologia e definição para a DBP e a utilização dos dois critérios tem sido um fator limitante à interpretação dos estudos sobre este assunto (PALTA *et al.*, 1998, DARLOW & GRAHAM, 2001). Para minimizar este problema, reavaliar criticamente os conhecimentos atuais sobre a DBP, nortear as prioridades das pesquisas e uniformizar a definição da doença, o Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD) promoveu recentemente uma reunião de especialistas no assunto que em consenso estabeleceu a manutenção do termo displasia broncopulmonar (DBP), e propôs uma nova definição de DBP categorizando a gravidade da doença conforme a idade gestacional. Define-se DBP com base no uso de oxigênio em concentração maior que 21% durante pelo menos 28 dias e a gravidade é avaliada com 36 semanas de idade pós-concepcional ou na alta (se esta ocorrer antes) nos prematuros com menos que 32 semanas de idade gestacional, enquanto prematuros com idade gestacional ≥ 32 semanas devem ser avaliados entre 28 e 56 dias de vida ou na alta (se ocorrer antes). Neste momento da avaliação define-se DBP leve se a criança estiver em ar ambiente, DBP moderada quando há necessidade menor que 30% de oxigênio e grave quando necessário concentração maior que 30% e/ou pressão positiva (JOBE & BANCALARI, 2001).

A etiologia da DBP é multifatorial, sendo seu desenvolvimento influenciado pela imaturidade pulmonar à qual somam-se fatores lesivos e a deficiência de fatores que provocam a regeneração do tecido pulmonar lesado. Assim, esta é uma doença heterogênea, com diferente espectro de manifestação clínica e radiológica, possivelmente em decorrência de diferenças no tipo e no tempo da agressão pulmonar (OGAWA, 1998).

A lesão pulmonar pode advir da síndrome do desconforto respiratório, do uso de altas concentrações de oxigênio e/ou altas pressões ou volumes na ventilação mecânica, da descompensação do PCA e de infecções pulmonares ou sistêmicas.

Na patogênese da DBP, tem sido enfatizado recentemente que os vários fatores lesivos teriam como via final comum da lesão pulmonar, a resposta inflamatória. Assim, já na fase aguda da síndrome do desconforto respiratório, existe dano alveolar difuso com lesão de endotélio, edema alveolar e sequestração de neutrófilos. Os neutrófilos podem participar da lesão pulmonar pela liberação de proteases, de citocinas e pela produção de radicais livres de O₂. Esta fase deve ser seguida de regeneração da lesão, mas nos recém-nascidos que evoluem com DBP observa-se uma excessiva e persistente resposta inflamatória, o que se atribui ao inadequado mecanismo de *feed-back* e de controle da inflamação nos prematuros, representado por seus baixos níveis de antioxidantes, antiproteases e de citocinas antiinflamatórias (PAPOFF, 2000).

A nutrição tem um papel fundamental na recuperação de qualquer lesão, e no tratamento da DBP é um dos itens mais valorizados pois, estes recém-nascidos têm um trabalho respiratório aumentado com conseqüente maior consumo de oxigênio e maior necessidade energética, por outro lado requerem restrição hídrica o que limita a oferta nutricional. Uma inadequada nutrição pode retardar o crescimento somático, o desenvolvimento de novos alvéolos e assim dificultar o desmame do

ventilador, além do que aumenta a toxicidade pulmonar do oxigênio e o risco de infecções (BANCALARI, 1997).

Dentre as várias limitações do prematuro nos mecanismos de regeneração da lesão pulmonar, ênfase tem sido dada à sua deficiência nutricional e em especial a vitamina A que é crucial na promoção do crescimento e na diferenciação ordenada do epitélio respiratório (SHENAI *et al.*, 1992; VERMA *et al.*, 1996; INDER *et al.*, 1998).

Assim, dois aspectos têm sido muito discutidos e polemizados atualmente em relação a DBP: a condição da vitamina A nestes pacientes e a questão da suplementação desta vitamina em prematuros de muito baixo peso e de alto risco para DBP.

Esta discussão é pertinente pois embora os estudos experimentais demonstrem de forma consistente a importância da vitamina A para a manutenção da integridade do epitélio respiratório e para o crescimento pulmonar, os estudos em humanos apresentam resultados contraditórios e isto pode ser entendido considerando-se as inúmeras variáveis associadas à prematuridade e ao tratamento dos prematuros que estão presentes nos estudos clínicos e não nos experimentais (ZACHMAN, 1989).

Em relação à condição de vitamina A em prematuros que evoluem com DBP, vários autores alertam para os baixos níveis séricos nestas crianças.

SHENAI *et al.* (1985) demonstraram que os níveis séricos foram baixos e evoluíram com declínio durante o primeiro mês de vida em prematuros de muito baixo peso com DBP, sendo que um alto percentual deles apresentaram valores menores que 10 µg/dl durante os primeiros 2 meses de vida. Estes achados foram atribuídos à demora no estabelecimento da dieta enteral e menor oferta de vitamina A nestas crianças que tiveram um tempo longo de ventilação mecânica. Segundo os autores esta deficiência

prolongada de vitamina A no período pós-natal poderia dificultar a recuperação pulmonar e contribuir para a patogênese da displasia broncopulmonar.

Resultados semelhantes foram obtidos por CHAN *et al.* (1993a), que ao avaliarem os níveis de retinol logo após o nascimento em prematuros de alto risco para DBP observaram que aqueles que evoluíram para DBP tiveram menor idade gestacional (24 *versus* 30 semanas) porém maior nível de vitamina A (0,62 $\mu\text{mol/l}$ *versus* 0,36 $\mu\text{mol/l}$) em relação aos que não tiveram a doença. Concluem os autores que não é a deficiência de vitamina A ao nascimento que predispõe estes pequenos prematuros a DBP. Entretanto, no acompanhamento destas crianças durante os primeiros 40 dias de vida, detectaram nas com DBP, níveis significativamente menores de vitamina A entre 21-30 dias e entre 31-40 dias. Neste estudo também se destaca que os recém-nascidos com DBP tiveram maior tempo de ventilação mecânica e de nutrição parenteral e a partir do 11º dia de vida seus níveis médios de retinol foram menores que 60% dos valores normais de crianças e adultos. Assim, os autores sugerem que é a prática nutricional, com uma menor oferta de vitamina A nestas crianças, que explica a associação da deficiência desta vitamina e DBP (CHAN *et al.*, 1993b).

Em estudo retrospectivo, VERMA *et al.* (1996) confirmaram que em prematuros de muito baixo peso, os níveis de vitamina A persistentemente baixos no primeiro mês de vida ($\leq 11 \mu\text{g/dl}$), associam-se com o início tardio da alimentação, a baixa oferta de vitamina A e uma alta incidência de DBP grave.

ZACHMAN *et al.* (1996) não observaram diferença nos níveis séricos de retinol e de RBP no primeiro dia de vida, em prematuros com e sem DBP, mas o teste dose resposta relativa à vitamina A $\geq 25\%$ foi significativamente mais freqüente nos que evoluíram com DBP, indicando uma condição de deficiência precoce.

Em estudo prospectivo com prematuros de muito baixo peso, *INDER et al.* (1998) avaliaram os níveis de vitamina A em sangue materno, de cordão umbilical e do recém-nascido com 2, 7 e 28 dias de vida, relacionando-os com eventos pré e pós-natais. Observaram que a exposição ao corticóide antenatal associou-se com maiores níveis de retinol em sangue de cordão, mas não interferiu nos valores durante o primeiro mês de vida, enquanto que, o corticóide pós-natal aumentou os níveis plasmáticos de vitamina A entre 7 e 28 dias de vida. Após controlar o efeito do corticóide e da idade gestacional demonstrou-se que os níveis baixos de vitamina A com 48 horas de vida associaram-se com um maior risco de desenvolver DBP. Os autores acrescentaram seus dados em uma meta análise dos estudos publicados sobre a associação da vitamina A com a evolução respiratória de prematuros de muito baixo peso e concluíram que recém-nascidos com DBP têm menores níveis de vitamina A durante o primeiro mês de vida.

A despeito desta forte evidência de deficiência de vitamina A nos prematuros com DBP, isto não foi demonstrado no estudo de *CHABRA et al.* (1994) envolvendo 25 prematuros menores que 31 semanas de idade gestacional, onde os níveis de retinol sérico, de RBP e a relação molar retinol-RBP nos recém-nascidos que desenvolveram a doença foram semelhantes aos dos recém-nascidos sem DBP, durante o primeiro mês de vida. E ainda neste estudo a maioria das crianças apresentaram níveis normais de vitamina A.

Mais recentemente, em um criterioso estudo sobre incidência da deficiência de vitamina A em prematuros e sua associação com o desenvolvimento de displasia broncopulmonar, *WEINMANN* (2000) avaliou 124 prematuros divididos em 3 faixas de peso de nascimento: < 1000 g; de 1000 a 1500 g e $\geq$ 1500 g, nos quais foram dosados os níveis séricos de retinol, RBP e transtiretina aos 7, 21 e 28 dias de vida, e realizado o teste dose resposta relativa à vitamina A com 7 e 28 dias de vida. A incidência de

DBP foi de 54%, 10% e 3% nos 3 grupos respectivamente. Os níveis medianos de retinol foram superiores a 20 µg/dl nos 3 grupos, sem diferença entre eles e também os valores de RBP e de transtiretina não diferiram em função do peso de nascimento. O teste dose resposta relativa demonstrou alta incidência de deficiência de vitamina A, com 60% aos 7 e 51% aos 28 dias. Enquanto que níveis séricos de retinol < 20 µg/dl foram detectados em torno de 30 a 40 % dos casos entre 7 e 28 dias de vida. Não houve associação entre a deficiência de vitamina A caracterizada pelo teste dose resposta relativa e incidência de displasia broncopulmonar e os níveis séricos de retinol não diferiram entre os recém-nascidos com e sem displasia. Assim sendo, este estudo não documentou associação entre a condição de vitamina A e DBP.

Com os dados até então disponíveis, fica evidente que a associação entre deficiência de vitamina A e displasia broncopulmonar, constitui um amplo campo de investigação científica e precisa continuar a ser estudada na literatura.

5. Nutrição do prematuro e suplementação de vitamina A

As necessidades de vitaminas nos prematuros de muito baixo peso, representam um grande desafio em neonatologia, pois os conhecimentos ainda são limitados quanto aos estoques e metabolismo das vitaminas nestes conceitos. Assim é difícil estabelecer a recomendação ideal, mesmo porque estes pequenos prematuros geralmente apresentam várias doenças que interferem na homeostasia e metabolismo de vitaminas. Além

disso, muitas vezes há dificuldade em se ofertar a quantidade necessária (GREER, 2000).

A vitamina A é um bom exemplo desta problemática.

A suplementação recomendada de vitamina A para prematuros de muito baixo peso é de 1000 a 1500 UI/kg/dia (300 a 450 $\mu\text{g/kg/dia}$), tanto por via oral como parenteral (GREER, 2000). A maioria das fórmulas lácteas para prematuros supre esta recomendação, enquanto que, no leite materno o conteúdo de vitamina A é bastante variável conforme a suplementação e a condição materna desta vitamina. O colostro e o leite de transição são boas fontes de vitamina A, pois contém mais que 3,5 $\mu\text{mol/l}$, entretanto esta quantidade sofre uma redução de quase 50% entre o primeiro e o segundo mês de lactação. De uma maneira geral considera-se que para recém-nascidos de termo, mesmo quando a mãe é desnutrida, a oferta de vitamina A pelo leite materno é adequada para suprir as necessidades basais e evitar a deficiência clínica de seus lactentes no primeiro semestre de vida, porém, se além de ser desnutrida a mãe for deficiente em vitamina A, seu leite não será suficiente para suprir as necessidades e manter as reservas corporais do lactente em crescimento (WOODRUFF *et al.*, 1986; HAKIMI *et al.*, 1993; UNDERWOOD, 1994).

Em mães de prematuros, a quantidade de vitamina A no colostro é menor do que nas mães de termo, porém esta quantidade aumenta durante o primeiro mês de lactação, situando-se entre 100 a 129 $\mu\text{g/dl}$ (3333 a 4300 UI/l). Assim sendo, com o volume normalmente ingerido pelos prematuros, a oferta pelo leite materno gira em torno de 135 $\mu\text{g/kg/dia}$ (450 UI/kg/dia), o que é bem inferior à quantidade recomendada (GREENE, 1998; GREER, 2000). Deve-se considerar ainda que como a vitamina A nos alimentos encontra-se predominantemente na forma de ésteres, sua absorção depende da presença de sais biliares e lipases.

Os níveis séricos de retinol em prematuros de muito baixo peso relacionam-se diretamente com a oferta desta vitamina na dieta, como demonstrado por KOO *et al.* (1995), que observaram hiporretinolemia ($< 20 \mu\text{g/dl}$) em todos os prematuros alimentados com fórmula contendo baixa quantidade de vitamina A (820 UI/MJ), e em apenas 30% dos alimentados com fórmula com maior teor de vitamina (1640 UI/MJ).

A despeito das limitações na oferta de vitamina A na dieta do prematuro, a maior preocupação e dificuldade está em garantir-se uma oferta adequada desta vitamina na nutrição parenteral, que muitas vezes é a opção alimentar única ou predominante, para manter o estado nutricional de prematuros muito pequenos ou doentes.

A eficiência da oferta de vitamina A na solução de nutrição parenteral é bastante questionável, pois existe substancial perda da vitamina no frasco e no equipo de infusão, seja porque a vitamina adere-se ao plástico ou por fotodegradação, a perda pode chegar a mais que 80% quando a solução não contém lipídios. Esta situação não melhora quando o frasco é protegido da luz, mas a perda da vitamina A pode ser significativamente reduzida para 10 a 28% quando esta é adicionada ao lipídio (RIGGLE & BRANDT, 1986; THOMAS *et al.*, 1991; GREENE, 1998). Uma outra preocupação refere-se a adição de preparados multivitamínicos em soluções parenterais contendo ou não lipídios, pois esses contribuem para a geração de peróxidos, potencialmente tóxicos ao recém-nascido (LAVOIE *et al.*, 1997).

Considerando as baixas reservas de vitamina A dos prematuros, associado às limitações na oferta pela dieta enteral ou parenteral é esperado que estes evoluam com níveis séricos baixos de retinol, no primeiro mês de vida, o que tem preocupado vários autores em relação ao prognóstico pulmonar e motivado estudos de suplementação de vitamina A (GREENE, 1998).

Com a suplementação de 1500 UI/kg/dia (450 µg/kg/dia) de vitamina A os prematuros apresentam níveis séricos normais de retinol e de RBP, mas há controvérsias se esta suplementação, ou mesmo o uso de doses maiores, é benéfica na prevenção da morbimortalidade do recém-nascido de muito baixo peso (GREER, 2000; DARLOW & GRAHAM, 2001).

Em estudo controlado e randomizado, envolvendo prematuros de muito baixo peso que necessitaram de ventilação mecânica nos primeiros 3 dias de vida, SHENAI *et al.* (1987) demonstraram que a suplementação de 2000 UI de vitamina A por via intramuscular, em dias alternados, a partir do quarto dia até 28 dias de vida, foi benéfica em vários aspectos como na diminuição da incidência de displasia broncopulmonar, do risco de morte ou displasia com um mês de vida e também houve uma tendência à diminuição da retinopatia da prematuridade. Entretanto estes benefícios não foram confirmados no estudo de PEARSON *et al.* (1992), que envolveu uma casuística semelhante e o mesmo esquema de suplementação. A diferença entre estes dois estudos foi a maior dose de vitamina A recebida pelo grupo controle no estudo de PEARSON *et al.* (1992), sugerindo que o benefício da suplementação ocorreria apenas quando existe deficiência de vitamina A.

Vários autores propuseram a suplementação com maiores doses de vitamina A (4000 a 5000 UI por via intramuscular, em dias alternados) para garantir uma condição de suficiência de retinol nos pequenos prematuros, mas mesmo assim não obtiveram benefícios na redução da morbidade pulmonar (BENTAL *et al.*, 1990; KENNEDY *et al.*, 1997).

Em um amplo estudo multicêntrico, 807 prematuros com peso de nascimento entre 400 e 1000 g, que necessitavam de oxigênio ou de ventilação mecânica com 24 horas de vida, foram randomizados para receber suplementação de 5000 UI de vitamina A por via intramuscular, 3 vezes por semana, durante 4 semanas (n = 405) ou placebo (n = 402). Os resultados

mostraram uma discreta mas significativa diminuição na necessidade de O₂ com 36 semanas de idade pós-concepção (RR = 0,86; IC: 0,73-0,98) e uma tendência à redução no risco de morte ou dependência de O₂ (RR = 0,89; IC: 0,79-1,00), mas não houve diferença nos demais desfechos clínicos, incluindo o tempo de ventilação mecânica e de hospitalização (TYSON *et al.*, 1999).

Diferenças nas características das amostras estudadas, nas práticas assistenciais em cada Serviço e na metodologia dos estudos, podem colaborar para a divergência entre os resultados. Para anular estes efeitos de confusão e obter dados mais conclusivos sobre o real impacto da suplementação de vitamina A na morbimortalidade de prematuros, DARLOW & GRAHAM (2001) realizaram uma meta análise envolvendo seis estudos de boa qualidade metodológica. Foram então avaliados 1097 prematuros de muito baixo peso, sendo 554 suplementados com vitamina A e 543 controles. Os resultados mostraram benefício da suplementação em reduzir a necessidade de oxigênio com 36 semanas de idade pós-concepção (RR = 0,85; IC: 0,73-0,98) e uma tendência à redução no desfecho combinado de morte ou dependência de O₂ aos 28 dias de vida (RR = 0,93; IC: 0,86-1,00) e com 36 semanas de idade pós-concepcional (RR = 0,89; IC: 0,79-1,00). Nestes resultados teve grande peso o amplo estudo de TYSON *et al.* (1999).

Dentre os estudos incluídos nesta meta análise, apenas 2 investigaram a incidência de retinopatia da prematuridade: o estudo de SHENAI *et al.*, 1987 que mostrou uma tendência a diminuição e o de PEARSON *et al.*, 1992 que não confirmou este resultado, a meta análise destes 2 estudos não mostrou benefício significativo da suplementação de vitamina A na retinopatia da prematuridade (RR = 0,71; IC: 0,45-1,10). Outros 2 estudos (BENTAL *et al.*, 1990; TYSON *et al.*, 1999) investigaram a

incidência de sepse confirmada por hemocultura e não encontraram redução significativa (RR = 0,89; IC: 0,75-1,05).

Nesta meta análise, 4 estudos avaliaram os efeitos colaterais da vitamina A e nenhum deles encontrou sinais de toxicidade, o que sugere que as doses utilizadas são seguras.

Os autores concluem que os benefícios demonstrados são discretos e não permitem a recomendação do uso rotineiro desta suplementação em recém-nascidos de muito baixo peso. Sugerem ainda, a necessidade de novos estudos randomizados e controlados, para que seja estabelecida a dose ideal e segura de suplementação da vitamina A, bem como a melhor via de administração desta vitamina, em prematuros de muito baixo peso.

Dadas às dificuldades encontradas na literatura sobre o real papel da vitamina A na morbimortalidade do prematuro de muito baixo peso, nos propusemos a avaliar no presente trabalho, os níveis plasmáticos de vitamina A e a oferta desta vitamina, bem como a possível influência desta vitamina nas doenças do prematuro.

OBJETIVOS

Geral

Avaliar os níveis plasmáticos de vitamina A em recém-nascidos de pré-termo de muito baixo peso e sua relação com a displasia broncopulmonar.

Específicos

Investigar:

- Os fatores de risco para DBP.
- A relação entre os níveis plasmáticos de vitamina A nas mães e no cordão umbilical de recém-nascidos de pré-termo de muito baixo peso.
- A evolução dos níveis plasmáticos de vitamina A nos recém-nascidos de pré-termo de muito baixo peso durante os primeiros 28 dias de vida.
- A relação entre os níveis plasmáticos de vitamina A e a ocorrência de DBP.
- A relação dos níveis plasmáticos de vitamina A com a oferta desta vitamina aos recém-nascidos de pré-termo de muito baixo peso, durante os primeiros 28 dias de vida.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Descrição do estudo

Estudo clínico, prospectivo, longitudinal sobre os níveis plasmáticos de vitamina A em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso e em suas respectivas mães, realizado no período de março de 2000 a fevereiro de 2001.

Casuística

Após a aprovação do protocolo de estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (Anexo 1), foram estudadas 34 parturientes atendidas na Maternidade do Hospital das Clínicas da FMB-UNESP e seus respectivos recém-nascidos, internados na Unidade de Cuidados Intensivos (30) ou Intermediários (4) do Berçário desta Instituição.

As parturientes foram selecionadas, no momento do parto, entre aquelas atendidas na maternidade e que tiveram resolução da gestação antes do termo e nascimento de conceito vivo com peso menor que 1500 g. Foram incluídos aqueles cuja resolução do parto ocorreu nos períodos em que o pesquisador ou outro membro da equipe do Berçário, previamente treinado na metodologia do estudo, estivesse presente no centro obstétrico, e após as assinaturas do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

Critérios de inclusão dos recém-nascidos

- Idade gestacional inferior a 37 semanas.
- Nascimento único de conceito com peso igual ou maior que 500 g e menor que 1500 g. O peso foi aferido na sala de parto, em balança eletrônica digital da marca Filizola®, modelo BIP BABY, com intervalo milesimal.
- Ausência de malformações maiores e/ou síndrome cromossômica, segundo o critério de CHUNG & MYRIANTHOPOULOS (1987).
- Ausência de sinais clínicos e/ou sorologia materna sugestivos de infecção congênita.
- Coleta imediatamente após o nascimento de amostra de sangue materno e do cordão umbilical.

Critérios de exclusão dos recém-nascidos

- Recém-nascidos com grave instabilidade hemodinâmica nos primeiros dias de vida, por não se considerar ético nestes casos a coleta de sangue para pesquisa.

Delineamento do estudo

Os níveis plasmáticos de vitamina A foram avaliados e correlacionados em vários momentos, assim definidos:

M_M = mães logo após o parto;

M_C = cordão umbilical;

M₃ = RN no 3º dia de vida;

M₁₄ = RN no 14º dia de vida;

M₂₈ = RN no 28º dia de vida.

Com base na evolução respiratória dos recém-nascidos, durante o período neonatal, foram constituídos os dois grupos de estudo, assim definidos:

Sem displasia broncopulmonar (**Sem DBP**): RN que aos 28 dias de vida não necessitavam de oxigenoterapia;

Com displasia broncopulmonar (**Com DBP**): RN dependentes de oxigênio aos 28 dias de vida e com alterações radiológicas pulmonares, conforme proposto por BANCALARI & GERHARDT (1986).

Coleta das amostras de sangue

- **Mães (M_M)**

Amostras de 1 ml de sangue, foram obtidas por punção de veia periférica logo após o nascimento.

- **Cordão umbilical (M_c)**

A coleta de 1 ml de sangue do cordão umbilical foi realizada por punção da veia umbilical.

- **Recém-nascidos (M₃, M₁₄, M₂₈)**

Foi coletado 1 ml de sangue por punção de veia periférica no 3º (M₃), 14º (M₁₄) e 28º (M₂₈) dias de vida.

Todas as amostras foram coletadas em ambiente com pouca luz e imediatamente após a coleta foram colocadas em tubos de Eppendorf heparinizados e envoltos com papel alumínio, para evitar a fotodegradação da vitamina A. As amostras foram centrifugadas a 1880 G durante 4 minutos, também em ambiente com pouca luz. O plasma pipetado foi colocado em frascos Eppendorf, protegidos da luz com papel alumínio e após passar em nitrogênio gasoso foi imediatamente congelado em freezer a -20°C e em seguida estocado a -70°C para posterior dosagem.

Variáveis clínicas estudadas

1. Maternas

- **Idade** – considerada como anos completos.
- **Número de gestações anteriores.**

- **Pré-natal** – número de consultas realizadas.
- **Tempo de amniorrexe** – intervalo de tempo em horas da rotura das membranas até o nascimento. A Rotura Prematura de Membranas (RPM) foi definida como a ruptura que ocorreu antes do início do trabalho de parto. Foi valorizado o tempo de rotura maior ou igual a 18 horas, conforme as normas do Serviço.
- **Corticoterapia antenatal** – considerada presente quando pelo menos um ciclo, compreendendo 2 doses de 12 mg intramuscular de betamesona, havia sido administrada à mãe no intervalo de 12 horas a 7 dias antes do nascimento.
- **Tipo de parto** – vaginal ou cesariana.

2. Neonatais

Os recém-nascidos dos 2 grupos de estudo (Sem DBP, Com DBP) foram acompanhados até 28 dias de vida e comparados em relação às seguintes variáveis:

- **Idade gestacional** - em semanas. A estimativa da idade gestacional baseou-se na idade calculada a partir da data da última menstruação, pela regra de Naegele (DELASCIO & GUARIENTO, 1981). Nos casos de dúvida ou desconhecimento da data da última menstruação, foi considerada a avaliação ultrasonográfica obstétrica antenatal precoce (antes de 20 semanas de gestação). Em todos os recém-nascidos prematuros, conforme rotina do Serviço, foi calculada a idade gestacional nas primeiras 24 horas de vida, pelo método de New Ballard (BALLARD *et al.*, 1991), valorizando-se esta avaliação quando não se dispunha das anteriormente citadas.

- **Peso e adequação do peso para a idade gestacional** – foram incluídos no estudo apenas os recém-nascidos de muito baixo peso (MBP) ou seja, os menores que 1500 g. Para avaliar a adequação do peso à idade gestacional utilizou-se a curva de crescimento fetal de Alexander (ALEXANDER et al., 1996), considerando-se adequado para a idade gestacional (AIG) o recém-nascido com peso de nascimento entre os percentis 10 e 90, pequeno para a idade gestacional (PIG) aquele abaixo do percentil 10 e grande para a idade gestacional (GIG) aquele acima do percentil 90.

Foi também avaliada a evolução ponderal dos recém-nascidos ao nascimento (P_N) e nos 3º (P_3), 7º (P_7), 14º (P_{14}) e 28º (P_{28}) dias de vida.

- **Perímetros cefálico** – em centímetros, foram medidos ao nascimento com fita métrica inelástica.
- **Comprimento** – foi medido ao nascimento em centímetros, com antropômetro de madeira.
- **Gênero** – masculino e feminino.
- **Boletim de Apgar** - O Apgar de primeiro minuto definiu as condições de vitalidade ao nascimento, considerando-se:
0 – 1 – 2 – 3 : depressão neonatal grave;
4 – 5 – 6 : depressão neonatal moderada;
≥ 7 : boa vitalidade.

Ao quinto minuto foram valorizadas as notas menores que 6 para caracterização da asfixia neonatal (APGAR, 1953).

- **Reanimação em sala de parto** – os recém-nascidos que nasceram em más condições de vitalidade foram reanimados segundo as normas da Academia Americana de Pediatria (AAP, 1994), adotadas na rotina de atendimento em sala de parto no Serviço.

- **Boletim de Silverman-Andersen (BSA)** – avaliado em sala de parto, para quantificar o grau de dificuldade respiratória. Notas maior ou igual a quatro (≥ 4) traduziram dificuldade respiratória de moderada a grave, com necessidade de assistência respiratória.
- **Tempo de internação na UTI neonatal** – dias transcorridos desde a admissão até a alta para a Unidade de Cuidados Intermediários, ou óbito. Este tempo de internação ultrapassou, por vezes, o período de observação do estudo, definido como 28 dias de idade pós-natal.
- **Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR)** – definida pelo critério clínico de desconforto respiratório precoce (nas primeiras horas de vida) e progressivo, associado ao critério radiológico proposto por MORRISON (1988), que caracteriza 4 graus da doença:
Grau I: aspecto retículo-granular discreto, broncograma aéreo na região mediastinal e contorno cardíaco bem delimitado;
Grau II: aspecto retículo-granular evidente, broncograma aéreo perihilar e contorno cardíaco visível;
Grau III: aspecto retículo-granular intenso e extenso, broncograma aéreo alcançando a periferia e contorno cardíaco pouco nítido;
Grau IV: opacificação total de campos pulmonares e contorno cardíaco totalmente borrado.
- **Terapia de Reposição de Surfactante (TRS)** – foi investigado o uso e o número de doses utilizadas. Segundo a padronização da Unidade, a TRS é indicada quando do diagnóstico clínico e radiológico de SDR e a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ encontra-se abaixo de 160 ou há necessidade de uma FiO_2 maior ou igual a 0,5 para a manutenção da PaO_2 entre 50 – 70 mmHg.

- **Persistência do Canal Arterial (PCA)** – diagnosticada pela presença de sinais clínicos como: precórdio hiperativo, sopro sistólico, taquicardia, taquipnéia, pulsos amplos, aumento da necessidade de oxigenoterapia e confirmada por Ecocardiograma. O tratamento seguiu a padronização do Serviço que consiste em restrição hídrica associada ao uso de diuréticos e nos casos não responsivos, tratamento farmacológico com indometacina ou a ligadura cirúrgica do canal.
- **Hemorragia peri-intraventricular (HPIV)** – diagnosticada por ultrassom transfontanelar, realizado na primeira semana de vida, com posterior avaliação semanal dos pacientes que apresentaram exame alterado, por um único observador membro da equipe da Disciplina de Neonatologia a FMB-UNESP. O critério diagnóstico utilizado foi o proposto por PAPILLE *et al.* (1978):

Grau I: hemorragia subependimária;

Grau II: hemorragia intraventricular sem dilatação ventricular;

Grau III: hemorragia intraventricular associada à dilatação ventricular;

Grau IV: hemorragia intraventricular associada à hemorragia intraparenquimatosa.
- **Assistência ventilatória** - foi investigado o uso e o tempo de uso de halo, de CPAP nasal, de ventilação mecânica, bem como o tempo de oxigenoterapia, as concentrações mínimas e máximas recebidas em cada modalidade de assistência respiratória e o tempo total de oxigenoterapia.
- **Infecção** – alterações clínicas e de exames subsidiários sugestivas de uma agressão bacteriana, acompanhadas ou não de hemocultura positiva. As infecções foram classificadas quanto ao seu início como:

Precoce : aquela que ocorreu até o segundo dia de vida, relacionada a fatores maternos e obstétricos.

Tardia : aparecimento após o segundo dia de vida, relacionada ao ambiente hospitalar e procedimentos invasivos a que foram submetidos.

- **Corticoterapia neonatal** - empregada no Serviço para o tratamento de recém-nascidos dependentes de ventilação mecânica na segunda ou terceira semana de vida e que não apresentam outro motivo para esta dependência além da possibilidade de estarem evoluindo com displasia broncopulmonar. O esquema utilizado compreendeu uma dose inicial de 0,5 mg/kg/dia com reduções de 50% da dose a cada 1 a 3 dias e um tempo total de tratamento entre 3 e 9 dias.

3. Nutricionais

As condutas clínicas para os recém-nascidos foram definidas e orientadas pela equipe médica responsável pela UTI Neonatal do HC-FMB UNESP, segundo a padronização do Serviço.

Neste estudo foram avaliadas diariamente as ofertas hídrica, calórica, protéica e de Vitamina A, tanto por via parenteral como enteral.

- **Nutrição Parenteral** - indicada no Serviço para todo recém-nascido com peso de nascimento inferior a 1000 g e para aqueles nos quais a alimentação pela via enteral está contra indicada ou quando a dieta não é suficiente para suprir as necessidades energéticas e protéicas (menos que 75% das necessidades diárias). A nutrição parenteral é iniciada tão logo ocorra a estabilização hemodinâmica do paciente, geralmente no 2º dia de vida. No primeiro dia de vida os pacientes recebem uma solução intravenosa de glicose e cálcio.

A oferta dos nutrientes ocorreu da seguinte forma:

Carboidratos (glicose): iniciou-se infusão de 3 a 4 mg/kg/min nos recém-nascidos com peso inferior a 1000 g e de 4 a 6 mg/kg/min nos maiores que 1000 g, aumentando-se diariamente a velocidade de infusão desde que o valor da glicose sangüínea fosse inferior a 150 mg/dl.

Proteínas: oferta iniciada no primeiro dia de nutrição parenteral, com 1g/kg/dia nos recém-nascidos com peso inferior a 1000 g e aumento de 0,5 a 1,0 g/kg/dia até atingir 3,0 a 3,5g/kg/dia. Nos maiores iniciou-se com 1 a 1,5 g/kg/dia aumentando 1,0 g/kg/dia até chegar a 3,0 g/kg/dia.

Lipídios: início no segundo dia de nutrição parenteral, com 0,5 g/kg/dia e aumento de 0,5 g/kg/dia até atingir 2,5 a 3,0 g/kg/dia nos menores que 1000 g. Nos maiores o início foi no primeiro dia de nutrição parenteral, em uma dose de 1g/kg/dia com aumentos de 0,5 g/kg/dia até 3,0 g/kg/dia.

Vitamina A: utilizou-se o polivitamínico Polivit A® a partir do primeiro dia de parenteral, na dose de 4 ml/kg que corresponde a 920 UI/kg, infundida sempre com a solução de lipídios.

A nutrição parenteral foi preparada na farmácia do HC sob fluxo laminar, adicionando-se todos os constituintes e subdividida em 2 frascos, os quais foram infundidos em 12 horas cada, com equipo opaco e sempre protegidos da luz.

- **Nutrição Enteral** - iniciada assim que o recém-nascido apresentasse estabilidade hemodinâmica e respiratória, sem apnéia, alteração neurológica ou outra evidência de asfixia (quadro clínico da síndrome da encefalopatia hipóxico-isquêmica e/ou Apgar de 5º minuto < 6); com ruídos hidroaéreos presentes, sem distensão abdominal ou anomalias gastrointestinais. A rotina alimentar do Serviço para prematuros com menos de 1000 g é iniciar a nutrição trófica com oferta de 10 ml/kg/dia de leite materno, assim que possível, na primeira semana de vida, e para os com mais de 1000 g iniciar a

nutrição enteral precoce com oferta de 10 a 20 ml/kg/dia de leite materno a cada 3 ou 4 horas, nas primeiras 48 horas de vida.

- **Ingesta de Vitamina A (I)** - calculada em Unidades Internacionais/kg/dia (UI/kg/dia) no período que compreendeu do primeiro ao terceiro dias de vida (I₃), do quarto ao sétimo(I₇), do oitavo ao décimo quarto (I₁₄) e do décimo-quinto ao vigésimo oitavo (I₂₈) dias de vida, considerando-se a somatória da ingesta no período e transformado por quilo de peso. Foram feitas análises separadas da oferta via parenteral e enteral, e posteriormente a sua somatória.

Por via enteral o cálculo foi baseado no volume e tipo de leite ofertado. A rotina do Serviço é a utilização de Leite Materno com suplementos nutricionais e na sua falta, a opção foram as fórmulas para prematuros. Não foi contabilizada a ingesta de vitamina A pelo leite quando o volume foi inferior a 15 ml/kg/dia, por ser este considerado apenas como nutrição trófica.

Calculamos também a ingesta diária total e na nutrição parenteral por quilograma de peso, com a finalidade de compararmos com as recomendações das necessidades diárias.

O Quadro 1, apresenta a densidade energética e protéica (por 100 ml) dos leites utilizados no Serviço, bem como a quantidade de vitamina A nos mesmos.

Quadro 1 – Composição dos leites utilizados (por 100 ml).

Tipo de Leite	Calorias (cal/100ml)	Proteínas (g/100ml)	Vitamina A (UI/100ml)
Leite Materno	70	1,70	173
Leite Materno + FM 85®	85	2,00	173
Pré-Nan® 14,3%	70	2,00	210
Pré-Nan® 16,3%	80	2,35	240
Similac® special care	81	2,20	1012

- **Suplementação vitamínica** - iniciada a partir da segunda semana de vida nos recém-nascidos que não estavam recebendo nutrição parenteral. O suplemento vitamínico utilizado foi o AD Til® na dose de 2 gotas/dia, o que corresponde a 5000 UI/dia de vitamina A.

Metodologia

1. Parâmetros da cromatografia líquida de alta resolução utilizados pelo método descrito

O sistema de Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC) compreende um módulo Modelo VARIAN® 9012, onde se localiza a bomba de injeção, responsável por manter uma velocidade de fluxo do solvente através da coluna. Acoplado a este sistema temos um transdutor de pressão, que serve para monitorar a pressão do sistema até a coluna e um sistema de injeção da amostra, necessário para a introdução da amostra na coluna. O "looping" utilizado neste sistema de injeção corresponde a 100 µl. Após a amostra ser introduzida, a fase móvel é transportada através da coluna onde a separação do soluto é realizada. O aparelho utilizado para HPLC foi da marca VARIAN®.

A fase móvel utilizada neste método corresponde à mistura de 70% de Acetonitrila, 20% de diclorometano e 10% de metanol para um volume total de 100 ml.

A coluna utilizada corresponde a uma coluna C18 para HPLC da marca VARIAN®. Seu diâmetro é de 4,6 mm e seu comprimento de 25 cm, e o diâmetro de suas partículas é de 5 µm, sendo especialmente designada para a separação de vitaminas. O fluxo utilizado foi de 1,2 ml/minuto.

Utilizou-se para detectar a eluição dos solutos, o detector UV, Modelo VARIAN 9050®, com comprimento de onda de 325 nm. A sensibilidade do detector foi de 0,01 a.u.f.s. (detecção de retinol a 325 nm). Para processar estes resultados foram utilizados amplificadores e controles eletrônicos que convertem a resposta do detector num sinal de saída para o integrador e o registrador de dados. Utilizamos o programa *L. C. Star Workstation*, previamente preparado pela VARIAN®, para realizar esta conversão.

A montagem do método e a execução da pesquisa foram efetuadas no Laboratório de Pesquisa do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP pelos docentes, juntamente com uma auxiliar acadêmica do Laboratório de Pesquisa.

2. Curva padrão

Para a quantificação da amostra foram usadas curvas padrão externas com calibração linear. Na padronização externa, inicialmente injetam-se volumes exatamente iguais de amostras que contenham diferentes concentrações ou massas dos compostos de interesse. Com o tamanho dos picos obtidos (medidos em área ou altura do pico), constrói-se um gráfico de área ou altura de pico em função das massas analisadas.

Para a vitamina A e Palmitato, foram utilizados 4 pontos para cada curva padrão, com 3 repetições para cada ponto (Quadro 2).

Quadro 2 - Características descritivas da curva padrão. Médias dos pontos de 1 a 4.

Variável	P1 $\mu\text{mol/l}$	Área P1 (cm^2)	Tempo P1 (min)	P2 $\mu\text{mol/l}$	Área P2 (cm^2)	Tempo P1 (min)	P3 $\mu\text{mol/l}$	Área P3 (cm^2)	Tempo P3 (min)	P4 $\mu\text{mol/l}$	Área P4 (cm^2)	Tempo P4 (min)
Vitamina A	0,86	55074	3.143	1,72	90493	3.209	3,45	191078	3.236	6,90	249440	30167
Palmitato	0,76	50182	16.925	1,53	109151	16.754	3,05	228181	17.426	6,10	476868	16.880

A calibração de cada curva padrão foi realizada automaticamente por um programa chamado de *L.C. Star Workstation* previamente preparado pela VARIAN®, onde os resultados são baseados no cálculo do coeficiente de correlação (R^2) entre cada ponto, formando uma reta e o cálculo do desvio entre cada injeção, correspondente a cada ponto da curva padrão (RSD), conforme indicado no Quadro 3.

Quadro 3 – Características da curva padrão externo.

	Vitamina A	Palmitato
RSD	9,090%	13,49%
Tipo	Linear	Linear
Origem	Ponto 0	Ponto 0
Coeficiente Correlação (R^2)	0,995655	0,996285
Equação da reta	$Y = + 5,4792e + 004x$	$Y = + 7,6658e + 004x$

A cada dia em que foram passadas as amostras, também foi realizada uma verificação da curva padrão. Esta verificação é realizada diariamente quando injetamos todos os padrões em quantidades previamente conhecidas e programamos o aparelho para quantificar estes valores e a percentagem de desvio em relação à curva padrão. O desvio máximo permitido para cada verificação realizada foi de 15%.

3. Reativos

Foram utilizados reativos graus HPLC da MALLINCKRODT ChromAR®HPLC para a fase móvel. Para a curva padrão utilizou-se reativos *Sigma Chemical Company*®.

Os padrões correspondem à seguinte identificação:

Vitamina A – All-trans-retinol 70% (R7632) grau HPLC;

Palmitato – vitamina-A-palmitate (95150) grau HPLC.

Para o preparo de cada ponto da curva padrão, foram utilizadas diluições a partir de uma solução estoque.

A solução estoque de vitamina A continha 35,0 mg%. Paralelamente foi preparada uma solução A contendo 27,6 µmol/l. A partir desta solução A foram preparados 4 pontos da curva padrão, correspondendo respectivamente 0,86 µmol/l, 1,72 µmol/l, 3,45 µmol/l e 6,9 µmol/l.

A solução estoque de Palmitato continha 24,4 µmol/l. A partir desta solução foram preparados 4 pontos da curva padrão, correspondendo respectivamente 0,76 µmol/l, 1,53 µmol/l, 3,05 µmol/l e 6,1 µmol/l.

4. Determinação da amostra

4.1. Descrição do método original

O método utilizado para dosagem de vitamina A foi modificado a partir do método de ARNAUD *et al.* (1991). No método original partiu-se inicialmente de uma alíquota de 200 µl de soro no qual adicionou-se 200 µl de etanol. A solução foi homogeneizada em um agitador por 5 segundos. As vitaminas foram extraídas em 500 µl de hexano e homogeneizadas durante 2 minutos. Após a centrifugação a 1880 g por

5 minutos, do sobrenadante foram retirados 250 µl e transferidos para um tubo seco, e evaporado em fluxo contínuo de nitrogênio. No momento das determinações da vitamina A, as amostras foram reconstituídas com uma mistura da solução de 200 µl utilizada na fase móvel, após homogeneizada por 2 minutos, sendo injetado 50 µl de amostra no sistema HPLC. O *looping* utilizado no HPLC por este método foi de 50 µl e comprimento de onda de 325 nm.

Após a realização de vários testes com o método descrito, verificou-se que sua sensibilidade para pequenos valores de vitamina A era baixa, portanto foram necessárias várias modificações e adaptações para possibilitar a detecção de pequenos valores de vitaminas. As modificações realizadas do método original foram: *looping* de 100 µl e comprimento de onda de 325 nm. Aumentou-se a quantidade da amostra e hexano para 250 µl, aumento do tempo de homogeneização da amostra para 5 minutos, a secagem da amostra realizada no SPEED VAC por 40 minutos e utilizou-se o palmitato, como padrão interno da amostra.

4.2. Coleta da amostra

Foi coletada uma amostra de sangue por punção em veia periférica, a qual foi transferida para um tubo de Eppendorff onde previamente foi colocada uma gota de heparina, e centrifugado imediatamente por 5 minutos em microcentrífuga. O sobrenadante foi retirado e colocado em tubo de Eppendorf envolto previamente em papel alumínio e armazenado em freezer -80°C. Durante todo o procedimento da coleta, a sala permanecia sob luz amarela.

4.3. Preparo da amostra e descrição do método

Foi utilizada uma alíquota de 250 µl de soro na qual adicionou-se 250 µl de etanol, o qual continha 12,2 µmol/l de palmitato. A solução foi homogeneizada em um agitador de tubo, modelo AT 56 da marca Phoenix® por 5 minutos. As vitaminas foram extraídas em 500 µl de hexano e homogeneizadas durante 10 minutos. Após a centrifugação a 1880 G por 1 minuto, foi retirado todo o sobrenadante e lavou-se este tubo por 2 vezes consecutivas com hexano, retirando-se assim todo o sobrenadante que continha a vitamina. Este foi transferido para um tubo seco, e transportado para evaporação total no SPEED VAC SC110® – marca Savant por 40 minutos. No momento das determinações da vitamina A e do palmitato, as amostras foram reconstituídas com uma mistura da solução de 500 µl utilizada na fase móvel, colocadas no banho de ultra-som por 20 minutos, e filtradas em membranas Durapore® (Milli-Q) de 0,45 µm e após injetadas no HPLC. O looping utilizado no HPLC por este método foi de 100 µl e comprimento de onda de 325 nm. Todo o procedimento foi executado em sala escura, com iluminação por lâmpada amarela repelux®.

4.4. Recuperação da amostra

Utilizou-se o palmitato como padrão interno da amostra para quantificar a recuperação do método durante a extração da amostra. O palmitato é considerado um bom padrão interno porque não é encontrado normalmente no sangue e portanto sua adição à amostra e determinação posterior, permite saber o quanto se perdeu do palmitato acrescentado e por correspondência o quanto foi perdido das vitaminas da amostra. Sabendo-se a percentagem do palmitato recuperado, faz-se a correção da vitamina A.

A cada tubo de coleta acrescentou-se 12,2 $\mu\text{mol/l}$ de palmitato, que foi incorporado à amostra, tendo sofrido os mesmos procedimentos que a vitamina A presente no sangue e portanto presumiu-se que sua perda seja semelhante à vitamina A.

No Quadro 3 mostramos a média de recuperação de palmitato nas amostras analisadas.

Quadro 3 - Valor do palmitato injetado, média do palmitato recuperado e percentagem média de recuperação do palmitato na amostra.

Palmitato Padrão ($\mu\text{mol/l}$)	Média do Palmitato recuperado da Amostra ($\mu\text{mol/l}$)	Percentagem média de recuperação do Palmitato (%)
12,2	10,992	90,099

Metodologia Estatística

1. O estudo da associação entre as variáveis estudadas foi realizado utilizando-se o teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações multinomiais (GOODMAN, 1964; 1965).

Foram utilizadas letras minúsculas para indicar os resultados das comparações entre grupos fixada a categoria de resposta e, letras maiúsculas, nas comparações das categorias de respostas dentro do grupo. Para a interpretação das letras deve-se proceder da seguinte maneira:

- duas proporções seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula não diferem quanto aos respectivos grupos na categoria de resposta em consideração;
 - duas proporções seguidas de pelo menos uma mesma letra maiúscula não diferem quanto às respectivas categorias de resposta dentro do grupo em consideração.
2. Para o estudo da variável vitamina A no cordão ou 3º, 14º ou 28º dias, segundo o grupo de DBP empregou-se o teste t de Student para amostras independentes, quando a variável apresentou distribuição normal de probabilidade e o teste não paramétrico Mann-Whitney quando a distribuição de normalidade não estava presente. Na tabela das medidas descritivas a indicação do resultado do teste estatístico foi realizada correspondendo à média quando o teste foi paramétrico (t de Student) e a mediana quando o teste foi o não paramétrico (Mann-Wthiney) (STREINER & NORMAN, 1994).
3. O estudo do valor plasmático de vitamina A nos momentos estudados, foi realizado considerando todos os indivíduos conjuntamente (teste não paramétrico de Wilcoxon para 2 momentos e Freedman para 4 momentos) e separados pelos grupos de DBP. Nesta situação considerou-se a análise de medidas repetidas não paramétricas envolvendo 2 grupos e 2 momentos no caso de mãe e cordão e 2 grupos e 4 momentos quando considerou-se o efeito temporal do recém-nascido (cordão, 3º, 14º e 28º dias). Os resultados foram apresentados utilizando-se letras minúsculas na comparação dos grupos fixado momento e maiúsculas na comparação dos momentos dentro do grupo (STREINER & NORMAN, 1994). A interpretação da significância deve ser realizada à semelhança do teste de Goodman.

4. O teste de associação entre ingesta e níveis plasmáticos de vitamina A; entre os pesos corporais e entre os níveis plasmáticos de vitamina A, nos diversos momentos estudados, segundo os grupos de DBP foi avaliado considerando o coeficiente de correlação linear de Spearman entre pares de interesse (STREINER & NORMAN, 1994).

Todos os resultados, no presente trabalho, foram discutidos considerando-se como significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características gerais referentes aos 34 binômios (mães e recém-nascidos e a comparação entre os dois grupos de estudo: Sem DBP (n = 24) e Com DBP (n = 10), estão apresentadas a seguir em tabelas e/ou figuras.

Na análise das características clínicas e no estudo da vitamina A em mãe e cordão umbilical foram incluídos todos os 34 recém-nascidos. Durante o estudo cinco recém-nascidos foram a óbito e em outros 6 recém-nascidos não foi possível obter todas as coletas, em um deles por recusa materna e nos demais por dificuldades técnicas ou por apresentarem problemas hemodinâmicos no dia da coleta.

1. Características gerais da amostra estudada

A Tabela 1 apresenta características gerais das mães e recém-nascidos da amostra estudada.

Tabela 1 – Características gerais. Mediana (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis, valores mínimo (Min), máximo (Max), média (ξ) e desvios padrão (s) da amostra estudada.

Variáveis	n = 34			
	Md (Q ₁ ; Q ₃)	Min	Max	$\xi \pm s$
Idade materna (anos)	22,5 (19,5; 29,2)	15,0	39,0	24,5 $\pm$ 6,7
Gestações Anteriores	1,5 (1,0; 3,0)	1,0	7,0	2,3 $\pm$ 1,7
Consulta Pré-natal	4,0 (3,0; 5,0)	1,0	8,0	4,1 $\pm$ 1,8
Idade Gestacional (semanas)	30,0 (28,0; 31,0)	24,0	36,0	29,5 $\pm$ 2,7
Peso ao nascer (g)	1227,5 (981,2; 1360,0)	535,0	1495,0	1156,0 $\pm$ 248,37

2. Características da amostra estudada segundo a ocorrência de DBP

As Tabelas 2 a 4 apresentam as características demográficas maternas. Na Tabela 2 observamos que não houve diferença significativa entre os grupos estudados em relação à idade e paridade materna, número de consultas de pré-natal e tipo de parto.

Observa-se na Tabela 3 que a amniorrexe por mais que 18 horas foi freqüente nesta amostra estudada, não havendo diferença significativa entre os 2 grupos.

A Tabela 4 apresenta os resultados referentes ao uso de corticóide antenatal. Destaca-se nesta, elevada freqüência do uso de corticóide antenatal nos dois grupos sem diferença significativa entre eles, porém no grupo Sem DBP houve predomínio significativo de mães que usaram corticóide em relação àquelas que não usaram, enquanto que no grupo Com DBP a diferença entre uso ou não de corticóide não alcançou a significância estatística.

Tabela 2 – Variáveis maternas; medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis e resultado do teste estatístico da comparação segundo a ocorrência de DBP.

Variáveis Maternas	DBP		Análise Estatística	
	Sem (n = 24) Md (Q ₁ ; Q ₃)	Com (n = 10) Md (Q ₁ ; Q ₃)	Resultado teste	Teste de p
Idade (anos) [®]	22,5 (20,2; 26,7)	23,0 (18,7; 33,2)	0,04	> 0,05
Gestações Anteriores [®]	1,0 (1,0; 2,7)	2,5 (1,0; 4,2)	1,05	> 0,05
Consultas pré-natal [®]	4,0 (3,0; 5,0)	5,0 (3,2; 5,0)	0,73	> 0,05
Parto Cesárea [*]	15 (62,5%)	4 (40,0%)	1,25	> 0,05

⊗ Teste de Mann-Whitney

• Teste de Goodman

Tabela 3 – Rotura Prematura das Membranas Amnióticas (RPM) por tempo maior ou igual a 18 horas; distribuição (%) da frequência segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	RPM		TOTAL n
	< 18 horas	≥ 18 horas	
Sem DBP	13 (54,2%) Aa	11 (45,8%) Aa	24
Com DBP	7 (70,0%) Aa	3 (30,0%) Aa	10
TOTAL	20 (58,8%)	14 (41,2%)	34

Análise estatística: teste de Goodman

Tabela 4 – Uso do corticóide antenatal; distribuição (%) segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	Corticóide Antenatal		TOTAL n
	Ausente	Presente	
Sem DBP	6 (26,1%) Aa	17 (73,9%) Ba	23
Com DBP	3 (33,3%) Aa	6 (66,7%) Aa	9
TOTAL	9 (28,1%)	23 (71,9%)	32

Análise estatística: teste de Goodman

As tabelas 5 a 8 apresentam as características demográficas dos recém-nascidos dos grupos Sem e Com DBP e demonstram que não houve diferença significativa entre os recém-nascidos dos 2 grupos estudados quanto à: idade gestacional, boletim de Apgar no 1º e 5º minutos, gênero, peso e perímetro cefálico ao nascimento. Em relação ao comprimento houve diferença significativa, sendo os recém-nascidos Sem DBP 1,84 cm maiores que os Com DBP (Tabelas 5 a 7).

Na análise da adequação do peso para a idade gestacional (Tabela 8), houve em ambos os grupos predomínio significativo de recém-nascidos com peso adequado para a idade gestacional. O percentual de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional foi maior no grupo Sem DBP (29,2% x 10,0%), mas esta diferença não alcançou significância estatística.

Tabela 5 – Variáveis dos recém-nascidos no momento do parto; medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis e resultado do teste estatístico da comparação segundo a ocorrência de DBP.

Variáveis RN no momento parto	DBP		Análise Estatística	
	Sem (n = 24) Md (Q ₁ ; Q ₃)	Com (n = 10) Md (Q ₁ ; Q ₃)	Teste de Mann-Whitney	p
Idade gestacional (semanas)	30,5 (28,0; 31,7)	28,5 (28,0; 30,0)	1,29	> 0,05
APGAR 1º minuto	4,5 (2,2; 7,0)	4,0 (3,0; 6,5)	0,49	> 0,05
APGAR 5º minuto	8,5 (7,2; 9,0)	7,5 (5,2; 9,0)	1,46	> 0,05

Tabela 6 – Gênero dos recém-nascidos; distribuição (%) segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	Gênero		TOTAL n
	Masculino	Feminino	
Sem DBP	12 (50,0%) Aa	12 (50,0%) Aa	24
Com DBP	3 (30,0%) Aa	7 (70,0%) Aa	10
TOTAL	15 (44,1%)	19 (55,9%)	34

Análise estatística: teste de Goodman

Tabela 7 – Variáveis dos recém-nascidos; médias e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) e resultado do teste estatístico da comparação segundo a ocorrência de DBP.

Variáveis RN	DBP		Análise Estatística	
	Sem (n = 24) $\bar{x} \pm s$	Com (n = 10) $\bar{x} \pm s$	Teste t de Student	p
Peso nascimento (g)	1180,42 $\pm$ 265,57	1097,50 $\pm$ 201,36	1,77	> 0,05
Comprimento (cm)	37,69 $\pm$ 3,33	35,85 $\pm$ 2,83	2,45	< 0,05
Perímetro cefálico (cm)	26,83 $\pm$ 2,22	26,30 $\pm$ 1,55	1,91	> 0,05

Tabela 8 – Adequação do peso para idade gestacional dos recém-nascidos; distribuição (%) segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	PESO/ IDADE GESTACIONAL		TOTAL n
	PAIG	PIG	
Sem DBP	17 (70,8%) Ba	7 (29,2%) Aa	24
Com DBP	9 (90,0%) Ba	1 (10,0%) Aa	10
TOTAL	26 (76,5%)	8 (23,5%)	34

PAIG: peso adequado para idade gestacional

PIG: peso pequeno para idade gestacional

Análise estatística: teste de Goodman

Na Tabela 9 evidencia-se que foi bastante freqüente a necessidade de reanimação em sala de parto, pois quase 65% dos recém-nascidos foram reanimados, não havendo diferença significativa entre os grupos. Entretanto, ao analisar-se a freqüência de reanimação em cada grupo constatou-se que nos recém-nascidos Sem DBP não houve diferença entre as proporções dos que necessitaram ou não de reanimação, enquanto no grupo Com DBP houve uma proporção significativamente maior de recém-nascidos reanimados em relação aos que não necessitaram de reanimação.

Tabela 9 – Necessidade de reanimação dos recém-nascidos em sala de parto; distribuição (%) segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	Reanimação		TOTAL n
	Ausente	Presente	
Sem DBP	10 (41,7%) Aa	14 (58,3%) Aa	24
Com DBP	2 (20,0%) Aa	8 (80,0%) Ba	10
TOTAL	12 (35,3%)	22 (64,7%)	34

Análise estatística: teste de Goodman

A Tabela 10 demonstra que a maioria dos recém-nascidos estudados apresentou, já em sala de parto, desconforto respiratório de intensidade moderada a grave, conforme evidenciado pelo Boletim de Silverman-Andersen igual ou maior que 4, não havendo diferença significativa entre os grupos quanto a esta variável. Destaca-se nesta tabela que apenas 3 dos 34 recém-nascidos estudados tiveram notas menores que 4, sendo estes pertencentes ao grupo Sem DBP.

Tabela 10 – Valores do Boletim de Silverman-Andersen (BSA) dos recém-nascidos; distribuição (%) segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	BSA		TOTAL n
	< 4	≥ 4	
Sem DBP	3 (12,5%) Aa	21 (87,5%) Ba	24
Com DBP	0 (0,0%) Aa	10 (100,0%) Ba	10
TOTAL	3 (8,8%)	31 (91,2%)	34

Análise estatística: teste de Goodman

3. Evolução clínica dos recém-nascidos no período neonatal segundo a ocorrência de DBP

A morbidade neonatal foi elevada nesta casuística e representada principalmente pela Síndrome do Desconforto Respiratório (64,7%), infecções (82,4%), persistência do canal arterial (38,2%) e hemorragia peri-intraventricular (35,3%).

Os resultados referentes à distribuição da frequência destas patologias nos 2 grupos de estudo, bem como a associação das mesmas com o desfecho DBP estão demonstrados nas Tabelas 11 a 14.

A análise da Tabela 11 demonstra que houve associação da SDR com a ocorrência de DBP, pois a ausência de SDR foi significativamente mais freqüente no grupo Sem DBP (45,8%) do que no grupo Com DBP (10%). Destaca-se a associação da gravidade da SDR com a ocorrência de DBP, pois a ocorrência de SDR graus 3 e 4 foi significativamente mais freqüente no grupo Com DBP, enquanto que a SDR graus 1 e 2 não diferiu entre os grupos. Ao analisar o grupo Sem DBP constatou-se que nestes recém-nascidos o mais freqüente foi à ausência de SDR, seguido da doença leve (graus 1 e 2) e a proporção de SDR graus 3 e 4 foi significativamente menos freqüente que a ausência da doença. No grupo Com DBP ocorreu o inverso, com predomínio significativo de SDR graus 3 e 4 em relação à ausência da doença.

Tabela 11 – Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) nos recém-nascidos; distribuição (%) segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	SDR			TOTAL n
	Ausente	Grau 1 e 2	Grau 3 e 4	
Sem DBP	11 (45,8%) Bb	9 (37,5%) ABa	4 (16,7%) Aa	24
Com DBP	1 (10,0%) Aa	4 (40,0%) ABa	5 (50,0%) Bb	10
TOTAL	12 (35,3%)	13 (38,2%)	9 (26,5%)	34

Análise estatística: teste de Goodman

Na Tabela 12 evidencia-se na comparação entre os grupos que existe associação significativa de infecção com o desfecho DBP. Merece destaque a elevada frequência de infecção bacteriana que predominou de forma significativa nos 2 grupos de estudo.

Tabela 12 – Infecção nos recém-nascidos; distribuição (%) da frequência segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	Infecção		TOTAL n
	Ausente	Presente	
Sem DBP	6 (25,0%) Ab	18 (75,0%) Ba	24
Com DBP	0 (0,0%) Aa	10 (100,0%) Bb	10
TOTAL	6 (17,6%)	28 (82,4%)	34

Análise estatística: teste de Goodman

Conforme demonstra a Tabela 13 a análise entre os grupos mostrou associação significativa de PCA com a ocorrência de DBP. Analisando a frequência desta patologia dentro de cada grupo demonstra-se que nos recém-nascidos do grupo Sem DBP houve predomínio significativo de ausência de PCA enquanto que o inverso ocorre no grupo Com DBP, onde a PCA predominou significativamente em 90% dos casos.

Tabela 13 – Persistência do Canal Arterial (PCA) nos recém-nascidos; distribuição (%) da frequência segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	PCA		TOTAL n
	Ausente	Presente	
Sem DBP	20 (83,3%) Bb	4 (16,7%) Aa	24
Com DBP	1 (10,0%) Aa	9 (90,0%) Bb	10
TOTAL	21 (61,8%)	13 (38,2%)	34

Análise estatística: teste de Goodman

A Tabela 14 mostra que os resultados referentes à hemorragia peri-intraventricular foram semelhantes aos da PCA, ou seja, houve associação significativa desta patologia com a ocorrência de DBP. Dentro do grupo Sem DBP houve predomínio significativo de ausência da HPIV, enquanto no grupo Com DBP a HPIV ocorreu em 60% dos casos, porém sem diferença significativa.

Tabela 14 – Hemorragia Peri-intraventricular (HPIV) nos recém-nascidos; distribuição (%) da frequência segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	HPIV		TOTAL n
	Ausente	Presente	
Sem DBP	18 (75,0%) Bb	6 (25,0%) Aa	24
Com DBP	4 (40,0%) Aa	6 (60,0%) Ab	10
TOTAL	22 (64,7%)	12 (35,3%)	34

Análise estatística: teste de Goodman

4. Assistência respiratória no período neonatal segundo a ocorrência de DBP

Os resultados referentes à assistência respiratória encontram-se nas Tabelas 15 a 18.

O surfactante exógeno foi utilizado de forma terapêutica em aproximadamente um terço desta amostra.

Coerente com a maior gravidade da SDR, no grupo Com DBP, observa-se (Tabela 15) que houve associação significativa do uso da terapia de reposição do surfactante exógeno com a ocorrência de DBP. Na análise dentro de cada grupo constatou-se diferença significativa quanto a frequência desta terapêutica nos recém-nascidos do grupo Sem DBP, sendo que a maioria não recebeu surfactante, enquanto que nos do grupo Com DBP houve predomínio do uso em 60% dos casos, porém sem diferença significativa.

Tabela 15 – Terapia de Reposição de Surfactante (TRS) exógeno nos recém-nascidos; distribuição (%) da frequência de uso segundo a ocorrência de DBP.

GRUPO	TRS		TOTAL n
	Ausente	Presente	
Sem DBP	18 (75,0%) Bb	6 (25,0%) Aa	24
Com DBP	4 (40,0%) Aa	6 (60,0%) Ab	10
TOTAL	22 (64,7%)	12 (35,3%)	34

Análise estatística: teste de Goodman

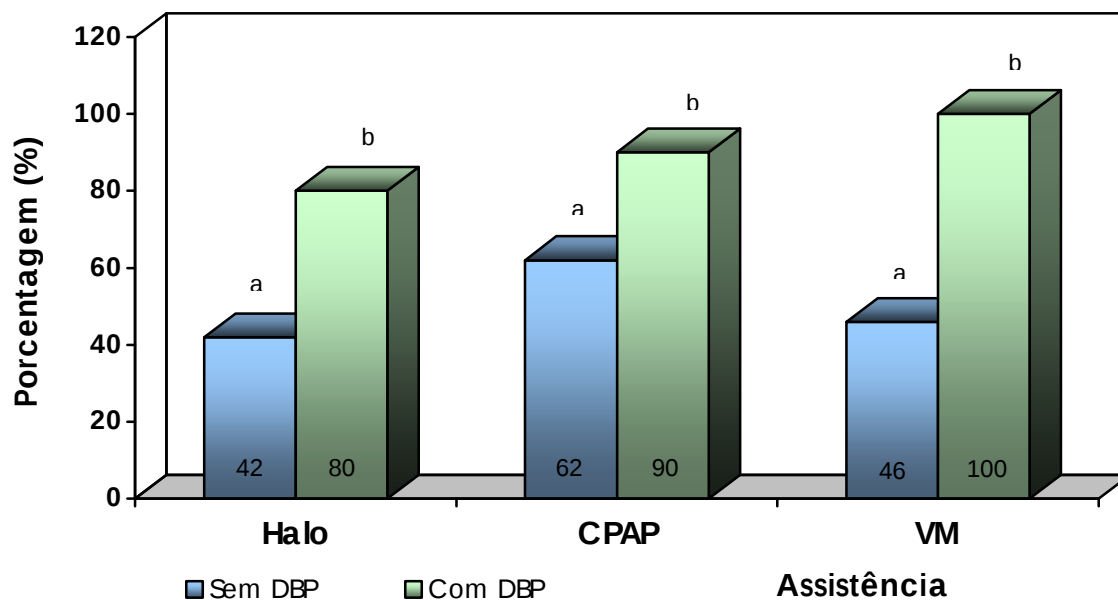
Na Tabela 16 e Figura 1 está demonstrada a frequência e o tempo de uso de cada modalidade de assistência respiratória nos grupos Sem e Com DBP, destacando-se que nos recém-nascidos do grupo Com DBP o tempo de ventilação mecânica, CPAP nasal e oxigenoterapia por halo foi significativamente maior em relação aos do grupo Sem DBP. A frequência do uso de cada modalidade foi maior nos recém-nascidos do grupo Com DBP, especialmente a ventilação mecânica, empregada em todos os recém-nascidos deste grupo e em apenas 45,8% dos recém-nascidos do grupo Sem DBP.

Tabela 16 – Tempo (dias) de utilização de halo, CPAP e VM; medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis e resultado do teste estatístico da comparação segundo a ocorrência de DBP.

Modalidade Assistência Respiratória	DBP				Análise Estatística	
	Sem		Com		Teste de	
	n	Md (Q ₁ ; Q ₃)	n	Md (Q ₁ ; Q ₃)	Mann-Whitney	p
HALO	10	1,0 (1,0; 2,0)	8	18,5 (11,2; 25,7)	3,36	< 0,001
CPAP	15	3,0 (1,0; 6,0)	9	9,0 (6,0; 18,5)	2,66	< 0,01
VM	11	1,0 (1,0; 8,0)	10	11,0 (7,7; 18,2)	2,26	< 0,05

CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas

VM: ventilação mecânica



CPAP – pressão positiva contínua em vias aéreas

Figura 1 – Frequência (%) do uso de Halo, CPAP e VM segundo a ocorrência de DBP.

Em relação à concentração máxima de oxigênio (%) ofertada em cada modalidade de assistência respiratória nos 2 grupos de estudo, não houve diferenças significativas, conforme está demonstrado na Tabela 17.

Tabela 17 – Concentração máxima de oxigênio (%) no halo, CPAP e VM; medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis e resultado do teste estatístico da comparação segundo a ocorrência de DBP.

Concentração Máxima O ₂	DBP				Análise Estatística	
	Sem		Com		Teste de	
	n	Md (Q ₁ ; Q ₃)	n	Md (Q ₁ ; Q ₃)	Mann-Withney	p
HALO	10	37,5 (30,0; 60,0)	8	30,0 (27,7; 37,5)	1,56	> 0,05
CPAP	15	37,0 (35,0; 55,0)	9	36,0 (36,0; 53,0)	0,09	> 0,05
VM	11	80,0 (50,0; 100,0)	10	100,0 (40,0; 100,0)	0,49	> 0,05

CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas

VM: ventilação mecânica

A mediana do tempo total de oxigenoterapia foi cerca de 10 vezes maior e o tempo de internação em UTI 5 vezes maior nos recém-nascidos do grupo Com DBP em relação aos do grupo Sem DBP, sendo estas diferenças altamente significativas (Tabela 18).

Tabela 18 – Tempo de oxigenoterapia e de internação na UTI; medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis e resultado do teste estatístico segundo a ocorrência de DBP.

Tempo (dias)	DBP				Análise Estatística	
	Sem (n = 24)		Com (n = 10)		Teste de	
	n	Md (Q ₁ ; Q ₃)	n	Md (Q ₁ ; Q ₃)	Mann-Whitney	p
Oxigenoterapia	23	3,0 (1,0; 8,0)	10	36,5 (31,5; 48,7)	3,80	< 0,0005
Internação UTI	24	8,0 (2,2; 15,7)	10	41,0 (23,2; 49,0)	4,24	< 0,00005

5. Níveis plasmáticos de vitamina A maternos e do cordão umbilical

5.1. Do total de mães e recém-nascidos

Comparando-se as medianas dos 34 binômios (mães e recém-nascidos) evidencia-se que os valores de vitamina A em sangue do cordão umbilical foram significativamente menores que os valores maternos (Tabela 19 e Figura 2).

Tabela 19 – Níveis plasmáticos de vitamina A; comparação entre os valores maternos e do cordão umbilical (M_M e M_C). Medianas (Md), 1º (Q_1) e 3º (Q_3) quartis, valores mínimo, máximo e resultado do teste estatístico.

Estatística Descritiva	Vitamina A ($\mu\text{g/dl}$)		Teste de Wilcoxon
	M_M (n = 34)	M_C (n = 34)	
Min	26,93	16,62	
Q_1	44,69	20,63	4,73
Md	52,14	26,07	$p < 0,0001$
Q_3	62,17	33,52	
Max	111,16	88,24	

5.2. Dos grupos Sem e Com DBP

Na Tabela 20 e Figura 2 a comparação entre os grupos demonstra que não houve associação entre os valores maternos ou de cordão umbilical e a ocorrência de DBP. Comparando-se em cada grupo os valores de mãe e do cordão umbilical evidenciou-se que tanto nos recém-nascidos do grupo Sem DBP como nos do grupo Com DBP os valores maternos foram significativamente maiores que os do cordão umbilical.

Tabela 20 – Níveis plasmáticos de vitamina A; comparação entre os valores maternos e de cordão umbilical (M_M e M_C) segundo a ocorrência de DBP. Medianas (M_d), 1º (Q_1) e 3º (Q_3) quartis, valores mínimo, máximo e resultado do teste estatístico.

Grupos	Estatística Descritiva	Vitamina A ($\mu\text{g} / \text{dl}$)		Resultado estatístico comparação momentos
		M_M	M_C	
Sem DBP (n=24)	Min	26,93	16,62	4,26 $p < 0,0001$
	Q_1	43,55	20,06	
	M_d	49,56 Ba	25,50 Aa	
	Q_3	62,46	29,80	
	Max	111,16	88,24	
Com DBP (n = 10)	Min	34,67	20,34	2,60 $p < 0,01$
	Q_1	49,85	22,06	
	M_d	54,15 Ba	30,37 Aa	
	Q_3	60,74	38,10	
	Max	83,37	56,44	
Resultado estatístico comparação grupos		0,43 $p > 0,05$	1,29 $p > 0,05$	

Análise estatística: teste de Wilcoxon

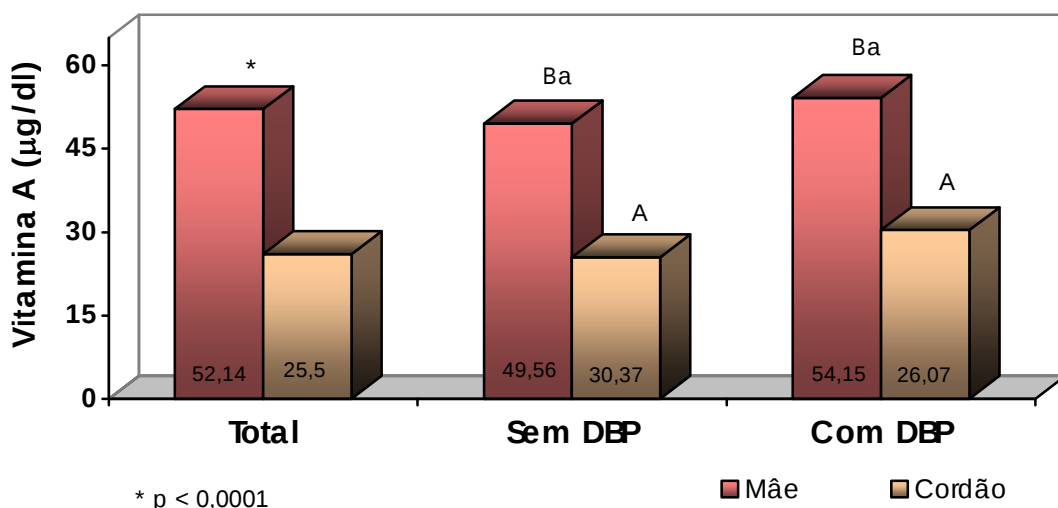


Figura 2 - Níveis plasmáticos de Vitamina A ($\mu\text{g}/\text{dl}$): comparação entre os valores maternos e do cordão umbilical, segundo a ocorrência de DBP.

6. Níveis plasmáticos de vitamina A dos recém-nascidos

6.1. Do total de recém-nascidos

Em 22 recém-nascidos foi possível a dosagem da vitamina A em todos os momentos de estudo e o resultado encontra-se na Tabelas 21 e Figura 3 onde observamos que os valores das medianas foram semelhantes no sangue do cordão umbilical e nos 3º e 28º dias, apresentando-se significativamente maiores no 14º dia de vida.

Tabela 21 – Níveis plasmáticos de vitamina A em recém-nascidos de muito baixo peso até o 28º dia de vida; comparação entre os momentos estudados. Medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis, valores mínimo, máximo e resultado do teste estatístico.

Estatística Descritiva	Vitamina A (µg/dl)				Teste de Freedman
	M _C (n = 22)	M ₃ (n = 22)	M ₁₄ (n = 22)	M ₂₈ (n = 22)	
Min	18,34	14,90	21,49	12,89	
Q ₁	21,20	23,78	28,36	21,49	14,89
Md	25,50 A	28,94 A	40,68 B	27,79 A	p < 0,005
Q ₃	32,95	34,38	51,57	41,26	
Max	88,24	83,37	76,21	83,94	

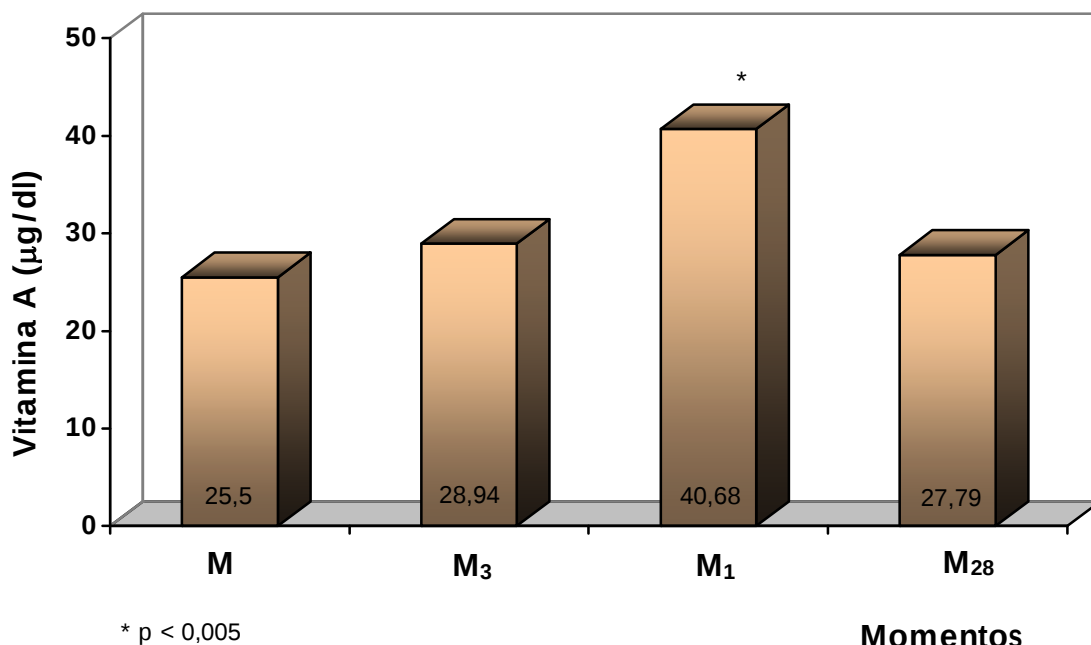


Figura 3 - Níveis plasmáticos de Vitamina A (µg/dl) em recém-nascidos de muito baixo peso até o 28º dia de vida, nos momentos estudados.

6.2. Dos recém-nascidos Sem e Com DBP

Na Tabela 22 e na Figura 4, investigando-se a associação entre os níveis de vitamina A em cada momento de estudo e a ocorrência de DBP, encontrou-se um resultado inesperado pois a única diferença demonstrada na comparação entre os grupos foi o maior nível plasmático de vitamina A aos 28 dias de vida nos recém-nascidos do grupo com DBP. A análise da evolução dos níveis de vitamina A até 28 dias de vida dentro de cada grupo evidenciou que tanto nos recém-nascidos do grupo Sem DBP como nos do grupo Com CBP os valores tenderam a aumentar a partir do 3º dia, mostrando-se significativamente mais elevados no 14º dia de vida, quando nos recém-nascidos do grupo Sem DBP há queda significativa dos níveis, atingindo valores iguais ao do cordão no 28º dia de vida, enquanto que nos recém-nascidos do grupo Com DBP os valores persistem elevados.

Tabela 22 – Níveis plasmáticos de vitamina A em recém-nascidos de muito baixo peso até o 28º dia de vida; comparação entre momentos estudados segundo a ocorrência de DBP. Medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis, valores mínimo, máximo e resultado do teste estatístico.

Grupos	Estatística	Vitamina A (µg/dl)								Resultado teste comparação momentos
		M _C		M ₃		M ₁₄		M ₂₈		
	Min	18,34		14,90		21,49		12,89		
Sem	Q ₁	20,34		22,06		29,51		18,62		10,04
DBP	Md	24,93	Aa	28,36	ABa	40,40	Ba	24,93	Aa	p < 0,05
(n = 15)	Q ₃	29,51		32,95		45,84		34,09		
	Max	88,24		41,54		64,46		49,85		
	Min	20,34		16,04		24,07		21,49		
Com	Q ₁	21,49		25,78		24,93		27,79		7,63
DBP	Md	26,07	Aa	29,80	ABa	59,88	Ba	41,26	ABb	p < 0,05
(n = 7)	Q ₃	37,24		51,57		61,02		73,92		
	Max	49,56		83,37		76,21		83,94		
Resultado teste		0,67		0,74		0,74		2,08		
comparação grupos		p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05		p < 0,05		

Análise estatística: teste de Freedman

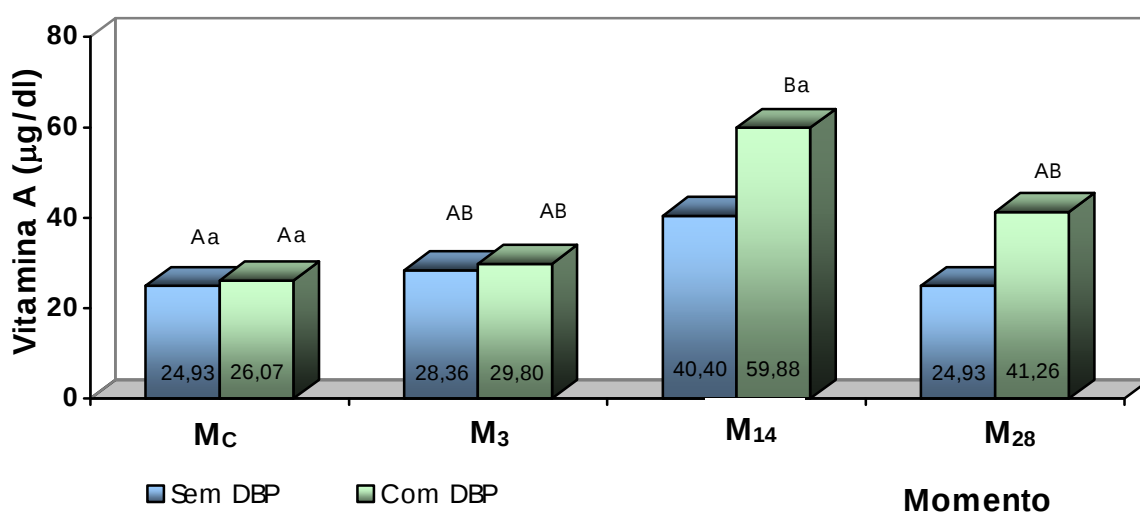


Figura 4 - Níveis plasmáticos de Vitamina A (µg/dl) em recém-nascidos de muito baixo peso até o 28º dia de vida, nos momentos estudados, segundo a ocorrência de DBP.

Na Tabela 23 observamos que não houve associação entre os níveis plasmáticos de vitamina A nos momentos e grupos estudados, demonstrando independência entre os níveis de vitamina A nos diversos momentos, com exceção aos níveis no cordão umbilical e no 14º dia nos recém-nascidos do grupo Com DBP.

Tabela 23 – Medidas de associação (r) entre os níveis plasmáticos de vitamina A nos momentos estudados, segundo a ocorrência de DBP,

	M _M	M _C	M ₃	M ₁₄	M ₂₈
M _M		0,340	- 0,336	0,216	0,319
M _C	0,224		- 0,199	0,477	0,068
M ₃	0,479	0,212		0,226	- 0,015
M ₁₄	0,500	0,967 *	0,214		- 0,068
M ₂₈	- 0,107	0,571	0,464	0,357	

* p < 0,01

Abaixo da diagonal = grupo Com DBP

Acima da diagonal = grupo Sem DBP

7. Oferta de vitamina A (UI/kg) nos diferentes períodos

7.1. Oferta acumulada de vitamina A (UI/kg)

Para facilitar o entendimento da evolução dos níveis de vitamina A nos primeiros 28 dias de vida, analisou-se a oferta acumulada desta vitamina (UI/kg) neste período, considerando-se separadamente a oferta pela via parenteral, por via gástrica na dieta (VG), e suplemento vitamínico. Estes dados encontram-se nas Tabelas 23 a 28.

Na Tabela 24 e na Figura 5 observa-se que a oferta acumulada de vitamina A até o 3º dia de vida foi baixa nos 2 grupos estudados, com grande variabilidade dos valores, sendo que a única diferença significativa entre os grupos ocorreu na oferta VG, que embora baixa, foi maior nos recém-nascidos do grupo Sem DBP.

Tabela 24 – Oferta acumulada de vitamina A (UI/kg) pela alimentação parenteral e via gavagem (VG), até o 3º dia de vida, segundo a ocorrência de DBP. Medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis, valores mínimo, máximo e resultado do teste estatístico.

Oferta de Vitamina A (UI/kg)				
Grupos	Estatística Descritiva	Alimentação		Total (Parenteral + VG)
		Parenteral	VG	
Sem DBP (n = 19)	Min	0,00	0,00	0,00
	Q ₁	0,00	0,00	69,00
	Md	0,00 a	40,00 b	165,00 a
	Q ₃	920,00	96,00	920,00
	Max	1380,00	432,00	1420,00
Com DBP (n = 10)	Min	0,00	0,00	0,00
	Q ₁	0,00	0,00	0,00
	Md	287,50 a	0,00 a	287,50 a
	Q ₃	920,00	0,00	920,00
	Max	1380,00	69,00	1449,00
Teste de		0,80	2,32	0,05
Mann-Whitney		p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05

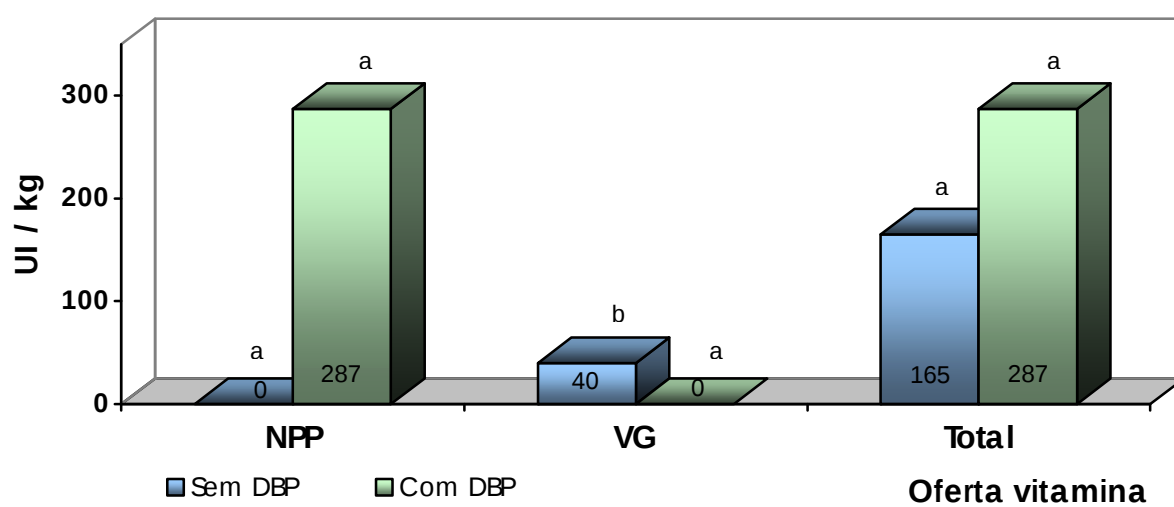


Figura 5 - Oferta acumulada de vitamina A (UI/kg) pela nutrição parenteral (NPP) e via gavagem (VG), até o 3º dia de vida, segundo a ocorrência de DBP.

A Tabela 25 e a Figura 6 mostram que entre o 4º e o 7º dia de vida, a oferta acumulada de vitamina A (UI/kg) pela via parenteral não diferiu entre os recém-nascidos dos dois grupos estudados, embora o valor da mediana do grupo Com DBP tenha apresentado o dobro do valor da mediana do grupo Sem DBP. Houve diferença significativa na oferta VG, que foi maior nos recém-nascidos do grupo Sem DBP, mas a oferta total acumulada não diferiu significativamente entre os dois grupos.

Tabela 25 – Oferta acumulada de vitamina A (UI/kg) pela alimentação parenteral e via gavagem (VG), do 4º ao 7º dia de vida, segundo a ocorrência de DBP. Medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis, valores mínimo, máximo e resultado do teste estatístico.

		Oferta de Vitamina A (UI/kg)					
Grupos	Estatística	Alimentação				Total	
	Descritiva	Parenteral		VG			
Sem DBP (n = 19)	Min	0,00		0,00		475,00	
	Q ₁	0,00		50,00		970,00	
	Md	1380,00	a	475,00	b	2040,00	a
	Q ₃	3269,00		660,00		3527,00	
	Max	3680,00		1069,00		4211,00	
Com DBP (n = 10)	Min	0,00		0,00		0,00	
	Q ₁	2441,00		0,00		2441,00	
	Md	3021,00	a	0,00	a	3052,50	a
	Q ₃	3571,25		64,50		3682,50	
	Max	3680,00		155,00		3749,00	
Teste de Mann-Whitney		1,63 p > 0,05		2,89 p < 0,005		1,24 p > 0,05	

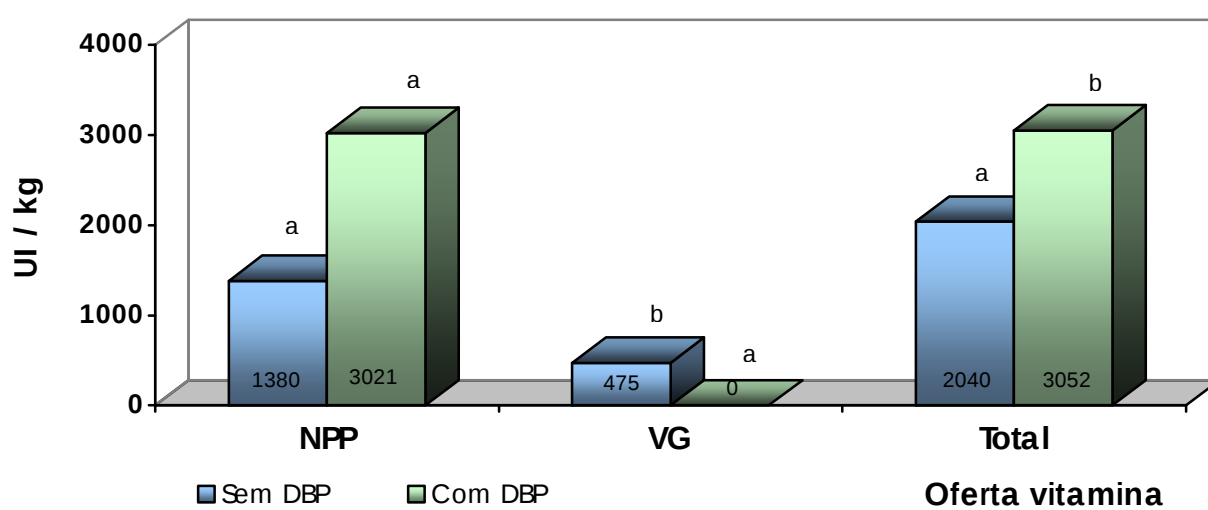


Figura 6 – Oferta acumulada de vitamina A pela nutrição parenteral (NPP) e via gavagem (VG), do 4º ao 7º dia de vida, segundo a ocorrência de DBP.

Entre 8 e 14 dias de vida, como está demonstrado na Tabela 26 e na Figura 7, houve nítida diferença entre os grupos de estudo em relação a todas as vias de administração da vitamina A. Assim, a quantidade acumulada por via parenteral foi significativamente maior nos recém-nascidos do grupo Com DBP, enquanto que os do grupo Sem DBP praticamente não recebiam mais nutrição parenteral neste período, o que fez com que o valor da mediana fosse zero. Em contrapartida, as doses acumuladas via gavagem, provenientes da dieta e também do suplemento vitamínico foram significativamente maiores no grupo sem DBP. Destaca-se nesta tabela a elevada oferta acumulada pelo suplemento (Ad-til®), o que ocorreu apenas no grupo Sem DBP e sendo o principal determinante da significativa diferença na dose total acumulada, que foi mais que 4 vezes maior no grupo Sem DBP.

Tabela 26 – Oferta acumulada de vitamina A (UI/kg) pela alimentação parenteral, via gavagem (VG) e suplemento vitamínico, do 8º ao 14º dia de vida, segundo a ocorrência de DBP. Medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis, valores mínimo, máximo e resultado do teste estatístico.

Oferta de Vitamina A (UI/kg)									
Grupos	Estatística Descritiva	Alimentação				Suplemento		Total	
		Parenteral		VG					
Sem DBP (n = 19)	Min	0,00		228,00		0,00		766,00	
	Q ₁	0,00		931,00		0,00		6737,00	
	Md	0,00	a	2076,00	b	23128,00	b	25210,00	b
	Q ₃	3680,00		2333,00		25425,00		28091,00	
	Max	6440,00		2624,00		28376,00		30547,00	
Com DBP (n = 10)	Min	3280,00		0,00		0,00		3680,00	
	Q ₁	3680,00		0,00		0,00		4295,75	
	Md	5622,50	b	119,00	a	0,00	a	6075,50	a
	Q ₃	6141,75		580,25		0,00		6277,50	
	Max	6324,00		1000,00		7462,00		11690,00	
Teste de Mann-Withney		3,02		3,72		3,01		2,85	
		p < 0,005		p < 0,0005		p < 0,005		p < 0,005	

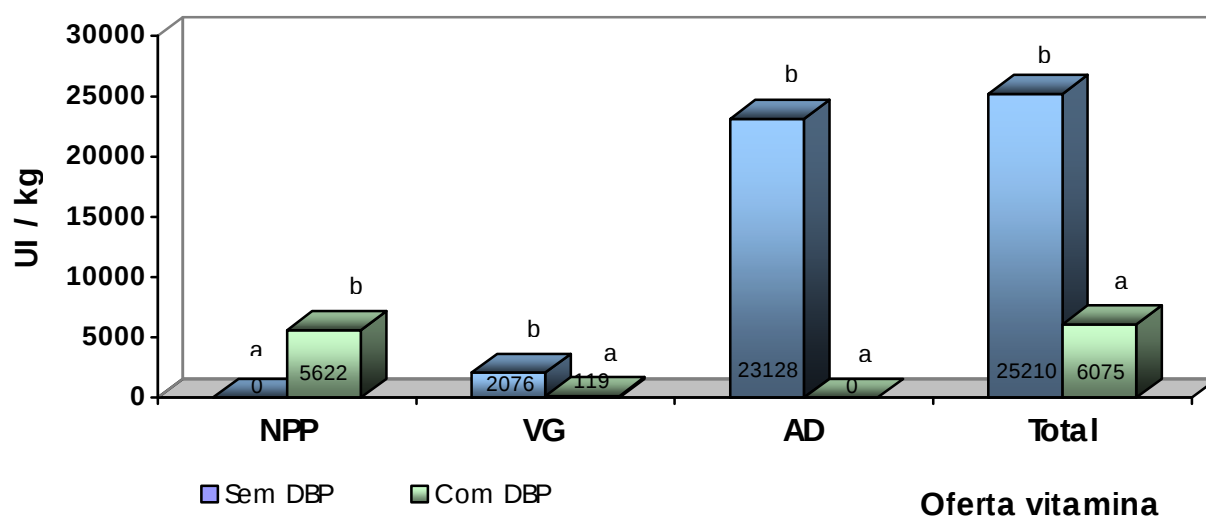


Figura 7 - Oferta acumulada de vitamina A (UI/kg) pela nutrição parenteral (NPP), via gavagem (VG) e suplemento vitamínico (AD), do 8º ao 14º dia de vida, segundo a ocorrência de DBP.

Na Tabela 27 e na Figura 8 encontram-se os resultados referentes à oferta acumulada de vitamina A entre o 15º e 28º dias de vida. Observa-se uma situação semelhante ao que ocorreu entre 7 e 14 dias, ou seja, enquanto o grupo Sem DBP recebeu vitamina A apenas por via gavagem, no grupo Com DBP predominava ainda a oferta parenteral em relação à via gavagem, sendo que neste período, entre 15 e 28 dias, os dois grupos receberam suplemento vitamínico.

A análise estatística demonstrou diferença significativa na oferta acumulada de vitamina A, que pela via parenteral foi maior nos recém-nascidos do grupo Com DBP; enquanto a oferta via gavagem foi maior nos do grupo Sem DBP. Em relação ao suplemento vitamínico, que nos dois grupos constituiu a maior fonte de oferta de vitamina A, o valor da mediana foi maior no grupo Sem DBP, entretanto houve grande variabilidade dos valores de forma que a diferença entre os grupos não mostrou significância estatística. A dose total acumulada de vitamina A não diferiu significativamente entre os grupos.

Tabela 27 – Oferta acumulada de vitamina A pela alimentação parenteral, gavagem e suplemento vitamínico, do 15º ao 28º dia de vida, segundo a ocorrência de DBP. Medianas (Md), 1º (Q₁) e 3º (Q₃) quartis, valores mínimo, máximo e resultado do teste estatístico.

		Oferta de Vitamina A (UI/kg)						
Grupos	Estatística	Alimentação				Suplemento		Total
	Descritiva	Parenteral		VG				
(n = 19)	Min	0,00		416,00		0,00		416,00
	Sem Q ₁	0,00		4353,00		42215,00		47429,00
	DBP Md	0,00	a	4864,00	b	45105,00	a	50484,00 a
	Q ₃	0,00		5518,00		50656,00		56309,00
	Max	0,00		12900,00		57559,00		62423,00
(n = 10)	Min	0,00		0,00		0,00		7794,00
	Com Q ₁	0,00		618,75		0,00		11336,75
	DBP Md	4149,00	b	2500,00	a	14089,50	a	23221,50 a
	Q ₃	11736,75		3937,50		50313,75		54842,25
	Max	12484,00		4323,00		58972,00		63031,00
Teste de		4,06		3,83		1,38		1,51
Mann-Whitney		p < 0,0001		p < 0,0005		p < 0,05		p < 0,05

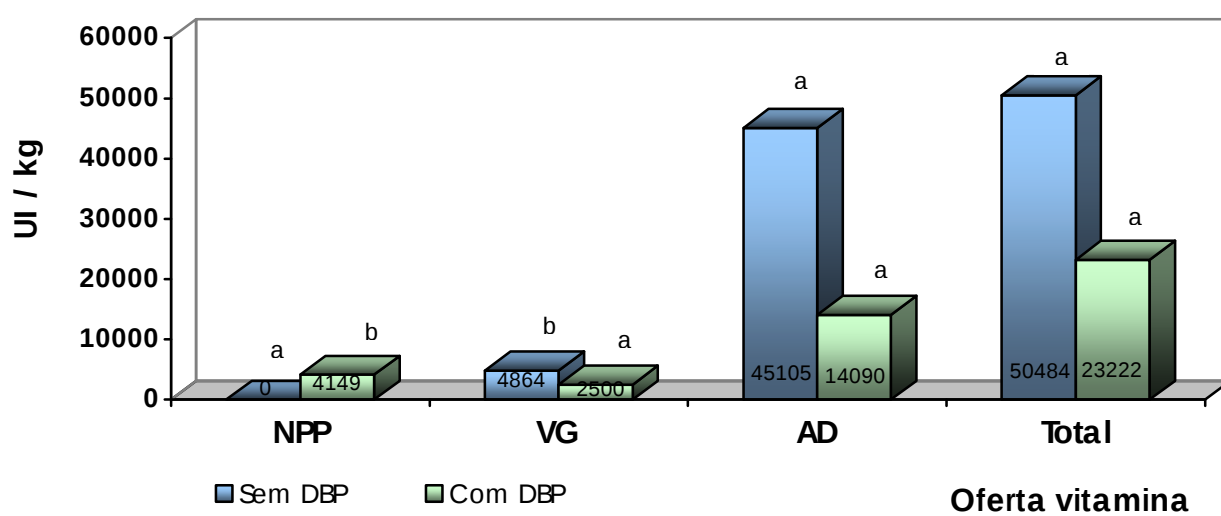


Figura 8 - Oferta acumulada de vitamina A (UI/kg) pela nutrição parenteral (NPP), via gavagem (VG) e suplemento vitamínico (AD), do 15° ao 28° dia de vida, segundo a ocorrência de DBP.

7.2. Oferta média diária de vitamina A (UI/kg/dia)

Para melhor compreensão da oferta de vitamina A e possibilidade de comparar com as necessidades diárias, indicadas pela literatura, calculamos a oferta diária por quilograma de peso obtida da razão entre a mediana da oferta total (parenteral + via gavagem + suplemento vitamínico) por quilograma ministrada no período e o número de dias do período. Da mesma forma calculamos a quantidade ofertada por via parenteral.

Os resultados obtidos quanto à oferta acumulada de vitamina A apontam um tempo mais prolongado de alimentação parenteral nos recém-nascidos do grupo Com DBP, enquanto que os do grupo Sem DBP puderam, em sua maioria, receber toda alimentação VG a partir do final da primeira semana de vida, (Tabela 28 e Figura 9).

Tabela 28 – Oferta total e por alimentação parenteral de vitamina A por quilograma de peso por dia, nos intervalos estudados, segundo a ocorrência de DBP.

Intervalo Tempo (dias)	Vitamina A (UI/kg/dia)			
	Sem DPB		Com DBP	
	Total	Parenteral	Total	Parenteral
1 - 3	55,00	0,00	95,80	95,80
4 - 7	510,00	345,20	763,00	755,20
8 - 14	3601,00	0,00	868,00	803,21
15 - 28	3606,00	0,00	1658,00	296,30

8. Evolução ponderal dos recém-nascidos nos primeiros 28 dias de vida

A Tabela 29 compara a evolução ponderal dos recém-nascidos nos primeiros 28 dias de vida e nos mostra que em todos os momentos estudados os valores médios dos pesos foram significativamente menores nos recém-nascidos do grupo Com DBP.

Tabela 29 – Peso dos recém-nascidos nos momentos estudados, Médias, desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) e resultado do teste estatístico segundo a ocorrência de DBP,

Peso (g)	DBP		Análise Teste t	Estatística de Student p
	Sem (n = 19)	Com (n = 10)		
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$		
P _N	1292,63 ± 147,82	1097,50 ± 201,36	2,98	< 0,001
P ₃	1220,32 ± 168,91	1061,00 ± 210,34	2,22	< 0,05
P ₇	1198,42 ± 170,89	1006,50 ± 225,50	2,58	< 0,05
P ₁₄	1323,95 ± 185,15	999,00 ± 212,01	4,28	< 0,0005
P ₂₈	1599,47 ± 229,10	1230,50 ± 271,74	3,87	< 0,001

Na Tabela 30 observa-se que houve associação significativa, com valores elevados de r (coeficiente de correlação de Spearman), entre os pesos dos recém-nascidos nos diversos momentos e nos dois grupos estudados, mostrando-nos que o incremento de peso em um período relacionou-se com o acréscimo nos demais períodos, nos dois grupos estudados.

Tabela 30 – Medidas de associação (r) entre os pesos dos recém-nascidos em todos os momentos estudados segundo a ocorrência de DBP,

	P_N	P_N	P_N	P_N	P_N
P_N		0,921 *	0,860 *	0,786 *	0,786 *
P_3	0,964 *		0,851 *	0,793 *	0,736 *
P_7	0,867 *	0,952 *		0,936 *	0,932 *
P_{14}	0,842 *	0,915 *	0,915 *		0,940 *
P_{28}	0,903 *	0,939 *	0,952 *	0,927 *	

* $p < 0,01$

Abaixo da diagonal = grupo Com DBP

Acima da diagonal = grupo Sem DBP

9. Associação entre níveis plasmáticos e ingesta total de vitamina A

A Tabela 31 evidencia que não houve associação significativa entre os níveis plasmáticos de vitamina A na amostra estudada e a ingestão total de vitamina A nos intervalos estudados.

Tabela 31 – Medidas da associação (r) entre ingesta acumulada nos períodos e níveis plasmáticos, segundo a ocorrência de DBP,

	M ₃	M ₁₄	M ₂₈
I ₃	0,308 0,304		
I ₁₄		0,398 0,464	
I ₂₈			0,0242 0,0357

Abaixo da diagonal = grupo Com DBP

Acima da diagonal = grupo Sem DBP

DISCUSSÃO

1. Displasia broncopulmonar: dados clínicos e fatores de risco

A crescente sobrevivência de prematuros extremos está mudando o rumo da neonatologia.

O expressivo crescimento científico e tecnológico nas duas últimas décadas resultou no aumento quantitativo e qualitativo dos recursos diagnósticos e terapêuticos na assistência perinatal e assim, tornou possível a sobrevida de prematuros até então considerados inviáveis. Entretanto, estes prematuros impõem grandes desafios ao neonatologista, colocando-o frente a novas situações e condições fisiopatológicas ainda pouco conhecidas e entendidas.

Assim, pode-se dizer que a prematuridade extrema representa atualmente o topo de um “iceberg” sinalizando para vários aspectos desconhecidos ou pouco conhecidos e conseqüentemente polêmicos. Estes, referem-se à capacidade e limitação de adaptação à vida extra-uterina, à delimitação imprecisa entre o grau de assistência suficiente para obter-se uma função adequada sem lesar um órgão ou sistema imaturo, às novas doenças, às dificuldades em estabelecer as necessidades reais e conseguir ofertá-las e até em definir os limites de normalidade para um conceito que ainda não está maduro para assumir ativamente a vida extra-uterina. Estes aspectos têm norteado atualmente as prioridades das pesquisas em neonatologia. Mas, na década atual, enquanto não se dispõe de conhecimento suficiente para garantir uma assistência ideal e segura, a maior preocupação de pesquisadores e clínicos nesta área está voltada para a prevenção e o prognóstico, ou seja, a qualidade de vida futura destes recém-nascidos muito imaturos.

Com relação ao prognóstico, além da preocupação com o crescimento e desenvolvimento, a possibilidade de seqüelas pulmonares tem merecido especial atenção.

É importante salientar que no aspecto pulmonar, onde ocorreram os maiores avanços na assistência pré e neonatal, representados pelo incremento do uso de corticóide antenatal, novos recursos de ventiloterapia, bem como a disponibilidade de reposição de surfactante exógeno, ainda se concentra um alto contingente de recém-nascidos com seqüelas, representadas classicamente pela displasia broncopulmonar (DBP).

A DBP, uma doença crônica descrita há mais de três décadas, como sendo uma lesão pulmonar em prematuros, resultante do uso de oxigênio e de ventilação mecânica (NORTHWAY *et al.*, 1967), teve uma grande mudança em sua história natural a partir da década de 80, com a introdução da terapia de reposição de surfactante exógeno e o incremento do uso de corticóide antenatal. Embora sua incidência não tenha alterado, houve diminuição da gravidade e do acometimento de prematuros grandes e uma nova DBP, menos grave, passou a predominar em recém-nascidos imaturos, que muitas vezes não apresentam inicialmente uma doença pulmonar, nem recebem suporte ventilatório agressivo (BANCALARI, 2001).

Já está bem estabelecido que, além do oxigênio e da ventilação mecânica, múltiplos fatores podem atuar de forma aditiva ou sinérgica causando lesão em um pulmão imaturo, destacando-se entre eles a infecção peri ou neonatal e a persistência do canal arterial, o que associado a uma condição nutricional inadequada, com deficiência nos mecanismos de proteção e regeneração pulmonar pode culminar na ocorrência da DBP. Entretanto, a importância de cada um destes fatores na fisiopatologia da doença ainda não está estabelecida, o que justifica a realização de estudos clínicos e experimentais para que se possa entender melhor os mecanismos

envolvidos nas várias fases evolutivas desta doença e assim estabelecer propostas para a prevenção.

Atualmente a DBP é considerada infreqüente em prematuros com peso de nascimento maior que 1200 g e idade gestacional superior a 30 semanas. Entretanto, sua incidência tem sido bastante variável em função da heterogeneidade nas características da população investigada, nas práticas de assistência neonatal e também no critério diagnóstico empregado (BANCALARI, 2001). São referidas cifras que variam desde 4,6% até 80% (HACK *et al.*, 1991; MILLET *et al.*, 1997; EGRETEAU *et al.*, 2001). Estudos multicêntricos nos EUA e no Canadá, adotando o critério de dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós-concepção, alertam para uma incidência superior a 50% nos prematuros com peso de nascimento menor que 750 g (LEE *et al.*, 2000; LEMONS *et al.*, 2001).

No presente estudo, a DBP, definida pela necessidade de oxigênio aos 28 dias de vida, associada a quadro clínico e radiológico de comprometimento pulmonar, ocorreu em 29% dos pacientes, o que é uma cifra alta, mas situada dentro do esperado por tratar-se de uma casuística envolvendo prematuros com idade gestacional média de 30 semanas e peso de nascimento em torno de 1200 g. Deve-se considerar que o delineamento desta pesquisa não objetivou analisar a incidência da DBP, mas a freqüência detectada nesta amostra chamou a atenção e merece ser comentada. Em um amplo estudo prévio realizado no Berçário do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, referente à morbimortalidade de prematuros de muito baixo peso no período de 1990 a 1997, foi documentada uma incidência de 14% nos primeiros quatro anos e de 23% entre 1994 e 1997 (CORRALES MAYORGA, 1998).

No Brasil, são escassos os dados a este respeito, mas destaca-se o estudo de WEINMANN (2000) que detectou uma incidência de 24% de DBP em prematuros de muito baixo peso internados na UTI Neonatal da

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, com importante variação conforme a faixa de peso de nascimento, acometendo 53% nos prematuros menores que 1000 g e apenas 10% nos com peso entre 1000 e 1500 g.

A análise das características demográficas da casuística do presente estudo evidenciou alguns aspectos peculiares de um centro de referência de assistência materno-infantil de nível terciário, como a alta taxa de cesariana, o que também tem sido descrito em outros estudos nacionais (WEINMANN, 2000; MENEGUEL, 2001). A via de nascimento não parece influenciar os níveis de vitamina A em sangue materno e de cordão umbilical, porém parece interferir nos valores de vitamina E, que se mostram maiores quando o parto é vaginal, em decorrência do aumento dos níveis de corticosteróides maternos no trabalho de parto (GONZÁLEZ-CORBELLA *et al.*, 1998).

Dentre as características demográficas maternas duas merecem destaque por sua frequência nesta casuística e por sua potencial repercussão na evolução dos recém-nascidos e na ocorrência de DBP: a rotura prematura de membranas que ocorreu em cerca de 40% desta amostra, sem diferença entre os grupos Sem e Com DBP e o uso de corticóide antenatal em 72% dos casos, que também não diferiu entre os grupos.

A elevada frequência da rotura prematura de membranas sinaliza para a possibilidade da participação do mecanismo inflamação/ infecção na gênese da lesão pulmonar, o que se confirma na análise da evolução clínica neonatal que mostrou que todos os recém-nascidos com DBP evoluíram com infecção neonatal precoce e/ou tardia, com diferença significativa em relação aos sem DBP (Tabela 12).

A participação de citocinas e outros mediadores inflamatórios tem sido atualmente enfatizada, nos mecanismos de lesão

cerebral e pulmonar fetal associados a um quadro de infecção intra-amniótica, mesmo na ausência de infecção fetal, o que explica o maior risco de seqüelas neurológicas, incluindo a paralisia cerebral e também de DBP nos casos de rotura prematura de membranas (DAMMANN & LEVINTON, 2000; READLINE *et al.*, 2000).

Vários estudos clínicos e experimentais têm demonstrado associação entre infecção antenatal ou nosocomial e a DBP. Níveis elevados de mediadores inflamatórios, como as interleucinas 1, 6 e 8, o Fator de necrose tumoral α , leucotrieno B4, tromboxano B2 e prostaglandina E2 em líquido amniótico ou aspirado traqueal nos primeiros dias de vida, bem como a presença de corioamnionite, funisite e a colonização ao nascimento com *Ureaplasma urealyticum* têm sido associados com um maior risco de DBP (WATTERBERG, *et al.*, 1996; YOON *et al.*, 1997; JOBE & IKEGAMI, 1998; HANNAFORD *et al.* 1999; LYON, 2000).

Quanto à relação entre infecção neonatal e DBP, os dados de literatura não são uniformes.

Em estudo experimental de DBP com animais muito imaturos, COALSON *et al.* (1999) documentaram o novo padrão histológico da doença, caracterizado por hipoplasia alveolar e capilar, bem como a importante participação de mediadores inflamatórios, que podem refletir a presença de infecção. Esses autores encontraram na necropsia dos animais associação entre focos extensos de broncopneumonia e níveis muito elevados de IL-8 no aspirado broncotraqueal, o que não ocorreu nos animais com sepse e mínima infecção pulmonar (COALSON *et al.*, 1999).

Em estudo clínico, com uma ampla casuística de 195 prematuros extremos, COOKE (1991) encontrou uma frequência significativamente maior de sepse nos recém-nascidos que evoluíram com DBP (83% x 56% nos sem DBP) mas a análise de regressão logística não confirmou a significância desta associação, e o autor alerta que recém-

nascidos displásicos têm um maior risco de apresentarem infecção. Também o estudo de WEINMANN (2000) não evidenciou associação entre sepse e a ocorrência de DBP. Porém, ROJAS *et al.* (1995), demonstraram que a sepse foi o principal fator associado à DBP em prematuros que não tiveram a síndrome do desconforto respiratório.

A corticoterapia antenatal é uma prática de uso crescente na última década, de eficácia confirmada e de grande impacto na redução da incidência e gravidade da síndrome do desconforto respiratório, na diminuição da mortalidade neonatal e da incidência de hemorragia periventricular, além de poder minimizar outras complicações da prematuridade (CROWLEY, 2001; MENEGUEL, 2001). Entretanto, em relação a DBP a meta análise dos estudos clínicos com o uso de corticóide antenatal não demonstrou benefício na redução desta doença (CROWLEY, 2001), o que provavelmente se explica pelo aumento da sobrevivência de prematuros que antes não teriam a chance de viver e pela etiopatogenia multifatorial da DBP. Coerente com estes dados, no presente estudo a corticoterapia antenatal não se mostrou benéfica quanto à ocorrência de DBP.

A despeito da possibilidade da corticoterapia antenatal que acelera a maturidade estrutural e funcional de vários órgãos e sistemas do feto, favorecendo-lhe a adaptação frente a um nascimento prematuro, e mesmo contando com a disponibilidade de recursos tecnológicos em centro terciário, o nascimento de um recém-nascido de muito baixo peso é sempre uma preocupação, pois estes são mais suscetíveis à asfixia perinatal, destacando-se que a imaturidade pulmonar e do centro respiratório dificultam o início da ventilação e assim quanto menor a idade gestacional, mais freqüente e agressiva é a reanimação neonatal (TRINDADE, 1999).

Não existem estudos clínicos sobre o início da ventilação no recém-nascido de muito baixo peso, mas os estudos experimentais mostram que a pressão de abertura das vias aéreas é diretamente proporcional ao

volume de líquido pulmonar e inversamente proporcional à quantidade de surfactante. Assim, com o objetivo de conseguir-se o mais breve possível em sala de parto, um prematuro em condições adequadas de oxigenação, geralmente é necessária ventilação com pressão positiva elevada e com grande risco de administrar um volume corrente excessivo (JOBE & IKEGAMI, 1998). Inicia-se, então, o ciclo de inadequada função pulmonar e agressão ao pulmão imaturo, associada à assistência neonatal.

Estes aspectos foram bem evidentes neste estudo que documentou a necessidade de reanimação em sala de parto em quase dois terços da casuística e no grupo Com DBP houve um predomínio significativo de recém-nascidos que foram reanimados (80% x 20%), o que não ocorreu no grupo Sem DBP (58% reanimados x 42% não reanimados). O boletim de APGAR de primeiro minuto mostrou que as condições de vitalidade dos recém-nascidos não foram boas nos dois grupos, mas no 5º minuto as medianas dos valores de APGAR foram superiores a 7 o que demonstrou a eficácia das manobras de reanimação. Apesar da boa recuperação da depressão neonatal, quase todos os recém-nascidos (91%) desta amostra apresentaram já em sala de parto, desconforto respiratório de intensidade moderada a grave, com boletim de Silverman-Andersen igual ou maior a 4 e necessidade de assistência respiratória. Entretanto, estas condições ao nascimento não tiveram associação significativa com a ocorrência de DBP.

Resultados semelhantes foram descritos por ARAD *et al.* (1999) no estudo sobre a relevância dos fatores perinatais na evolução neonatal de dois grupos de prematuros de muito baixo peso: nascidos em um centro terciário e transportados. Ambos os grupos apresentaram APGAR baixo no 1º minuto, com boa recuperação no 5º minuto de vida, e não houve associação significativa das variáveis perinatais com a taxa de mortalidade nem com a ocorrência de DBP ou de hemorragia intraventricular. Os autores sugerem que a existência de uma equipe treinada na assistência imediata

em sala de parto e no transporte neonatal pode minimizar a desvantagem do nascimento fora de um centro terciário.

A análise das variáveis antropométricas dos recém-nascidos deste estudo mostrou que os que evoluíram com DBP foram menores apenas no comprimento. Quanto à adequação peso para a idade gestacional, houve nos dois grupos predomínio de recém-nascidos adequados para a idade gestacional e não se encontrou associação significativa desta variável com a ocorrência de DBP. Porém chamou a atenção que apenas um dentre os 10 recém-nascidos com DBP foi pequeno para a idade gestacional (PIG), enquanto que no grupo sem DBP 29% dos recém-nascidos foram PIG. Resultados semelhantes foram obtidos no estudo de WEINMANN (2000) que também não encontrou diferenças na idade gestacional e peso de nascimento dos prematuros que evoluíram sem e com DBP, mas houve um predomínio significativo de recém-nascidos com pesos adequados entre os que evoluíram com DBP, enquanto que o percentual de recém-nascidos PIG foi elevado no grupo sem DBP (56%). Os resultados destes dois estudos alertam para a possibilidade das crianças com DBP serem mais imaturas. Por outro lado, há que se considerar que a restrição do crescimento intra-uterino pode ter efeitos deletérios na maturação e função pulmonar, tendo sido demonstrado experimentalmente uma maior suscetibilidade à toxicidade do oxigênio (FRANK *et al.*, 1985). Um estudo recente, sobre os efeitos da corticoterapia antenatal em prematuros com restrição do crescimento intra-uterino, demonstrou que o corticóide foi benéfico em aumentar a sobrevida sem seqüelas aos dois anos de idade, mas não houve redução na morbidade neonatal e a DBP ocorreu em 26% dos que receberam corticoterapia antenatal e 31% do grupo controle (SCHAAP *et al.*, 2001).

No presente estudo, em função da elevada frequência de recém-nascidos com sinais de desconforto respiratório importante já em sala de parto, a expectativa era que a maioria evoluísse com a síndrome do

desconforto respiratório (SDR), o que se confirmou, pois esta doença ocorreu em cerca de 65% dos casos e ainda, a presença da SDR e a gravidade da doença associaram-se significativamente com a ocorrência de DBP. Outro aspecto interessante, evidenciado na análise da distribuição da SDR conforme a ocorrência de DBP (Tabela 11), foi que no grupo sem DBP no qual, conforme já citado, houve predomínio significativo do uso de corticóide antenatal evidenciou-se que 46% dos recém-nascidos não apresentaram SDR e apenas 17% tiveram a doença grave, sendo esta diferença significativa. No grupo com DBP ocorreu o inverso, pois 50% dos prematuros tiveram SDR grave e somente 10% não apresentaram a doença, diferença esta também significativa. Estes resultados sugerem que a corticoterapia antenatal foi benéfica em relação ao desfecho SDR, pois apenas 26,5% dos recém-nascidos estudados tiveram a doença grave e mesmo no grupo com DBP a frequência esperada de casos graves poderia ser maior. Um amplo estudo prévio sobre a morbimortalidade de 465 prematuros de muito baixo peso, no Berçário do HC da FMB-UNESP no período de 1990 a 1997, mostrou uma incidência semelhante da SDR (66%), entretanto neste período a frequência de corticoterapia antenatal no Serviço foi de apenas 20% e houve um maior percentual de SDR grave, que correspondeu a 45% dos casos (CORRALES MAYORGA, 1998).

Consistente com o padrão de ocorrência e gravidade da SDR nesta amostra, o uso de surfactante exógeno indicado de forma terapêutica nos casos SDR moderada a grave, foi pouco freqüente no grupo sem DBP (25%) e significativamente mais freqüente no grupo com DBP (60%). Destaca-se ainda que todos os recém-nascidos com DBP precisaram de ventilação mecânica e que o tempo de uso dos vários tipos de assistência ventilatória (ventilação, CPAP nasal e halo de O₂) foi significativamente maior no grupo com DBP. Embora não tenha havido diferença nas concentrações máximas de oxigênio ofertado nas diferentes modalidades de assistência

entre os recém-nascidos sem e com DBP, a mediana do tempo total de oxigenoterapia foi de apenas 3 dias no grupo sem DBP *versus* 36 dias no grupo com DBP.

No estudo de CORRALES MAYORGA (1998) a análise da assistência neonatal aos recém-nascidos de muito baixo peso do Berçário da HC da FMB-UNESP, nos períodos de 1990-94 e de 1995-97 mostrou que nos dois períodos a ventilação mecânica foi a principal modalidade de assistência respiratória, empregada em 63% dos casos. No início da década, o surfactante exógeno e o CPAP nasal eram pouco usados no Serviço (5,5% e 12,5% respectivamente), tendo ocorrido importante incremento em sua utilização, porém com cifras ainda baixas no segundo período, quando o surfactante foi usado em 12,5% e o CPAP nasal em 38% dos recém-nascidos de muito baixo peso. Ao comparar-se estes dados com os resultados da pesquisa atual verifica-se a melhoria da assistência respiratória no Serviço, com maior freqüência de uso do surfactante exógeno (35%) e do CPAP nasal (71%) atualmente, o que está de acordo com as recomendações da literatura que norteiam para o uso precoce de surfactante, estratégias pouco agressivas de ventilação mecânica e incentivam o uso liberal do CPAP nasal (VERDER *et al.*, 1994; JOBE & IKEGAMI, 1998; BANCALARI & DEL MORAL, 2001).

Dentre os mecanismos de lesão pulmonar no prematuro e risco de DBP a maior preocupação concentra-se no recém-nascido de muito baixo peso com SDR e que requer ventilação mecânica, o que se justifica pelas várias evidências experimentais de que a DBP é causada primariamente pela lesão oxidativa relacionada a altas concentrações de oxigênio, bem como pela lesão associada ao baro ou volutrauma. O oxigênio isoladamente pode bloquear a septação pulmonar e os oxi-radicais são importantes mediadores inflamatórios, mas mesmo sem exposição a altas concentrações de oxigênio, a ventilação mecânica causa uma resposta

inflamatória pulmonar representada pelo aparecimento de granulócitos no pulmão logo no início da ventilação, o que se correlaciona com a formação do edema pulmonar e a presença de outros indicadores precoces de lesão. Assim, atualmente as pesquisas concentram-se no melhor conhecimento da lesão pulmonar associada ao ventilador, destacando-se o volutrauma, seja pela insuflação pulmonar com volume excessivo ou insuficiente. O volume corrente excessivo causa hiperdistensão dos espaços aéreos distais, o que desencadeia a migração de leucócitos para o parênquima pulmonar e a cascata inflamatória com conseqüente aumento da permeabilidade capilar e formação de edema alveolar e intersticial. Também desencadeia a síntese de componentes da matriz extracelular e de fatores de crescimento. Por outro lado, a ventilação com volume corrente insuficiente também promove influxo e ativação de leucócitos no pulmão (JOBE & IKEGAMI, 1998; BANCALARI & DEL MORAL, 2001).

Frente a esses conhecimentos, acrescido o fato de que os volumes pulmonares variam com a evolução da doença pulmonar e que as técnicas para avaliação dos mesmos não são disponíveis para uso de rotina, ventilar um prematuro implica sempre em risco de lesão pulmonar, que se renova a cada dia e que foi bem evidenciado nesta casuística, onde os recém-nascidos sem DBP tiveram a mediana de 1 dia de ventilação *versus* 11 dias nos com DBP.

A terapêutica de reposição do surfactante é um recurso de grande impacto na diminuição da mortalidade neonatal e na redução da gravidade da SDR com conseqüente menor necessidade de ventilação agressiva e de oxigenoterapia. Por isso houve grande expectativa que seu uso pudesse eliminar ou reduzir a incidência e a gravidade da DBP, mas infelizmente, isto não ocorreu o que se explica pelo aumento da sobrevivência de prematuros muito pequenos que são os de maior risco para DBP, associado a uma mudança na patogênese, na apresentação e nos

critérios de definição da DBP, bem como pela multiplicidade de fatores envolvidos na patogênese da DBP (SOOL & MORLEY, 2000; BANCALARI & DEL MORAL, 2001).

A persistência do canal arterial (PCA) é uma complicação da prematuridade freqüente nos recém-nascidos de muito baixo peso, como evidenciado em 38% desta amostra e associado significativamente com a ocorrência de DBP. Como se observa na Tabela 13 a PCA esteve presente em 90% dos recém-nascidos que evoluíram com DBP e ausente em 83% dos casos sem DBP. Estes resultados estão de acordo com o referido na literatura, onde se evidencia a PCA como um importante fator de risco para a DBP, com ênfase atualmente na reabertura do canal arterial associada à infecção. A seqüência dos eventos pode ser assim entendida: a ventilação mecânica propicia a colonização das vias aéreas e freqüentemente a evolução com infecção ou mesmo sepse, com isso desencadeia-se a cascata inflamatória, ocorre a reabertura mais tardia do canal arterial que nesta circunstância é menos responsivo ao tratamento, constituindo-se então a PCA um fator tardio e persistente de agravo e lesão pulmonar nos pequenos prematuros (ROJAS *et al.*, 1995; GONZALEZ *et al.*, 1996). É muito provável que esta seqüência de eventos tenha ocorrido neste estudo, pois todos os recém-nascidos com DBP tiveram infecção e 90% deles manifestaram sintomas de PCA.

A hemorragia peri-intraventricular (HPIV) é sempre uma preocupação na assistência e nos estudos sobre prematuros de muito baixo peso e justifica-se não apenas por sua freqüência como por sua implicação prognóstica. Com a investigação ultra-sonográfica sistematizada que atualmente é feita, a incidência referida na literatura gira em torno de 30 a 40%, mas varia muito com as características da população estudada e da assistência ministrada (MARBA, 2000). Em dois estudos realizados recentemente em um mesmo centro terciário da cidade de São Paulo, as

cifras de HPIV detectadas foram divergentes: ao analisar-se a efetividade da corticoterapia antenatal em prematuros com menos que 34 semanas de gestação a HPIV foi observada em 28% dos tratados e em 34% dos controles, sem diferença significativa (MENEGUEL, 2001); e ao comparar-se às estratégias profilática e terapêutica de reposição do surfactante em prematuros com idade gestacional inferior a 33 semanas detectou-se HPIV em 66% do grupo profilático e em 61% do grupo terapêutico (RIBEIRO, 2001). Assim, no presente estudo cuja casuística foi constituída basicamente de prematuros extremos, embora a maioria deles beneficiados com o corticóide antenatal, a ocorrência de 35% de HPIV pode ser considerada esperada e entendida como um dado que traduz a gravidade destes recém-nascidos, o que é reforçado ao constatar-se a associação significativa da presença de HPIV e ocorrência de DBP (Tabela 14).

Em resumo, estes resultados demonstram que apesar do investimento no uso ampliado de corticóide antenatal e do surfactante pós-natal, da tentativa de ministrar uma assistência ventilatória menos agressiva para melhorar a evolução de nossos prematuros de muito baixo peso, a morbidade neonatal é alta e a DBP um problema freqüente. Os fatores clássicos de risco para DBP estão presentes e representados pela SDR com ventilação mecânica, PCA e infecção, aos quais deve-se acrescentar atualmente a preocupação com a fisiopatologia da nova DBP, na qual existe mínima lesão de vias aéreas e comprometimento predominante alveolar com a participação de mediadores inflamatórios que interferem e/ou interrompem o processo de septação alveolar e o desenvolvimento pulmonar normal (JOBE, 1999).

No momento atual as pesquisas devem priorizar o entendimento da fisiopatologia e o desenvolvimento de estratégias efetivas para a prevenção e tratamento da DBP. É neste contexto, considerando o importante papel da vitamina A na proliferação e diferenciação das células

epiteliais, na função celular e no crescimento, que esta vitamina tem despertado especial atenção dos pesquisadores, postulando-se que sua deficiência possa contribuir para o desenvolvimento da DBP e que sua suplementação possa ser benéfica na prevenção da DBP em prematuros de muito baixo peso.

2. Vitamina A e displasia broncopulmonar

A condição de vitamina A na gestante e no recém-nascido é um tópico que merece ser investigado no Brasil, pois neste país a hipovitaminose A é endêmica, constituindo-se um problema de saúde pública (WHO, 1996) e dentre os grupos populacionais mais atingidos por esta carência destacam-se as gestantes, puérperas, recém-nascidos e lactentes. Na evolução da gestação os níveis séricos de retinol materno tendem a diminuir, sendo particularmente baixos no terceiro trimestre, quando é fundamental uma adequada ingestão, para garantir a passagem transplacentária de vitamina A ao feto, bem como possibilitar que a gestante constitua seu estoque hepático de retinol para o período de lactação (SAUNDERS *et al.*, 2001).

Semelhante ao que ocorre com vários outros nutrientes, existe para a vitamina A um complexo e eficaz mecanismo de transporte placentário que consegue manter a homeostasia dos níveis plasmáticos fetais de retinol a despeito de amplas variações na ingestão e nos níveis plasmáticos maternos. Assim, a relação entre os níveis plasmáticos de vitamina A em mãe: cordão, que em condições normais é de 2:1, altera-se nas situações de carência ou de suplementação materna. Entretanto os

limites de segurança deste mecanismo placentário não estão estabelecidos (SHENAI, 1993).

Há relatos, sugerindo que até mesmo o recém-nascido de termo nem sempre está protegido, como o estudo de HUSSEIN *et al.* (1988) que detectou, no Egito, uma maior incidência de carência de vitamina A em recém-nascidos de termo do que em suas mães. Mais recentemente, esta mesma autora investigou em 84 recém-nascidos (67 de termo e 17 prematuros com idade gestacional média de 33,8 semanas) os níveis de retinol em cordão umbilical e sua relação com o peso de nascimento e a velocidade de crescimento nos primeiros meses de vida, demonstrando que os níveis de cordão foram limítrofes, com uma média de 0,72 $\mu\text{mol/l}$ (20,57 $\mu\text{g/dl}$), sem diferença entre os prematuros e os recém-nascidos de termo, mas houve correlação significativa entre o nível de retinol no cordão e o peso de nascimento e ainda, o crescimento nos primeiros meses de vida foi inadequado nos que tiveram deficiência grave de vitamina A, com valores menores que 0,35 $\mu\text{mol/l}$ (10 $\mu\text{g/dl}$) ao nascimento (HUSSEIN & ALI, 2000).

No Brasil existem alguns estudos importantes envolvendo basicamente recém-nascidos de termo, que alertam para uma condição limítrofe ou inadequada de vitamina A no binômio mãe/recém-nascido (BEZERRA, 1985; RAMALHO *et al.*, 1998, 1999).

Em 1985, Bezerra investigou o papel da placenta na disponibilidade de retinol e β caroteno para o feto em 137 gestantes estratificadas em duas classes socioeconômicas: alta e baixa. Os resultados evidenciaram que a condição socioeconômica isoladamente não interferiu nos valores de retinol materno e do cordão umbilical, porém a associação de baixa condição socioeconômica e estado nutricional materno inadequado aumentou a probabilidade do recém-nascido apresentar baixos níveis de retinol. Ainda este estudo foi pioneiro no Brasil em demonstrar que a placenta participa do metabolismo materno fetal da vitamina A, tendo

concentração de β caroteno quatro vezes maior que no cordão umbilical e concentração de vitamina A menor que a mãe e o cordão (BEZERRA, 1985).

RAMALHO *et al.* (1998, 1999), estudaram 253 binômios mãe/recém-nascido de duas maternidades públicas, na cidade do Rio de Janeiro e avaliaram os níveis de retinol em sangue do cordão umbilical e das puérperas. Nesta casuística 17,5% eram prematuros e 12,6% recém-nascidos de baixo peso. A média dos valores do retinol no cordão umbilical foi de 26,86 $\mu\text{g/dl}$. Independente da idade gestacional e do peso de nascimento foi detectada uma alta prevalência (55,7%) de inadequação de vitamina A nos recém-nascidos. Dentre as puérperas 23,6% tiveram níveis inadequados. O nível de vitamina A foi considerado inadequado quando inferior a 30 $\mu\text{g/dl}$, o que é recomendado pela OMS como indicativo de deficiência em adultos (WHO, 1996).

No recém-nascido de pré-termo a expectativa é de encontrar-se baixos níveis plasmáticos de vitamina A ao nascimento em comparação aos recém-nascidos de termo, conforme demonstrado por vários autores, destacando-se um dos estudos pioneiros realizado por SHENAI *et al.* (1981) que ao compararem 39 prematuros (idade gestacional entre 24 e 36 semanas) e 32 recém-nascidos de termo, encontraram valores significativamente mais baixos nos prematuros. As médias dos níveis plasmáticos de vitamina A em cordão umbilical foram de 16 $\mu\text{g/dl} \pm 6,2$ nos prematuros e de 23,9 $\mu\text{g/dl} \pm 10,2$ nos recém-nascidos de termo. Resultados semelhantes e até mais baixos (valores médios entre 10 e 14 $\mu\text{g/dl}$ para prematuros e entre 15 e 20 $\mu\text{g/dl}$ para os termos) foram também obtidos por LANDMAN *et al.* (1992), CHAN *et al.* (1993), e COUTSODIS & COOVADIA (1995).

Estudos mais recentes confirmam que os níveis de vitamina A ao nascimento são mais baixos em prematuros do que nos recém-nascidos de termo, porém alguns autores têm encontrado valores maiores que os

anteriormente referidos. CARDONA-PEREZ *et al.* (1996) compararam os níveis de retinol em sangue de cordão de 41 recém-nascidos de termo e 58 prematuros (com média de 33,2 semanas de idade gestacional e 1736 g de peso de nascimento) e obtiveram valores médios de 29,86 µg/dl nos prematuros e 33,87 µg/dl nos de termo. Apesar destes valores não serem baixos, os autores consideraram a condição dos prematuros inadequada por estar abaixo de 30 µg/dl.

TAMMELA *et al.* (1999), na Finlândia, avaliaram a concentração de vitamina A em sangue de cordão de 56 prematuros com idade gestacional menor que 33 semanas, de etnia e condição socioeconômica homogênea. Os autores consideraram valores baixos quando menores que 30 µg/dl, o que ocorreu em 22 prematuros, e níveis indicativos de deficiência (abaixo de 20 µg/dl) em apenas dois recém-nascidos. Não houve correlação entre a concentração de vitamina A e a idade gestacional. Os autores alertam que a variabilidade dos dados de literatura pode ser decorrente de diferenças na metodologia de coleta e dosagem da vitamina, bem como nas características da população estudada.

Nos estudos iniciais de vitamina A, bem como na maioria dos estudos nacionais, a dosagem foi realizada por métodos fluorimétricos e os autores não referiram o rigor que deve ser empregado na coleta, especialmente quanto à proteção da luz, o que pode ter contribuído para diminuir os níveis de vitamina A em decorrência de adsorção e fotodegradação (GREENE *et al.*, 1987; ZACHMAN, 1989).

No presente estudo, valendo-se de todo o rigor metodológico da dosagem por HPLC e com uma amostra homogênea de prematuros de muito baixo peso, as medianas do retinol plasmático obtidas em mães e cordão umbilical mostraram-se bastante satisfatórias, com valores superiores aos descritos na maioria dos estudos previamente citados, situando-se muito próximos aos descritos em prematuros maiores por

CARDONA-PEREZ *et al.* (1996), e discretamente inferiores aos obtidos por TAMMELA *et al.* (1999) em uma casuística semelhante nas características demográficas, porém em um país desenvolvido. Um fator que possivelmente colaborou para os valores relativamente altos no presente estudo foi o uso freqüente de corticóide antenatal (72% dos casos), pois este mobiliza os estoques hepáticos e pulmonares de retinol, com conseqüente aumento do nível sérico e seu uso têm sido associado com maiores valores de retinol em sangue de cordão (GEORGIEFF *et al.*, 1991; INDER *et al.*, 1998).

Ainda, na análise do retinol em mãe e cordão, este estudo demonstrou que os níveis maternos foram elevados e foi mantida a relação 2:1 entre os valores maternos e do cordão, sugerindo que mesmo na condição de prematuridade extrema desta amostra, as condições nutricionais maternas de vitamina A e/ou os mecanismos de transporte transplacentário foram adequados e suficientes para garantir um bom nível plasmático inicial ao concepto. Mesmo assim, em 6 dos 34 casos (18%) os níveis de retinol no cordão foram menores que 20 µg/dl, e curiosamente nenhum destes pertencia ao grupo que evoluiu com DBP.

Estes resultados são totalmente diferentes de outro estudo brasileiro, realizado por BEZERRA (1985) em recém-nascidos de termo, cujas mães apresentavam valores baixos de retinol ($27 \pm 7,72$ µg/dl), com 13,7% delas em situação de carência (< 20 µg/dl). No sangue de cordão umbilical os níveis de retinol também foram baixos ($18,69 \pm 4,97$ µg/dl) e em 60% dos casos estiveram entre 10 e 20 µg/dl. A relação entre mãe e cordão foi de 1,4:1.

Ao comparar-se os valores de retinol maternos e de cordão nos grupos sem e com DBP não houve qualquer diferença, sugerindo que neste momento a concentração plasmática de retinol não é discriminatória para a ocorrência deste problema, o que também tem sido demonstrado por vários autores (CHAN *et al.*, 1993; INDER *et al.*, 1998; TAMMELA *et al.*, 1999).

CHAN *et al.* (1993) avaliaram os níveis de vitamina A logo após o nascimento em 22 prematuros extremos, de alto risco para DBP, e encontraram valores significativamente mais elevados nos que evoluíram com a doença (17,71 µg/dl) em relação aos sem DBP (10,29 µg/dl), concluindo que não é a deficiência de vitamina A que predispõe ao desenvolvimento da DBP.

Para investigar a associação entre os níveis de retinol e a evolução respiratória em prematuros de muito baixo peso, INDER *et al.* (1998) inicialmente compararam os valores de retinol em mães e cordão umbilical de 3 grupos: 21 prematuros sem DBP, 20 com DBP e 6 que evoluíram para óbito. Os valores maternos e os de cordão umbilical não diferiram nos 3 grupos. A relação do retinol mãe: cordão foi próxima de 2:1 e as médias maternas foram: 35,1 µg/dl, 34,7 µg/dl e 41,4 µg/dl nos grupos sem DBP, com DBP e com óbito respectivamente. No cordão os valores foram 16,4 µg/dl no grupo sem DBP, 14,1 µg/dl no grupo com DBP e 15,7 µg/dl nos óbitos.

No estudo de TAMMELA *et al.* (1999), que teve os resultados mais próximos aos do presente estudo quanto aos valores de retinol em sangue de cordão, os prematuros foram estratificados conforme o nível de retinol alto (≥ 30 µg/dl) ou baixo (< 30 µg/dl) e não houve nestes 2 grupos diferença na ocorrência de DBP que foi pouco freqüente nesta amostra (9,1% no grupo com retinol baixo e 14,7% no grupo com retinol alto).

No presente estudo, partindo de uma condição aparentemente adequada de vitamina A ao nascimento, a evolução dos níveis de retinol no período neonatal, acompanhada em 22 recém-nascidos, também pareceu ser satisfatória e caracterizou-se pela manutenção de níveis estáveis, no cordão, 3º dia e 28º dia de vida, enquanto que no 14º dia a concentração plasmática de retinol mostrou-se significativamente aumentada. Foi surpreendente a semelhança no perfil evolutivo dos níveis de retinol, que tenderam a

aumentar nos recém-nascidos sem e com DBP até o 14º dia de vida, quando os dois grupos tiveram seus maiores valores, com significância estatística em relação aos demais momentos de dosagem. Depois do 14º dia de vida a evolução diferiu, com diminuição significativa e volta aos valores iniciais no grupo sem DBP, enquanto que no grupo com DBP a redução foi menos acentuada e por isso com 28 dias de vida a concentração de retinol foi significativamente maior nos recém-nascidos com DBP do que nos sem DBP.

Há que se ter cuidado na interpretação dos valores plasmáticos de vitamina A em prematuros de muito baixo peso, pois o nível ideal ainda não está estabelecido e também é incerto seu significado quanto às reservas corporais desta vitamina. Sabe-se que quando a concentração plasmática está baixa significa que as reservas hepáticas foram depletadas, mas um nível plasmático normal não garante a adequação das reservas (PITT, 1987). Em lactentes nos primeiros seis meses de vida, os valores de retinol menores de 20 µg/dl são considerados baixos e níveis inferiores a 10 µg/dl indicativos de deficiência grave com depleção dos estoques hepáticos e risco de manifestações clínicas. Estes limites mínimos são aceitos para prematuros, pois pelo teste dose-resposta ao retinol caracteriza-se baixo estoque hepático quando o nível sérico é menor que 20 µg/dl (WOODRUFF *et al.*, 1987; SHENAI *et al.*, 1990).

O limite superior de normalidade dos níveis séricos de retinol também é incerto. Com base nas concentrações obtidas em adultos saudáveis, um valor de até 80 µg/dl é considerado normal em adultos e crianças, sem risco de toxicidade, porém em prematuros que geralmente apresentam hipoproteinemia, níveis mais baixos podem ser tóxicos. Assim, KENNEDY *et al.* (1997) estabeleceram como limite superior os valores obtidos em recém-nascidos de termo saudáveis, e propõem que os níveis de retinol em prematuros de muito baixo peso sejam mantidos entre 25 e 55 µg/dl. Frente

a isto pode-se dizer que os prematuros com DBP no presente estudo apresentaram valores acima do esperado aos 14 dias de vida.

A relação entre os níveis séricos de vitamina A e a DBP tem sido exaustivamente estudada na literatura e os resultados são contraditórios.

HUSTEAD *et al.* (1984) estudaram as concentrações de retinol ao nascimento e com 21 dias de vida em 47 prematuros, divididos conforme a ocorrência de DBP e encontraram nos 2 momentos de avaliação valores significativamente mais baixos no grupo com DBP que teve como média $14,2 \pm 4,4$ µg/dl ao nascimento e $15,3 \pm 8,5$ µg/dl aos 21 dias, enquanto o grupo sem DBP apresentou valores de $20,0 \pm 9,2$ µg/dl e $23,7 \pm 10,6$ µg/dl, nestes respectivos momentos. Como a oferta de vitamina A foi semelhante nos dois grupos, os autores atribuíram ao nascimento prematuro a deficiência desta vitamina e postularam que a dificuldade em corrigi-la possa ter colaborado para a ocorrência de DBP.

Resultados semelhantes foram obtidos por SHENAI *et al.* (1985b) que ao compararem a evolução dos valores de vitamina A nos primeiros 2 meses de vida em prematuros de muito baixo peso conforme a ocorrência de DBP, mostraram que nos recém-nascidos com DBP os valores de retinol diminuíram durante o primeiro mês de vida e mostraram-se sempre inferiores aos dos recém-nascidos sem DBP, destacando-se que um elevado percentual (88%) de recém-nascidos displásicos tiveram valores muito baixos de retinol (< 10 µg/dl) durante este período. Os autores sugerem que a demora no estabelecimento da dieta enteral e a baixa oferta de vitamina A nestes recém-nascidos possa ter colaborado para a situação de deficiência prolongada de vitamina A e esta deficiência contribuiria para a ocorrência de DBP.

No estudo de INDER *et al.* (1998) a avaliação dos níveis plasmáticos de retinol em 57 prematuros de muito baixo peso e sua associação com a ocorrência de DBP, mostrou com 48 horas de vida valores

semelhantes nos recém-nascidos sem e com DBP (16 µg/dl e 18 µg/dl respectivamente). No 7º dia os níveis de retinol foram significativamente menores no grupo com DBP (15,9 µg/dl) em comparação ao sem DBP (22,2 µg/dl) e no 28º dia de vida não houve diferença entre os grupos cujas médias foram de 17,3 µg/dl nos sem DBP e 18,9 µg/dl nos displásicos. Ficou então caracterizado neste estudo, que os baixos níveis de vitamina A na primeira semana de vida associaram-se com pior prognóstico respiratório. Mas além deste enfoque, os autores realizaram uma meta análise juntando seus dados aos de outros estudos metodologicamente semelhantes, e após controlar as possíveis variáveis de confusão, como idade gestacional, corticoterapia antenatal e pós-natal, tempo de nutrição parenteral. Esta meta análise demonstrou que os prematuros com DBP evoluem com menores níveis de vitamina A no primeiro mês de vida.

Em um estudo prospectivo que avaliou a condição de vitamina A no primeiro mês de vida em 17 prematuros de muito baixo peso com DBP, as dosagens semanais do retinol sérico mostraram diminuição progressiva dos valores a partir da 2ª semana de vida. Assim com um valor de 21,8 µg/dl no 7º dia, os recém-nascidos chegaram ao 28º dia com uma média de 14,3 µg/dl (VALDÉS-RAMOS *et al.*, 1999). Os autores consideram que estes resultados podem indicar um aumento na utilização da vitamina A para regeneração pulmonar associado a uma oferta insuficiente, e sugerem que a suplementação desta vitamina poderia ser benéfica. Uma crítica que precisa ser feita a este estudo é a falta de um grupo controle e ausência de informação quanto às variáveis clínicas e características da assistência nesta amostra estudada, o que limita a interpretação dos dados.

A despeito de vários estudos sinalizarem para a associação de baixos níveis de retinol e a ocorrência de DBP, isto nem sempre tem sido evidenciado.

Já em 1994, CHABRA *et al.*, avaliaram a condição de vitamina A em 25 prematuros menores que 31 semanas de idade gestacional, dos quais 11 desenvolveram DBP. O retinol sérico foi dosado com 48 horas e a cada semana durante o primeiro mês e em todos os momentos de avaliação não houve diferença entre o grupo sem e com DBP. Com 48 horas de vida as médias dos valores foram iguais (24,3 µg/dl) nos 2 grupos, entre o 2º e o 7º dias houve uma discreta diminuição dos valores em ambos os grupos e até o final do primeiro mês as medianas situaram-se sempre acima de 20 µg/dl. Os autores concluíram que em sua casuística a condição de vitamina A foi adequada e que existem grandes variações entre diferentes populações de prematuros, o que pode explicar a diversidade dos resultados nos estudos de suplementação da vitamina A.

Estes resultados foram corroborados recentemente no Brasil, pelo estudo de WEINMANN (2000) que investigou, na cidade de Ribeirão Preto, a incidência da deficiência de vitamina A em 124 recém-nascidos de pré-termo e sua associação com a ocorrência de DBP. Os recém-nascidos foram estratificados em 3 faixas de peso de nascimento: < 1000 g, 1000-1499 g e ≥ 1500 g e o retinol plasmático foi dosado com 7, 21 e 28 dias de vida. Nestes 3 momentos de avaliação as medianas da concentração sérica do retinol estiveram acima de 20 µg/dl, variando entre 21,64 µg/dl e 30,53 µg/dl, sem diferença entre as faixas de peso. Mas houve um elevado percentual de recém-nascidos com valores < 20 µg/dl nesta casuística, tanto aos 7 como aos 28 dias de vida, o que ocorreu em cerca de 40% dos recém-nascidos com peso < 1000 g e entre 1000–1499 g. Mesmo nos maiores que 1500 g a frequência de deficiência de vitamina A foi elevada (33% com 7 dias e 36% com 28 dias). Não se encontrou diferença significativa nos níveis de retinol para os recém-nascidos sem e com displasia, assim sendo não foi possível estabelecer uma associação entre displasia broncopulmonar e níveis séricos de vitamina A ou deficiência de vitamina A.

Um aspecto interessante no estudo acima citado, que também chamou a atenção na atual pesquisa foi o valor mais elevado do retinol no grupo com DBP em comparação ao sem DBP, detectado no estudo de Weinmann no grupo de recém-nascidos menores que 1000 g aos 21 dias, quando as medianas do retinol foram de 26,51 µg/dl no grupo com DBP e 15,92 µg/dl no grupo sem DBP, com diferença significativa entre eles. Aos 28 dias os recém-nascidos com DBP mantiveram seus níveis estáveis (26,70 µg/dl) e os sem DBP mostraram um discreto aumento (18,80 µg/dl), sendo que neste momento não houve diferença significativa entre os grupos. A oferta de vitamina A nesse estudo foi semelhante nos dois grupos e a autora não encontrou uma explicação para este fato.

Estes achados não foram anteriormente descritos na literatura internacional e merecem consideração.

Para melhor entender o perfil evolutivo da vitamina A no primeiro mês de vida em nossos prematuros de muito baixo peso, investigamos a associação entre os valores nos vários momentos, segundo a ocorrência de DBP e a única associação significativa ocorreu entre os valores de cordão e no 14º dia de vida nos recém-nascidos que evoluíram com DBP. É difícil explicar este resultado uma vez que os níveis de cordão traduzem uma etapa perinatal do metabolismo da vitamina A, enquanto que os níveis com 14 dias de vida refletem a oferta e o metabolismo neonatal. Uma especulação que poderia ser feita, considerando que os níveis encontrados nesta pesquisa foram superiores aos relatados na literatura, seria que nossa população de gestantes apresenta uma boa condição nutricional de vitamina A e seus recém-nascidos de risco para DBP teriam um bom estoque de retinol que refletiria nos níveis de cordão; associado a isto receberiam uma oferta adequada de vitamina A no período neonatal e assim aos 14 dias de vida, época crítica na evolução da DBP, em que após vários dias de ventilação mecânica, teriam seu pulmão já lesado e precisando utilizar todos

os mecanismos de regeneração pulmonar, eles disponibilizariam uma maior quantidade de retinol dos estoques para a circulação a fim de que o mesmo pudesse ser incorporado no epitélio respiratório. Esta é uma hipótese que merece ser investigada em estudos experimentais pois, o desenho metodológico deste estudo não fornece subsídios para confirmar estas etapas e relações metabólicas aventadas. Quanto ao retinol sérico é reconhecida sua limitação em refletir os estoques nas condições de deficiência de vitamina A, mas não é focalizado seu significado em condições de adequação ou repleção desta vitamina (ZACHMAN, 1989; SHENAI, 1993; KENNEDY *et al.*, 1997).

Outra hipótese que poderia explicar esta associação entre o retinol ao nascimento e aos 14 dias de vida nos recém-nascidos displásicos seria a existência de um evento comum aos dois momentos, como o uso de corticóide que definitivamente influencia o metabolismo da vitamina A e aumenta os níveis séricos de retinol, com um efeito máximo na primeira semana de uso, mas persistindo este efeito por pelo menos 2 semanas (GEORGIEFF *et al.*, 1988; ZACHMAN *et al.*, 1996). Mas esta hipótese não se confirma nesta pesquisa pois a corticoterapia antenatal, embora freqüente, não diferiu entre os grupos e o corticóide pós-natal foi empregado em 50% do grupo com DBP, mas seu uso iniciou-se sempre a partir de 14 dias de vida. Ainda, a presença do uso antenatal e pós-natal na mesma criança ocorreu em apenas 2 recém-nascidos.

A explicação concreta que esta pesquisa apresenta para a evolução dos níveis plasmáticos de retinol nos dois grupos estudados baseia-se nos resultados da análise da oferta de vitamina A, pelas diversas vias de administração e nos diferentes períodos.

Observou-se que até o 3º dia de vida a dose acumulada foi baixa e sem diferença significativa entre os dois grupos, com nítida melhora entre 4 e 7 dias quando se nota que embora a oferta total acumulada tenha sido semelhante nos 2 grupos, os recém-nascidos sem DBP em comparação

aos com DBP receberam quantidade significativamente maior pela alimentação via gavagem (VG) em comparação aos com DBP. No grupo com DBP a mediana da quantidade pela via parenteral foi cerca de 2 vezes maior que no grupo sem DBP (3021 UI/kg x 1380 UI/kg). Embora esta diferença não tenha sido significativa ela acentuou-se no período entre 8 e 14 dias quando os grupos nitidamente diferiram. Neste período a oferta acumulada total, bem como por via gavagem e suplemento foi significativamente maior no grupo sem DBP, enquanto o grupo com DBP acumulou vitamina A ofertada quase que totalmente pela via parenteral. Entre 15 e 28 dias de vida a oferta acumulada de vitamina A total e pelo suplemento não diferiram entre os grupos, mas a oferta na dieta continuou diferente, com predomínio significativo de VG no grupo sem DBP e de parenteral no grupo com DBP.

Como nesta casuística os dois grupos mantiveram níveis plasmáticos de retinol adequados durante todo o período de estudo, considera-se que a prática nutricional adotada no serviço é satisfatória em relação à vitamina A. A frequência de recém-nascidos com valores menores que 20 µg/dl foi baixa (18%) e detectada apenas até o 3º dia de vida, época em que a oferta de vitamina A ainda era insuficiente.

Os resultados da oferta diária de vitamina A em UI/kg/dia, nos vários períodos deste estudo reforçam as diferenças na quantidade total recebida e nas vias de administração entre os dois grupos. Os recém-nascidos sem DBP receberam uma oferta maior a partir da 2ª semana de vida e em todos os períodos, exceto entre 4 – 7 dias a vitamina foi ofertada por via gástrica, enquanto que os recém-nascidos com DBP receberam vitamina A quase que exclusivamente pela via parenteral até 14 dias e mesmo após este período ainda houve oferta por esta via, embora em menor quantidade.

Embora as necessidades ideais de vitamina A, especialmente para prematuros menores que 1000g, não estejam definidas, SHENAI (1993)

recomenda nas 2 primeiras semanas de vida uma oferta de 1500 UI/kg/dia para recém-nascidos menores que 1000g e para recém-nascidos de 1000 a 1750 g uma oferta de 700 a 1500 UI/kg/dia. A partir de 15 dias até atingir o termo recomenda-se 700 – 1500 UI/kg/dia para os prematuros sem doença pulmonar e 1500 - 2800 UI/kg/dia para os com doença pulmonar. O Comitê de Nutrição da Sociedade Canadense de Pediatria preconiza para prematuros menores que 1000 g uma oferta de 1665 UI/kg/dia durante o período de nutrição parenteral e durante a alimentação enteral uma dose de 1500 UI/kg/dia. Para os prematuros maiores que 1000 g a recomendação é de 666 a 1500 UI/kg/dia (*Nutrition Commitee, Canadian Paediatric Society, 1995*).

A comparação entre o que foi ofertado de vitamina A (UI/kg/dia) aos prematuros desta pesquisa, cujas médias de peso de nascimento foram maiores que 1000 g (Tabela 28) e as recomendações acima citadas demonstra que durante a primeira semana, apenas no grupo com DBP a oferta atingiu a dose recomendada, com valores de: 763 UI/kg/dia no grupo com DBP e 510 UI/kg/dia no grupo sem DBP, entre 4 – 7 dias de vida.

A partir da 2ª semana de vida os dois grupos receberam as quantidades recomendadas, destacando-se que no grupo sem DBP a oferta foi por via gástrica e em quantidade maior que a recomendada, com valores médios de 3600 UI/kg/dia entre 8-14 dias e 15-30 dias. Apesar disto os níveis plasmáticos de retinol não se apresentaram mais elevados neste grupo e pelo contrário, foram os recém-nascidos displásicos que tiveram nível de retinol significativamente maior no 14º dia de vida.

Estes resultados sugerem que a oferta de vitamina A pela nutrição parenteral, na quantidade e forma de administração empregadas de rotina neste serviço é eficaz e propicia níveis séricos elevados de retinol no primeiro mês de vida. Por outro lado, a oferta de uma quantidade

aumentada de vitamina A por via gástrica, seja pela dieta ou na forma de suplemento vitamínico garantiu valores plasmáticos adequados de retinol, mas não se refletiu em níveis supra normais.

Ao comparar-se esses dados com a literatura nota-se que a oferta de vitamina A na nutrição de nossos prematuros foi bem maior que a referida por vários autores (GREENE *et al.*, 1987; CHABRA *et al.*, 1994; SHENAI, 1999). É interessante comparar nossos dados com os de WEINMANN (2000), pois seus resultados são os que mais se assemelham aos desta pesquisa, quanto aos níveis séricos de retinol. A autora não encontrou diferença na oferta de vitamina A (UI/kg/dia) entre os grupos sem e com DBP durante o primeiro mês de vida. Entretanto foi analisada apenas a quantidade total administrada sem identificar a via de administração, obtendo-se valores próximos de 1000 UI/kg/dia na primeira semana, entre 741 e 989 UI/kg/dia na 2ª semana, em torno de 1500 UI/kg/dia na 3ª semana e de 1900 UI/kg/dia na 4ª semana de vida. Nota-se que estes valores são semelhantes aos de nossa pesquisa especialmente no grupo com DBP, o que reforça a relação entre oferta e nível sérico de retinol.

A questão da quantidade e da eficácia das vias de administração de vitamina A para prematuros tem sido bastante enfatizada e polemizada.

WOODRUFF *et al.* (1984) demonstraram que a suplementação de prematuros por via enteral com polivitamínicos contendo 3000 UI de vitamina A, durante 14 dias não foi eficaz em aumentar seus níveis séricos de retinol. Estes resultados foram corroborados no estudo randomizado de RUSH *et al.* (1994) com 51 recém-nascidos de muito baixo peso, com a suplementação de vitamina A (2000 UI/dia) pela via enteral *versus* via intramuscular durante o primeiro mês de vida, que demonstrou níveis séricos de retinol sempre dentro da faixa de normalidade, porém

persistentemente mais baixos com a suplementação oral do que intramuscular.

Resultados animadores foram relatados por LANDMAN *et al.* (1992) com a dose oral de 5000 UI/dia durante 28 dias que se mostrou tão eficaz quanto a suplementação com 2000 UI intramuscular em dias alternados, para manter o retinol sérico em níveis adequados.

Entretanto o estudo de KENNEDY *et al.* (1997) mostrou que é difícil estabelecer a dose necessária de vitamina A para que os pequenos prematuros consigam manter níveis de retinol comparáveis aos de recém-nascidos de termo e que a oferta por via oral não é eficaz por problema de absorção da vitamina A. Foram estudados 91 prematuros menores que 1000 g submetidos à suplementação de vitamina A no primeiro mês de vida, objetivando atingir um nível sérico de 25-55 µg/dl. Inicialmente em 32 prematuros foi usado o esquema de três doses de 2300 UI intramuscular, em dias alternados, seguido por 9 doses de 3500 UI via oral, em dias alternados, o que correspondeu a uma dose média diária de 986-1500 UI. Com este esquema não foi obtido o nível sérico desejado e então os demais prematuros foram alocados à suplementação por via intramuscular, com dose de 3500 UI ou de 5000 UI (dose média diária de 1500 e 2143 UI respectivamente) e o nível sérico desejado de retinol só foi obtido com a dose mais elevada.

Ainda, em relação aos problemas na oferta de vitamina A por via oral, deve-se considerar a variabilidade do conteúdo desta na dieta e sua apresentação predominante como de ésteres de retinil, de forma que a eficiência de sua utilização depende da capacidade metabólica do trato digestivo. No leite materno o conteúdo de vitamina A varia com a idade da mãe, idade gestacional, paridade, condição socioeconômica e sobretudo com a dieta materna (SHENAI, 1993; UNDERWOOD, 1994).

As fórmulas para prematuros teoricamente suprem suas necessidades, entretanto recentemente analisou-se o teor real de retinol em 30 fórmulas disponíveis na Europa, encontrando-se que em relação ao conteúdo descrito no rótulo, 60% das fórmulas mostraram níveis inferiores e em 20 % os valores de vitamina A estavam abaixo das recomendações. A variação entre o nível dosado e o descrito foi de 79,5% a 157% (GONZÁLEZ-CORBELLA *et al.* (1999).

Por todos estes aspectos entende-se o que ocorreu nesta pesquisa com o grupo sem DBP no qual, apesar da elevada oferta de vitamina A por via gástrica, os níveis plasmáticos de retinol diminuíram no final do primeiro mês de vida.

A nutrição parenteral é considerada pela maioria dos autores como uma via ineficiente para a oferta de vitamina A, devido à adsorção da vitamina no frasco e à fotodegradação, com perda de 62% até 89% (RIGGLE & BRANDT, 1986; SHENAI, 1993; GREENE, 1998). Entretanto esta perda pode ser muito minimizada com a administração da vitamina A em uma solução contendo lipídio associado à glicose e aminoácidos e desta forma a oferta pode atingir 94% do esperado (THOMAS *et al.*, 1991). Mesmo assim, os resultados não são uniformes e questiona-se a possibilidade de um inadequado metabolismo da vitamina administrada por via intravenosa.

Em estudos clínicos com prematuros de muito baixo peso, a oferta de vitamina A na nutrição parenteral nem sempre proporcionou um nível sérico adequado de retinol (INDER *et al.*, 1995; SHENAI *et al.*, 1995). Em estudo experimental, MCKENNA & BIERI (1982), demonstraram acúmulo hepático de ésteres de retinil, enquanto (LESPINE *et al.* 1998) evidenciaram que a nutrição parenteral associou-se com diminuição dos níveis séricos de retinol e dos estoques hepáticos de retinil, mas favoreceu a formação de estoques extra-hepáticos em tecidos deficientes em retinol. Concluem os

autores pela necessidade de mais estudos para que se possa entender o metabolismo da vitamina A administrada por via intravenosa.

Frente a este panorama de incertezas quanto à oferta de vitamina A na nutrição parenteral, esta pesquisa trouxe uma contribuição mostrando que esta via de administração foi eficaz, pois propiciou que os recém-nascidos com DBP evoluíssem com níveis altos de retinol plasmático durante todo o primeiro mês de vida.

Prematuros de muito baixo peso têm sempre algum risco de deficiência nutricional múltipla o que se agrava nos displásicos que com freqüência apresentam inadequado crescimento no período neonatal e a longo prazo, cuja etiologia é multifatorial, incluindo: limitada oferta nutricional decorrente da restrição hídrica, intolerância alimentar e prematuridade extrema; uso de nutrição parenteral prolongada e efeito deletério do corticóide no processo de crescimento e mineralização óssea (BRUNTON *et al.*, 1998; ATKINSON, 2001).

Com o enfoque atual na importância da nutrição fetal e neonatal precoce no desenvolvimento de doenças crônicas no futuro, bem como na programação do crescimento normal (LUCAS, 1998), várias pesquisas têm-se concentrado em identificar as necessidades especiais dos recém-nascidos displásicos e estabelecer propostas de intervenção nutricional precoce para promover a recuperação do crescimento (BRUNTON *et al.*, 1998).

A vigilância do crescimento de prematuros de muito baixo peso é uma das prioridades na assistência neonatal, pois estudos recentes sugerem que quanto mais grave o prematuro, maior a demora para se conseguir ofertar a ingesta recomendada com conseqüente restrição no crescimento pôndero-estatural pós-natal (EMBLETON, *et al.*, 2001).

A análise da evolução ponderal semanal dos recém-nascidos no presente estudo mostrou resultados compatíveis com a literatura,

observando-se que durante todo o período de estudo o grupo com DBP foi menor que o sem DBP. Em ambos os grupos o crescimento mostrou-se um processo contínuo onde o incremento de peso em um período associou-se com o acréscimo nos demais períodos. A evolução foi bastante satisfatória para o grupo sem DBP que com 14 dias de vida já havia ultrapassado o peso de nascimento e entre 14 e 28 dias apresentou um ganho médio de peso diário de 20 g. O grupo com DBP manteve seu peso estacionário até o final da segunda semana, sem conseguir recuperar o peso de nascimento, mas entre 14 e 28 dias de vida o crescimento foi satisfatório, com um incremento diário de 16,5 g. Observamos melhores resultados do que os relatados por VALDÉS-RAMOS *et al.* (1999) e muito semelhantes aos achados de um amplo estudo multicêntrico americano, onde foi demonstrado que prematuros de muito baixo peso recuperam o peso de nascimento no final da segunda semana de vida e após a velocidade de crescimento é semelhante à intra-uterina, com uma média de ganho ponderal de 15 g/kg/dia (EHRENKRANZ, 2000).

Como considerações finais não foi possível relacional, neste estudo, níveis plasmáticos de vitamina A e displasia broncopulmonar.

Vários fatores podem ter contribuído e entre eles citamos a menor casuística associada ao grande número de fatores de risco para displasia broncopulmonar e níveis normais ou elevados de vitamina A no plasma de prematuros de muito baixo peso sem ou com displasia broncopulmonar. Estes níveis provavelmente decorreram de oferta adequada de vitamina A, quer por via enteral como por via parenteral, suprimindo as necessidades diárias de vitamina A de prematuros de muito baixo peso.

CONCLUSÕES

1. Fatores de risco para displasia broncopulmonar

1.1. Perinatais

- Nos recém-nascidos de pré-termo de muito baixo peso sem displasia broncopulmonar houve predomínio de mães que receberam corticóide pré-natal sobre mães que não receberam corticóide.
- Nos recém-nascidos de pré-termo de muito baixo peso com Displasia Broncopulmonar houve maior porcentagem de recém-nascidos com reanimação em sala de parto do que recém-nascidos sem displasia e que não necessitaram de reanimação.

1.2. Neonatais

- Quanto aos fatores de risco neonatais para DBP, pudemos observar que os recém-nascidos de pré-termo de muito baixo peso com presença de DBP, quando comparados aos sem DBP eram menores, apresentaram maior frequência e maior gravidade da Síndrome do Desconforto Respiratório com predomínio dos graus 3 e 4, e de Terapia de Reposição de Surfactante exógeno. Receberam oxigênio e foram submetidos à assistência ventilatória por tempo mais prolongado. Também observamos maior incidência de Persistência de Canal Arterial e Hemorragia Pré-intraventricular.

Concluimos que a frequência e gravidade dos fatores de risco constituem-se em um fator importante na determinação da DBP.

2. Níveis plasmáticos e oferta de vitamina A

- Os níveis plasmáticos de vitamina A em mães são maiores que os níveis no sangue do cordão umbilical. Não houve diferença significativa entre os níveis de vitamina A maternos ou do cordão quanto à ocorrência de DBP.
- Não observamos níveis plasmáticos médios de vitamina A baixos em prematuros de muito baixo peso. Os valores médios encontrados em ambos os grupos (Sem e Com DBP) no cordão umbilical, 3º e 28º dias para o grupo Sem DBP são os referidos na literatura, para prematuros de muito baixo peso. Já os níveis no 14º dia para ambos os grupos e no 28º dia no grupo Com DBP são elevados e compatíveis com níveis de vitamina A de prematuros que receberam experimentalmente suplementos de vitamina A.
- Quando analisamos os níveis plasmáticos de vitamina A na população de recém-nascidos de pré-termo de muito baixo peso, no primeiro mês de vida, observamos que os níveis médios no 14º dia são superiores aos níveis do cordão, 3º e 28º dias.
- Sugerimos que o pico no 14º dia, para ambos os grupos, e a manutenção de níveis elevados no 28º dia para o grupo Com DBP, correspondem a uma oferta crescente de vitamina A à partir do 4º dia, com o máximo de oferta do 8º ao 14º dia para o grupo Sem DBP e do 15º ao 28º dia para o grupo Com DBP.
- Ao grupo de prematuros sem DBP foi ofertada do 8º ao 28º dias, quantidade elevada de vitamina A, correspondente a 2,4 vezes os valores máximos considerados, na literatura, para prematuros de muito baixo peso sem DBP, isto é, 700 a 1500 UI/kg/dia.

- Ao grupo de prematuros com DBP foi ofertada, do 4º ao 28º dias, quantidade considerada adequada para prematuros de muito baixo peso, isto é, 700 a 1500 UI/kg/dia, mas não as quantidades consideradas necessárias para prematuros de muito baixo peso com displasia, isto é, 1500 a 2800 UI/kg/dia.
- Embora no grupo com displasia broncopulmonar a oferta tenha sido menor do que no grupo Sem DBP, neste, predominou a administração por via enteral e no grupo Com DBP predominou a ministração por via parenteral.
- Não foi possível relacionar níveis plasmáticos de vitamina A e displasia broncopulmonar. Consideramos que este fato se deve aos níveis plasmáticos normais ou elevados encontrados nos dois grupos, em decorrência de oferta elevada de vitamina A por via oral ou oferta moderada de vitamina A por via parenteral.
- Consideramos que na presente casuística os fatores de risco peri e neonatais foram determinantes para a DBP, uma vez que observamos níveis plasmáticos baixos de vitamina A que pudessem concorrer para determinar a displasia broncopulmonar.
- Os níveis plasmáticos adequados de vitamina A nos levam a sugerir que medidas gerais de oferta de vitamina A, através da nutrição parenteral, de fórmulas para pré-termo, de suplemento para leite materno, bem como a ministração de vitamina A oral, foram suficientes para garantir oferta de vitamina A para prematuros de muito baixo peso.

RESUMO

A incidência de displasia broncopulmonar (DBP) é alta em prematuros de muito baixo peso. Dentre os vários fatores implicados em sua patogênese tem-se destacado a deficiência de vitamina A como um importante fator contributivo. O presente estudo teve como objetivo determinar a condição de vitamina A em prematuros de muito baixo peso e avaliar a relação entre os níveis plasmáticos de retinol e a DBP.

Após a obtenção do consentimento materno, foram coletadas amostras de sangue materno, do cordão umbilical e do recém-nascido com 3, 14 e 28 dias de vida, para as dosagens do retinol plasmático, que foram efetuadas por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Foram estudados 34 recém-nascidos com peso de nascimento médio de 1156 g ($\pm$ 248 g) e idade gestacional mediana de 30 semanas, os quais foram divididos em dois grupos: Sem DBP (n = 24) e Com DBP (n = 10). Nestes grupos analisou-se as características demográficas maternas e dos recém-nascidos, as condições de nascimento, a evolução clínica no período neonatal, os níveis plasmáticos de retinol e a oferta de vitamina A por via enteral e parenteral.

Os resultados das variáveis clínicas foram analisados pelos testes t de Student e Mann-Whitney e comparados entre e dentro dos grupos pelo teste de associação de Goodman. Para a análise dos dados da vitamina A utilizou-se os testes de Wilcoxon (para 2 grupos e 2 momentos) e Freedman (para 2 grupos e 4 momentos). A correlação entre as variáveis foi feita pelo coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância foi de 5%.

As características maternas e as condições de nascimento não diferiram entre os grupos, destacando-se que 72% das mães receberam corticóide antenatal e a reanimação em sala de parto foi muito freqüente no grupo Com DBP (80%), enquanto que no grupo Sem DBP 56% foram reanimados. Quase todos os recém-nascidos estudados apresentaram sinais

evidentes de desconforto respiratório logo após o nascimento. A síndrome do desconforto respiratório, a persistência do canal arterial, a infecção neonatal e a hemorragia peri-intraventricular associaram-se significativamente com a ocorrência de DBP. A assistência respiratória foi significativamente mais agressiva e prolongada no grupo Com DBP.

A concentração de retinol ao nascimento não diferiu entre os grupos, com valores medianos de 26,07 µg/dl em sangue de cordão e 53,14 µg/dl no sangue materno. Do nascimento até o 14º dia de vida os valores de retinol plasmático aumentaram nos dois grupos, sem diferença entre eles. No 14º dia de vida os dois grupos apresentaram os níveis mais elevados de retinol (Sem DBP = 40,40 µg/dl e Com DBP = 59,88 µg/dl). Entre 14 e 28 dias de vida os valores diminuíram no grupo Sem DBP enquanto no grupo Com DBP persistiram elevados e então, no 28º dia de vida a concentração plasmática de retinol foi significativamente maior no grupo com DBP.

A oferta de vitamina A foi significativamente diferente entre os grupos. O grupo Sem DBP recebeu maior quantidade de vitamina A e a principal via de administração foi enteral. No grupo Com DBP a quantidade total de vitamina A ofertada foi menor e a via predominante de administração foi parenteral. Considera-se que nesta casuística, as concentrações plasmáticas normais de vitamina A são consequência da administração adequada desta vitamina por via enteral ou parenteral. Estes dados sugerem que, com a prática nutricional vigente, os prematuros de muito baixo peso mantêm níveis plasmáticos de vitamina A adequados. Os níveis plasmáticos de vitamina A não se relacionaram com a ocorrência de DBP. No presente trabalho os prematuros de muito baixo peso apresentaram os fatores tradicionais de risco para DBP, como: síndrome do desconforto respiratório grave, persistência do canal arterial e infecção.

SUMMARY

The incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) is high in preterm very low birthweight infants. Multiple factors have been implicated in its pathogenesis, and the deficiency of vitamin A has been described as an important contributing cause. Several studies have shown that premature infants have low vitamin A status at birth and this has been associated with increased risk of developing chronic lung disease, however many trials showed inconsistent effects of vitamin A supplementation on prevention of bronchopulmonary dysplasia.

The purpose of this study was to determine vitamin A status in the very low birthweight infants and to evaluate the relationship between plasma retinol levels and BPD.

After parental informed consent, the maternal and cord blood samples were obtained at delivery, and peripheral blood of the infants were drawn at day 3, 14 and 28 of life. Plasma retinol content was determined by high performance liquid chromatography.

Thirty four infants ($1156 \text{ g} \pm 248$ mean birthweight and 30weeks median gestation age) were enrolled, and assigned to 2 groups as follows: BPD (n=10), No-BPD (n=24).

The maternal and neonatal demographic data, birth condition, clinical neonatal outcome, retinol serum levels and vitamin A intake by parenteral and enteral route during the first 28 days of life, were compared between infants of the 2 groups. Clinical variables were analyzed by t test, Mann-Whitney and compared between and into the groups by the associative test of Goodman. Vitamin A data were analyzed by Wilcoxon (for 2 groups and 2 moments) and Freedman (2 groups and 4 moments). Pearson correlation coefficients were used to examine interrelationships between variables. The level of statistical significance was defined as 5%.

There were no differences between the groups in the maternal demographic data, and it was noteworthy that 72% of these mothers were

exposed to antenatal steroids. Birth condition did not differ between the groups, but neonatal resuscitation at the delivery room was especially frequent in the BPD (80%), while in the No-BPD group 58% required resuscitation. Almost all studied infants showed evident signals of respiratory distress soon after birth. Respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus, neonatal infection and intraventricular hemorrhage were significantly associated with BPD. The respiratory assistance was significantly more aggressive and prolonged in the BPD group.

Retinol concentration at delivery did not differ among the groups. The median levels were 26,07 µg/dL in cord blood and 52,14 µg/dL in maternal blood. Retinol showed statistically significant changes in time, with increasing levels from cord blood to day 14 in both groups. At this time we found the highest retinol levels (No-BPD = 40,40 µg/dL and BPD = 59,88 µg/dL). From day 14 to day 28 there was a slight decrease in the No-BPD group, while the levels were persistently high in BPD group. At 28 days postnatal age the median plasma retinol was significantly higher in BPD group compared to No-BPD (41,26 µg/dL x 24,93 µg/dL). Significant differences in vitamin A intake were detected among groups: No-BPD group received a larger amount of vitamin A and the principal route of administration was enteral. In the BPD group the total dose given was lower and mainly delivered by parenteral nutrition. The normal levels of plasma retinol are a consequence of adequate administration of vitamin A by enteral or parenteral route.

These data suggest that plasma vitamin A concentration of preterm very low birthweight infants may be adequate in the neonatal period using current nutritional practice regimens. There was no association between plasma vitamin A levels and BPD. Our very low birthweight infants have the traditional risk factors for BPD like SDR, PDA and infection.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências Bibliográficas*

- ALEXANDER, G.R., HIMES, J.H., KAUFMAN, R.B.. *et al.* A United States National Reference for Fetal Growth. *Obstet. Gynecol.*, v.87, p.163-8, 1996.
- APGAR, V.A. Proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr. Res. Anes. Anal.*, v.32, p.260-7, 1953.
- ARAD, I., GOFIN, R., BARAS, M., *et al.* Neonatal outcome of inborn and transported very-low-birth-weight infants: relevance of perinatal factors. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, v.83, p.151-7, 1999.
- ARNAUD, J., FORTIS, I., BLACHIER, D. *et al.* Simultaneous determination of retinol, α -tocopherol and β -carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, v.572, p.102-16, 1991.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS NEONATAL RESUSCITATION PROGRAM STEERING COMMITTEE, ed. *Textbook of neonatal resuscitation*. 2ed. Illinois. American Heart Association, 1994.
- ATKINSON, S.A. Special nutritional needs of infants for prevention of and recovery from bronchopulmonary dysplasia. *J. Nutr.*, v.131, p.942S-6, 2001.

* UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA. Coordenadoria Geral de Bibliotecas, Editora UNESP. Normas para publicações da UNESP. São Paulo: Editora UNESP, 1994. 4v. v.2: Referências Bibliográficas.

- BALLARD, J.L., KHOURY, J.C., WEIDG, K. *et al.* New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatr.*, v.119, p.417-22, 1991.
- BANCALARI, E. Neonatal chronic lung disease. In: FANAROFF, A.A., MARTIN, R.J., ed. Neonatal-Perinatal Medicine. 6.ed, St Louis: Mosby. 1997. v.2. p.1074-89.
- BANCALARI, E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am. J. Perinatol.*, v.18, n.1, p.1-9, 2001.
- BANCALARI, E., GERHARDT, T. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Clin. N. Amer.*, v.33, p.1-23, 1986.
- BANCALARI, E., DEL MORAL, T. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Bio. Neonate*, v.80, suppl.1, p.7-13, 2001.
- BANCALARI, E., ABDEENOUR, G.E., FELLER, R., GANNON, J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J. Pediatr.*, v.95, p.819-23; 1979.
- BENTAL. R.Y., COOPER, P.A., SANDLER, D., *et al.* The effects of vitamin A therapy on the incidence of chronic lung disease in premature infants. *Pediatr. Res.*, v.25, p.296A, 1990.
- BEZERRA, V.L.V.A. *Estudo dos níveis de vitamina A e de β -caroteno no sangue de gestantes de duas classes socioeconômicas, assim como na placenta e no sangue de seus recém-nascidos a termo.* São Paulo, 1985. Tese (Doutorado em Pediatria) –Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

- BRANDT, R.B., MUELLER, D.G., SCHROEDER, J.R., *et al.* Serum vitamin A in premature and term neonates. *J. Pediatr.*, v.92, p.101-4, 1978.
- BRUNTON, J.A., SAIGAL, S., ATKINSON, S.A. Growth and body composition in infants with nutrient enriched formula fed after hospital discharge. *J. Pediatr.*, v.13, p.340-5, 1998.
- CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY, NUTRITION COMMITTEE Nutrient needs and feeding of premature infants. *Can. Med. Assoc. J.*, v.152, p.1765-85, 1995.
- CARDON-PÉREZ, A, VALDÉS-RAMOS, R., TOPETE-LEZAMA, B. *et al.* Cord blood retinol and retinol-binding protein in preterm and term neonates. *Nutr. Res.* v.16, n.2., p.191-6, 1996.
- CARR, H.F., PRICE, A.E. Colour reactions attributed to vitamin A. *Biochem. J.*, v.20, p.497-501, 1926.
- CHABRA, S., ARNOLD, J.D., LESLIE, G.I., *et al.* Vitamin A status in preterm neonates with and without chronic lung disease. *J. Paediatr. Child Health*, v.30, p.432-5, 1994.
- CHAN, V., GREENOUGH, A., CHEESEMAN, P. *et al.* Vitamin A levels at birth of high risk preterm infants. *J. Perinat. Med.*, v.21, p.147-51, 1993a.
- CHAN. V., GREENOUGH, A., CHEESEMAN, P., *et al.* Vitamin A levels and feeding practice in neonates with and without chronic lung disease. *J. Perinat. Med.*, v.21, p.205-10, 1993b.

- CHUNG, C.S., MYRIANTHOPOULOS, N.C. Congenital anomalies: mortality and morbidity, burden and classification. *Am. J. Med. Genet.*, v.27, p.505-23, 1987.
- CHYTIL, F. Vitamin A: not for vision only. *Br. J. Nutr.*, v.82, p.161-2, 1999.
- COALSON, J.J., WINTER, V.T., SILER-KHODR, T., *et al.* Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v.160, p.1333-46, 1999.
- COOKE, R.W.I. Factor associated with chronic lung disease in preterm infants. *Arch. Dis. Child.*, v.66, p.776-9, 1991.
- CORRALES MAYORGA, C.B. *Morbimortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso (peso inferior a 1500 g) do berçário do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP no período de 1970 a 1977.* Botucatu, 1998. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.
- CROWLEY, P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane review). The Cochrane Collaboration, Issue 4. Oxford: Update Software, 2001.
- DAMMANN, O., LEVITON, A. role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr. Opin. Pediatr.*, v.12, p.99-104, 2000.
- DARLOW, B.A., GRAHAM, P.J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.

- DELASCIO, D., GUARIENTO, A. Diagnóstico em Obstetrícia. In: _____. *Obstetrícia Normal*. 3ed. São Paulo: Sarvier, 1981. p.271-81.
- DIMENSTEIN, R., TRUGO, N.M.F., DONANGELO, C.M., *et al.* Effect of subadequate maternal vitamin A status on placental transfer of retinol and β -carotene to the human fetus. *Biol. Neonate*, v.69, p.230-4, 1996.
- EGRETEAU, L., PAUCHARD, JY., SEMANA, DS., *et al.* Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics*, v.108, p.e26, 2001.
- EHRENKRANZ, R.A. Growth outcome of very low birthweight infants in the newborn intensive unit. *Clin. Perinatol.*, v.27, p.325-46, 2000.
- EMBLETON, N.E., PANG, N., COOKE, R.J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*, v.107, n.2, p.270-3, 2001.
- FRANK, L., LEWIS, P.L., GARCIA-PONS, T. Intrauterine growth-retarded rat pups show increased susceptibility to pulmonary O₂ toxicity. *Pediatr. Res.*, v.19, n.3, p.281-6, 1985.
- GEEVARGHESE, S.K., CHYTIL, F. Dexamethasone enhances perinatal pulmonary maturation in fetal rats via manipulation of retinoids. *Pediatr. Res.*, v.33, p.302a, 1993.
- GEHRE-MEDHIN, M., VAHLQUIST, A. Vitamin A nutrition in the human fetus. *Acta Paediatr. Scand.*, v.73, p.333-40, 1984.

- GEORGIEFF, M.K., CHOCKLINGAM, U.M., SASANOW, S.R. *et al.* The effect of antenatal betamethasone on cord blood concentrations of retinol-binding protein, transthyretin, transferrin, retinol and vitamin E. *Eur. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v.7, p.713-8, 1988.
- GEORGIEFF, M.K., MAMMEL, M.C., MILLS, M.M., *et al.* Effect of posnatal steroid administration on serum vitamin A concentration in newborn infants with respiratory compromise. *J. Pediatr.*, v.114, p.301-4, 1989.
- GEORGIEFF, M.K., RADMER, W.J., SOWELL, A.L., *et al.* The effect of glucocorticosteroids on serum, liver and lung vitamin A and retinyl ester concentrations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, v.13, p.376-82, 1991.
- GONZALEZ, A., SOSENKO, I.R.S., CHANDAR, J., *et al.* Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weithing 1,000 grams or less. *J. Pediatr.*, v.128, 470-8, 1996.
- GONZÁLEZ-CORBELLA, M.J., LÓPEZ-SABATER, M.C., CASTELLOTE-BARGALLÓ, A.I. *et al.* Influence of caesarean delivery and maternal factors on fat-soluble vitamins in blood from cord and neonates. *Early Hum. Dev.*, v.53, p.S121-34, 1998. (suppl.)
- GONZÁLEZ-CORBELLA, M.J., TORTRAS-BIOSCA, A.I., CASTELLOTE-BARGALLÓ, A.I. *et al.* Retinol and α -tocopherol in infant formulas produed in the EEC. *Food Chem.*, v.66, p.221-6, 1999.
- GOODMAN, L.A. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann. Math. Statis.*, v.35, n2, p.716-25, 1964.
- GOODMAN, L.A. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometr.*, v.7, n.2, p.247-54, 1965.

- GREENE, H.L. Vitamin A in preterm infants. In: POLIN, R.A., FOX, W.W., ed. Fetal and neonatal physiology. 2.ed, Philadelphia: Saunders, 1998. v.1, p.420-5.
- GREENE, H.L., PHILLIPS, B.L., FRANCK, L. Persistently low retinol levels during and after parenteral feeding of very low birthweight infants: examination of losses into intravenous administration sets and a method of prevention by addition to a lipid emulsion. *Pediatrics*, v.79, p.894-900, 1987.
- GREER, F.R. Vitamin metabolism and requirements in the micropremie. *Clin. Perinatol.*, v.27, p.95-118, 2000.
- GREER, F.R., ZACHMAN, R.D. Neonatal vitamin metabolism: fat soluble. In: COWETT, R.M. ed. Principles of Perinatal-neonatal Metabolism. New York: Springer, 1998. p.943-75.
- HACK, M., HORBAR, J.D., MALLOY, M.H. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics*, v. 87, p.587-97, 1991.
- HAKIMI, M., MILLER, K.W., RASMUSSEN, K.M., *et al.* High dose vitamin A supplementation of breast-feeding Indonesian mothers: effects on the vitamin A status of mother and infant. *J. Nutr.*, v.123, p.666-75, 1993.
- HANNAFORD, K., TODD, D.A., JEFFERY, H., *et al.* Role of ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity. *Arch. Dis. Child.*, v.81, p.F162-7, 1999.

- HUSSEIN, L., ALI, M. Cord plasma retinol level and its impact on birth weight and growth velocity in infancy. *Nutr. Res.*, v.20, n.9, p.1361-6, 2000.
- HUSSEIN, L., EL-SHAWARBY, O., EL-NAGGAR, B., *et al.* Vitamin A carotene concentrations among Egyptian neonates in relation to maternal status. *Inter. J. Vit. Nutr. Res.*, v.58, p.139-45, 1988.
- HUSTEAD, V.A., GUTCHER, G.R., ANDERSON, S.A. *et al.* Relationship of vitamin A (retinol) status to lung disease in the preterm infant. *J. Pediatr.*, v.105, n.4., p.610-5, 1984.
- INDER, T.E., CARR, A.C., WINTERBOURN, C.C. *et al.* Vitamin A and E status in very low birthweight infants: development of an improved parenteral delivery system. *J. Pediatr.*, v.126, p.128-31, 1995.
- INDER, T.E., GRAHAM, P.J., WINTERBOURN, C.C., *et al.* Plasma vitamin A levels in the very low birthweight infant: relationship to respiratory outcome. *Early Hum. Dev.*, v.52, p.155-68, 1998.
- INGENBLEEK, Y., YOUNG, V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Ann. Rev. Nutr.*, v.14, p.495-533, 1994.
- JOBE, A.H. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr. Res.*, v.46, n.6, p.641-3, 1999.
- JOBE, A.H., IKEGAMI, M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum. Dev.*, v.53, p.81-94, 1998.
- JOBE, A.H., IKEGAMI, M. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr. Opin. Pediatr.*, v.13, p.124-9, 2001.

- JOBE, A.H., BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, v.163, p.1723-9, 2001.
- KATZ, J., KHATRY, S.K., WEST, K.P., *et al.* Night blindness is prevalent during pregnancy and lactation in rural Nepal. *J. Nutr.*, v.125, p.2122-7, 1995.
- KENNEDY, K.A., STOLL, B.J., EHRENKRANZ, R.A., *et al.* Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants: has the dose been too low? The NICHD Neonatal Research Network. *Early Hum. Dev.*, v.49, p.19-31, 1997.
- KOO, W.W., KRUG WISPE, S., SUCCOP, P., *et al.* Effect of different vitamin A intakes on very low birthweight infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.62, p.1216-20, 1995.
- KORONES, S.B. Complications: bronchopulmonary dysplasia, air leak syndromes, and retinopathy of prematurity. In: GOLDSMITH, J.P., KAROTKIN, E.H. eds. *Assisted ventilation of the neonate*. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 1996. p. 327-52.
- LANDMAN, J., SIVE, A., HESSE DE, V., *et al.* Comparison of enteral and intramuscular vitamin A supplementation in preterm infants. *Early Hum. Dev.*, v.30, p.163-70, 1992.
- LAVOIE, J.C., BÉLANGER, S., SPALINGER, M., *et al.* Admixture of multivitamin preparation to parenteral nutrition: the major contributor to in vitro generation of peroxides. *Pediatrics*, v.99, p.E6, 1997.

- LEE, S.K., MCMILLAN, D.D., OHLSSON, A. *et al.* Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics*, v.106, n.5., p.1070-9, 2000.
- LEMONS, J.A., BAUER, C.R., OH, W., *et al.* Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research network, january 1995 through December 1996. *Pediatrics*, v.107, n.1., p.e1, 2001.
- LESPINE, A., PERIQUET, B., GARCIA, J. *et al.* Retinol and retinyl ester concentrations in rat tissues during total parenteral nutrition. *J. Nutr. Biochem.*, v.9, p.316-23, 1998.
- LUCAS, A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J. Nutr.*, v.128, p.5401-6, 1998.
- LYON, A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intra-uterine infection. *Eur. J. Pediatr.*, v.159, p.798-802, 2000.
- MARBA, S.T.M. Hemorragia peri-intraventricular. In: RUGOLO, L.M.S.S. (ed.) 2ed. São Paulo: Revinter, 2000.p.283-6.
- MCKENNA, M.C., BIERI, G. Tissue storage of vitamins A and E in rats drinking or infused with total parenteral nutrition solutions. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.35, p.1010-7, 1982.
- MENDEL, H.G., COHN, V.H. Vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, K e E). In: GOODMAN, L.S., GILMAN, A.G., eds. As bases fisiológicas da terapêutica. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. p.1033-45.

- MENEGUEL, J.F. *Tratamento antenatal com corticosteróides em recém-nascidos prematuros: impacto na incidência de síndrome do desconforto respiratório e mortalidade intra-hospitalar*. São Paulo, 2001. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- MILLET, V., LACROZE, V., BARTOLI, JM., *et al.* Preeson positive continue précoce en salle de travail. *Arch. Pediatr.*, v.4, p.15-20, 1997.
- MITCHELL, G.V., YOUNG, M., SEWARD, C.R. Vitamin A and carotene levels of a selected population in metropolitan Washington, DC. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.26, p.992-7, 1973.
- MORRISON, S.C. Radiologic findings of newborn respiratory diseases. In: CARLO, W.A., CHATBURN, R.L. *Neonatal respiratory care*. 2ed. Year Book Medical Publishers Inc., 1988. p.289-319.
- NORTHWAY, JR, W.H., ROSAN, R.C., PORTER, D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.*, v.276, p.357-68, 1967.
- OGAWA, Y. Chronic lung disease of the very low birth weight infant – Is it preventable? *Turk. J. Pediatr.*, v.40, p.35-44, 1998.
- OLSON, J.Á. Liver vitamin A reserves of neonates, preschool children and adults dying of various causes in Salvador, Brazil. *Arch. Latinoam. Nutr.*, v.29, p.521-45, 1979.
- PALTA, M., SADEK, M., BARNET, J., *et al.* Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birthweight infants. *J. Pediatr.*, v.132, p.57-63, 1998.

- PAPILE, L.A., BURSTEIN, J., BURSTEIN, R. et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 g. *J. Pediatr.*, v.92, p.529-34, 1978.
- PAPOFF, P. Infection, neutrophils, and hematopoietic growth factors in the pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *Clin. Perinatol.*, v.27, p.717-31, 2000.
- PEARSON, E., BOSE, C., SNIDOW, T., et al. Trial of vitamin A supplementation in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.*, v.121, p.420-7, 1992.
- PITT, G.A.J. The assessment of vitamin A status. *Proc. Nutr. Sci.*, v.40, p.173-8, 1987.
- RAMALHO, R.A., DOS ANJOS, L.A., FLORES, H. Hipovitaminose A em recém-nascidos em duas maternidades públicas no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.14, n.4, p.821-7, 1998.
- RAMALHO, R.A., DOS ANJOS, L.A., FLORES, H. Nutritional status of vitamin A in mother/newborn pairs from 2 hospital nurseries in Rio de Janeiro, Brazil. *Arch. Latinoam. Nutr.*, v.49, n.4, p.318-21, 1999.
- REDLINE, R.W., WILSON-COSTELLO, D., BORAWSKI, E. et al. The relationship between placental and other perinatal risk factors for neurologic impairment in very low birth weight children. *Pediatr. Res.*, v.47, n.6, p.721-6, 2000.

- RIBEIRO, A.M. *Comparação das estratégias terapêutica e profilática de reposição do surfactante exógeno em prematuros com idade gestacional inferior a 33 semanas*. São Paulo, 2001. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
- RIGGLE, M.A., BRANDT, R.B. Decrease of available vitamin A in parenteral nutrition solutions. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, v.10, p.388-92, 1986.
- ROJAS, MA., GONZALEZ, A., BANCALARI, E., *et al.* Changing trends in the epidemiology and patogênese of neonatal chronic lung disease. *J. Pediatr.*, v.126, p.605-10, 1995.
- RUSH, M.G., SHENAI, J.P., PARKER, R.A. *et al.* Intramuscular versus enteral vitamin A supplementation in very low birth weight neonates. *J. Pediatr.*, v.125, n.3, p.458-62, 1994.
- SAUNDERS, C., RAMALHO, R.A., LEAL, M.C. Estado nutricional de vitamina A no grupo materno-infantil. *Rev. Bras. Saúde Materno Infant.*, v.1, p.21-9, 2001.
- SCHAAP, A.H., WOLF, H., BRUINSE, H.W., *et al.* Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet. Gynecol.*, v.97, n.6, p.954-60, 2001.
- SHENAI, J.P. Vitamin A. In: TSANG, R.C., LUCAS, A., UAUY, R., ZLOTKIN, S. eds. *Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines*. Baltimore: Williams Wilkins, 1993. p. 87-100.

- SHENAI, J.P. Vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: rationale and evidence. *Pediatrics*, v.104, n.6, p.1369-74, 1999.
- SHENAI, J.P., CHYTIL, F. Effect of maternal vitamin A administration on fetal lung vitamin A stores in the perinatal rat. *Biol. Neonate*, v.58, p.318-25, 1990.
- SHENAI, J.P., CHYTIL, F., JHAVERI, A. Plasma vitamin A and retinol-binding protein in premature and term neonates. *J. Pediatr.*, v.99, p.302-5, 1981.
- SHENAI, J.P., CHYTIL, F., STAHLMAN, MT. Liver vitamin A reserves of very low birth weight neonates. *Pediatr. Res.*, v.19, n.9, p.892-3, 1985a.
- SHENAI, J.P., CHYTIL, F., STAHLMAN, M.T. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.*, v.19, p.185-8, 1985b.
- SHENAI, J.P., KENNEDY, K.A., CHYTIL, F., *et al.* Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.*, v.111, p.269-77, 1987.
- SHENAI, J.P., RUSH, M.G., STAHLMAN, T., *et al.* Plasma retinol protein response vitamin A administration in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.*, v.116, n.4, p.607-14, 1990.
- SHENAI, J.P., RUSH, M.G., STAHLMAN, M.T., *et al.* Vitamin A supplementation and bronchopulmonary dysplasia – revisited. *J. Pediatr.*, v.121, p.399-400, 1992.

- SHENAI, J.P., RUSH, M.G., PARKER, R.A., *et al.* Sequential evaluation of plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in very-low-birth-weight neonates. *Biochem. Molecular Med.*, v.54, p.67-74, 1995.
- SHENNAN, A.T., DUNN, M.S., OHLSSON, A. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*, v.82, p.527-32, 1988.
- SOLL, R.F., & MORLEY, C.J. Prophylatic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. In: The Cochrane Library, Issue, 1, 2001. Oxford: Update Software.
- STREINER, D.L., NORMAN, G.R. Biostatistics – the base ???. Moshy-Year Book, St. Louis, 1994. 160p.
- TAMMELA, O., AITOLA, M., IKONEN, S. Cord blood concentrations of vitamin A in preterm infants. *Earl. Hum. Dev.*, v.56, p.39-47, 1999.
- THOMAS, D.G., JAMES, S.L., FUDGE, A., *et al.* Delivery of vitamin A from parenteral nutrition solutions in neonates. *J. Paediatr. Child Health.*, v.27, p.180-3, 1991.
- TRINDADE, C.E.P. Prematuridade. In: DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCAU – UNESP. *Condutas em Pediatria*. 2ed. São Paulo: EPUB, 1999. p.71-94.
- TYSON, J.E., WRIGHT, L.L., KENNEDY, K.A., *et al.* Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.*, v.340, p.1962-8, 1999.

- UNDERWOOD, B.A. Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.59, supl.5, p.17S-24 S, 1994.
- VALDÉS-RAMOS, R., CARDONA-PÉREZ, A., PACHECO, Y. *et al.* Retinol and retinol-binding protein in neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Nutr. Res.*, v.19, n.10, p.1551-7, 1999.
- VENESS-MEEHAN, K., BOTTONE, F.G.JR., STILES, A.D. Effects of retinoic acid on airspace development and lung collagen in hyperoxia-exposed. *Pediatr. Res.*, v.48, n4., p.434-4, 2000.
- VERDER, H., ROBERTSON, B., GREISEN, G., *et al.* Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, v.331, p.1051-5, 1994.
- VERMA, R.P., MCCULLOCH, K.M., WORRELL, L., *et al.* Vitamin A deficiency and severe bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants. *Am. J. Perinatol.*, v.13, p.389-93, 1996.
- WATTERBERG, K.L., DEMERS, L.M., SCOTT, S.M., *et al.* Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*, v.97, p.210-5, 1996.
- WEINMANN, A.R.M. *Incidência da deficiência de vitamina A em recém-nascidos pré-termo e sua associação com o desenvolvimento de displasia broncopulmonar.* Ribeirão Preto, 2000. Doutorado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

WHO (World Health Organization). Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a meta-analysis of data from field to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality. The Vitamin A and Pneumonia Working Group. *Bull World Health Organ*, v.73, p.609-19, 1995.

WHO (World Health Organization). 1996. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes (micronutrient series, 10). Geneva: WHO.

WOODRUFF, C.W., LATHAM, C.B., JAMES, E.P. *et al.* Vitamin A status of preterm infants: the influence of feeding and vitamin supplements. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.44, p.384-9, 1984.

WOODRUFF, C.W., LATHAM, C.B., JAMES, E.P., *et al.* Vitamin A status of preterm infants: the influence of feeding and vitamin supplements. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.44, p.384-9, 1986.

YOON, B.H., ROMERO, R., JUN, J.K., *et al.* Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.177, 825-30, 1997.

ZACHMAN, R.D. Retinol (vitamin A) and the neonate: special problems of the human premature infant. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.50, p.413-24, 1989.

ZACHMAN, R.D. Role of vitamin A in lung development. *J. Nutr.*, v.125, p.163S-8S, 1995.

ZACHMAN, R.D., SAMUELS, D.P., BRAND, J.M., *et al.* Use of the intramuscular relative dose response test to predict bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.63, p.123-9, 1996.

Protocolo Vitamina A em Prematuros de Muito Baixo Peso

Nº RN de RG

Dados Maternos: Idade Procedência ☐ ☐ G / P / A C

Doenças Anteriores

Problemas Gestação BRh

Pré-natal: ☐ ☐ ☐ SF: ☐ ☐ ☐ Parto: ☐ ☐ urgente ☐ eletiva

Dados RN: DN / / Gênero ☐ ☐ Apgar / /

Reanimação ☐ ☐

IG: DUM..... US..... Ballard..... BSA

PNg C..... cm PC..... PT..... UTI ☐ ☐h

HD inicial:

Outros diagnósticos

Rx: SDR ☐ ☐ Grau

TRS ☐ ☐ nº doses

O2 Halo ☐ ☐ tempo FiO2 máx

CPAPn ☐ ☐ tempo FiO2 máx

VM ☐ ☐ tempo FiO2 máx

O2 Cateter ☐ ☐ tempo

[illegible]

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome: _____; Sexo__ RG: _____

Eu, _____ fui esclarecida pelo responsável pela pesquisa sobre análise de vitamina A em Recém-Nascidos de Baixo-Peso. Fui informada que será colhido sangue da placenta (após a liberação da mesma) e também do Recém-Nacido. Declaro estar ciente que o Recém-Nascido vai participar de um estudo e ter lido ou ouvido o presente termo de consentimento, que informa:

- 1) Que este estudo pretende analisar o nível de Vitamina A no sangue da Mãe, do cordão umbilical e do Recém-nascido, em partos prematuros, e com o RN pesando menos que 1500g, tendo em vista que neste grupo de RN vem sendo relatado menor nível sangüíneo de Vitamina A e maior risco de doença pulmonar crônica. A literatura vem sugerindo a suplementação de Vitamina A, e é exatamente isso que pretendemos estudar.
- 2) Que durante o estudo será colhido exame de sangue da Mãe, do cordão umbilical e do Recém-Nascido aproximadamente no 3º, 14º e 28º dia de vida, e sempre que possível aproveitando uma coleta sanguínea para exames de rotina do serviço.
- 3) Que a autorização da participação da Mãe e do RN é voluntária, podendo livremente não participar ou retirar o RN do estudo, o que não ocasionará qualquer penalidade ou perda dos benefícios que está recebendo.

Nome da mãe ou responsável_____
Assinatura_____
Nome do médico responsável_____
Assinatura

CRM _____

Telefone _____

Dados maternos.

	Idade (anos)	Gestações anteriores	Consultas pré-natal	Tipo parto	Amniorrexe prematura	Corticoterapia Antenatal
1	30	2	4	vaginal	> 18 hs	2 ciclos
2	21	1	4	cesárea	ausente	1 ciclo
3	17	1	4	cesárea	ausente	1 ciclo
4	19	2	5	cesárea	ausente	1 ciclo
5	22	5	4	cesárea	ausente	ausente
6	19	1	5	cesárea	ausente	1 ciclo
7	31	3	3	vaginal	ausente	1 ciclo
8	26	1	1	cesárea	< 18 hs	2 ciclos
9	34	6	6	vaginal	> 18 hs	1 ciclo
10	17	1	5	vaginal	ausente	1 ciclo
11	21	1	5	vaginal	ausente	1 ciclo
12	15	1	1	cesárea	ausente	1 ciclo
13	26	5	SI	cesárea	> 18 hs	SI
14	23	1	8	cesárea	> 18 hs	1 ciclo
15	23	1	8	cesárea	> 18 hs	1 ciclo
16	19	1	5	cesárea	ausente	1 ciclo
17	19	1	1	vaginal	> 18 hs	ausente
18	23	1	3	vaginal	> 18 hs	ausente
19	18	2	5	vaginal	< 18 hs	ausente
20	24	1	SI	cesárea	> 18 hs	ausente
21	29	3	SI	vaginal	> 18 hs	ausente
22	22	1	SI	cesárea	ausente	ausente
23	34	3	3	cesárea	ausente	1 ciclo
24	39	2	5	cesárea	ausente	2 ciclos
25	21	4	2	vaginal	ausente	1 ciclo
26	20	1	SI	cesárea	ausente	1 ciclo
27	33	5	3	vaginal	< 18 hs	1 ciclo
28	37	2	3	vaginal	> 18 hs	1 ciclo
29	22	3	6	vaginal	> 18 hs	1 ciclo
30	27	2	3	cesárea	> 18 hs	2 ciclos
31	26	4	SI	cesárea	> 18 hs	1 ciclo
32	39	7	4	vaginal	> 18 hs	ausente
33	16	1	SI	cesárea	ausente	ausente
34	20	1	5	vaginal	ausente	SI

Dados recém-nascidos.

	Idade Gestacional (semanas)	APGAR		Gênero	Comprimento (cm)	Perímetro cefálico (cm)
		1º minuto	5º minuto			
1	30	8	9	feminino	39,5	27,0
2	28	7	8	masculino	35,0	25,0
3	31	1	9	feminino	39,5	28,0
4	31	7	9	masculino	41,0	29,0
5	29	7	9	feminino	35,0	26,0
6	26	5	7	feminino	31,0	23,0
7	27	4	9	feminino	35,0	26,0
8	32	1	7	masculino	40,0	27,5
9	28	4	7	feminino	40,0	27,0
10	28	3	8	feminino	35,0	25,0
11	28	9	10	feminino	37,5	27,5
12	32	8	10	feminino	42,0	28,5
13	24	2	5	feminino	29,5	21,0
14	31	6	9	masculino	39,0	29,0
15	31	3	6	masculino	41,0	29,5
16	31	6	9	masculino	38,0	28,0
17	31	5	9	masculino	39,0	28,5
18	30	3	7	masculino	37,0	26,5
19	28	SI	2	feminino	36,0	27,0
20	28	1	8	feminino	34,5	24,5
21	29	4	7	masculino	40,0	27,5
22	36	8	10	feminino	40,5	29,5
23	28	0	3	feminino	32,0	27,0
24	32	7	9	feminino	39,0	28,0
25	25	3	7	masculino	32,5	24,5
26	31	1	8	masculino	36,0	27,5
27	30	7	9	masculino	36,5	27,0
28	28	1	8	masculino	40,5	28,0
29	24	4	8	feminino	32,0	21,5
30	32	6	8	masculino	41,5	27,5
31	28	7	9	feminino	35,0	25,0
32	30	3	6	feminino	39,0	27,5
33	35	8	10	masculino	38,0	27,0
34	30	3	9	feminino	36,0	26,0

Dados recém-nascidos.

	Adequação peso/idade gestacional	Reanimação sala parto	BSA	SDR	Infecção	PCA
1	PIG	2	5	ausente	precoce	ausente
2	PIG	ausente	5	Grau IV	tardia	presente
3	PIG	3	2	Grau I	ausente	ausente
4	PIG	ausente	6	ausente	precoce	presente
5	PIG	ausente	4	Grau I	precoce	ausente
6	PIG	3	4	Grau II	tardia	presente
7	GIG	2	intubado	Grau I	precoce	ausente
8	PIG	5	intubado	Grau II	precoce	ausente
9	GIG	2	4	ausente	ausente	ausente
10	PIG	3	intubado	Grau I	tardia	presente
11	GIG	ausente	6	Grau II	precoce	ausente
12	PIG	ausente	0	ausente	ausente	ausente
13	PIG	3	intubado	Grau II	precoce	ausente
14	PIG	ausente	4	ausente	precoce	ausente
15	PIG	2	6	ausente	ausente	ausente
16	PIG	2	4	Grau III	precoce	presente
17	PIG	ausente	8	ausente	precoce	ausente
18	GIG	2	7	ausente	precoce	ausente
19	PIG	5	7	Grau IV	SI	ausente
20	PIG	3	intubado	Grau I	precoce	ausente
21	PIG	3	6	Grau IV	SI	presente
22	GIG	ausente	4	ausente	ausente	ausente
23	GIG	7	intubado	Grau I	tardia	presente
24	PIG	ausente	6	Grau II	ausente	ausente
25	PIG	3	intubado	Grau IV	precoce	presente
26	PIG	2	5	Grau IV	tardia	presente
27	PIG	ausente		Grau IV	precoce	presente
28	PIG	3	intubado	ausente	precoce	ausente
29	GIG	3	intubado	Grau III	precoce	ausente
30	PIG	2	5	ausente	SI	ausente
31	PIG	ausente	5	Grau IV	precoce	presente
32	PIG	2	5	ausente	precoce	presente
33	GIG	ausente	2	Grau II	precoce	ausente
34	PIG	2	intubado	Grau I	precoce	presente

Dados recém-nascidos.

	HPIV	TRS	Displasia Broncopulmonar	Tempo internação UTI (dias)	Corticoterapia neonatal
1	ausente	ausente	ausente		ausente
2	ausente	1 dose	ausente	10	ausente
3	ausente	ausente	ausente	-	ausente
4	Grau I	ausente	ausente	16	ausente
5	ausente	ausente	ausente	15	ausente
6	Grau III	+1 dose	presente	32	presente
7	Grau I	ausente	ausente	16	ausente
8	ausente	1 dose	ausente	7	ausente
9	ausente	ausente	ausente	-	ausente
10	ausente	ausente	presente	52	ausente
11	Grau I	ausente	ausente	14	ausente
12	ausente	ausente	ausente	-	ausente
13	ausente	ausente	ausente	2	ausente
14	ausente	ausente	ausente		ausente
15	ausente	ausente	ausente	13	ausente
16	Grau I	+1 dose	presente	18	ausente
17	ausente	ausente	ausente	16	ausente
18	Grau I	ausente	ausente	8	ausente
19	Grau I	1 dose	presente	18	presente
20	ausente	ausente	ausente	8	ausente
21	Grau IV	+1 dose	presente	25	presente
22	ausente	ausente	ausente	-	ausente
23	Grau I	ausente	presente	91	ausente
24	ausente	1 dose	ausente	8	ausente
25	Grau I	+1 dose	ausente	22	ausente
26	Grau I	1 dose	ausente	29	ausente
27	ausente	+1 dose	presente	48	presente
28	ausente	ausente	ausente	7	ausente
29	ausente	1 dose	ausente	-	ausente
30	ausente	ausente	ausente	31	ausente
31	ausente	+1 dose	presente	46	ausente
32	ausente	ausente	presente	42	ausente
33	ausente	ausente	ausente	7	ausente
34	Grau I	ausente	presente	40	presente

Evolução ponderal do recém-nascidos (g).

	P _N	P ₃	P ₇	P ₁₄	P ₂₈
1	1430	1370	1355	1520	1795
2	910	860	745		
3	1320	1215	1225	1415	1745
4	1280	1240	1190	1295	1655
5	965	855	855	1000	1280
6	650	650	540	595	755
7	1050	980	885	950	1005
8	1415	1310	1345	1555	1860
9	1240	1145	1160	1265	1495
10	970	915	840	845	860
11	1230	1050	1000	1080	1330
12	1410	1375	1245	1360	1615
13	535				
14	1420	1320	1220	1395	1670
15	1415	1450	1270	1400	1645
16	1275	1250	1250	1350	1590
17	1360	1310	1340	1475	1675
18	1275	1170	1140	1320	1595
19	1220	1220	1150	1150	1245
20	820	820	730		
21	1360	1395	1265	1180	1560
22	1410	1375	1450	1550	1860
23	1100	1100	1160	1020	1280
24	1345	1250	1290	1350	1680
25	830		710	885	
26	1105	1011	1000	1055	1330
27	1050	920	860	930	1165
28	1300	1315	1290	1475	1800
29	680				
30	1495	1425	1435	1460	1855
31	985	965	960	990	1220
32	1225	1130	1115	1090	1460
33	1090	1020	1075	1235	1500
34	1140	1065	925	840	1170

Assistência ventilatória

	Halo		CPAP		Ventilação Mecânica	
	Dias uso	Conc. Max. O ₂	Dias uso	Conc. Max. O ₂	Dias uso	Conc. Max. O ₂
1	0	0	1	40	0	0
2	0	0	0	0	1	80
3	1	60	0	0	0	0
4	0	0	1	60	0	0
5	2	30	4	60	0	0
6	0	0	0	0	31	100
7	0	0	4	55	12	50
8	0	0	2	37	1	100
9	1	60	0	0	0	0
10	34	40	9	30	17	40
11	2	50	7	50	0	0
12	1	30	0	0	0	0
13	0	0	0	0	2	70
14	0	0	6	34	0	0
15	0	0	1	34	0	0
16	22	40	7	47	8	70
17	0	0	1	37	1	60
18	1	25	6	35	0	0
19	27	30	1	50	7	100
20	0	0	0	0	8	100
21	16	30	9	36	11	100
22	0	0	0	0	0	0
23	7	27	5	56	18	100
24	1	35	1	40	1	50
25	0	0	0	0	22	100
26	14	30	9	60	6	80
27	11	30	20	36	20	100
28	1	40	1	37	1	30
29	0	0	0	0	1	100
30	0	0	12	35	0	0
31	12	30	10	36	19	40
32	21	27	17	60	10	40
33	2	60	3	34	0	0
34	0	0	21	36	11	

Níveis plasmáticos de vitamina A ($\mu\text{g/dl}$) nos momentos estudados.

	M _M	M _C	M ₃	M ₁₄	M ₂₈
1	42,26	18,85			
2	11,10	20,26	23,51		
3	44,79	18,34	18,46	21,45	24,93
4	61,05	20,60	27,31		
5	62,89	28,45			
6	49,74	22,86	34,29	24,66	84,05
7	33,78	25,04	41,57	28,52	19,56
8	60,71	18,54	25,48	35,40	33,79
9	87,96	30,11	23,78	40,27	29,09
10	34,55	20,20	25,18	24,19	24,94
11	27,05	25,93	33,38	41,23	13,01
12	62,08	23,61	28,42	34,46	15,59
13	45,21	29,57			
14	41,20	24,67	26,44	51,59	16,15
15	41,20	26,96	30,37	47,08	22,63
16	54,61	21,12	16,14	25,91	21,34
17	46,50	21,66	17,79	22,00	18,35
18	40,85	19,74	30,07	28,38	34,33
19	60,65	34,44	57,45	60,17	48,48
20	78,04	33,38	33,71		
21	58,85	38,13	29,68	61,33	41,14
22	64,18	88,27	14,91	51,69	22,43
23	53,89	49,68	27,34	76,27	82,39
24	54,55	27,79	21,29	32,88	38,15
25	46,90	32,86	34,39	41,34	49,70
26	49,91	19,83	31,86	64,38	26,50
27	73,83	26,10	83,42	59,99	35,66
28	56,81	48,82	40,49	42,22	44,01
29	83,29	28,08			
30	49,36	43,35	13,47		
31	44,06	56,47	34,45		
32	83,29	37,03	34,80		
33	46,75	16,57	58,94		
34	50,48	21,92	48,50		

Ingesta acumulada de vitamina (UI/kg) até o 3º dia.

	NPP	VG	Total
1	0	165	065
2	0		0
3	0	69	69
4	0	96	96
5	0	0	0
6	920	0	920
7	460	0	460
8	460	0	460
9	0	83	83
10	920	0	920
11	1226	0	1226
12	0	432	432
13	0		0
14	0	73	73
15	0	0	0
16	0	0	0
17	920	0	920
18	0	0	0
19	0	0	0
20	0	0	0
21	460	0	460
22	0	89	89
23	0	0	0
24	920	96	1016
25			
26	920	0	920
27	1380	69	1449
28	307	96	403
29			
30	0	0	0
31	0	0	0
32	115	0	115
33	1380	40	1420
34	920	0	920

Ingesta acumulada de vitamina (UI/kg) do 4º ao 7º dia.

	NPP	VG	Total
1	0	1036	1036
2	3680		3680
3	1380	660	2040
4	2760	96	2856
5	3680	0	3680
6	3680	0	3680
7	3680	63	3743
8	3220	307	3527
9	0	1069	1069
10	3282	63	3345
11	3269	43	3312
12	0	1000	1000
13	0		0
14	0	637	637
15	920	50	970
16	2760	0	2760
17	3680	0	3680
18	0	475	475
19	2760	0	2760
20	1914	0	1914
21	2300	0	2300
22	0	818	818
23	0	0	0
24	3680	531	4211
25			
26	920	0	920
27	3680	69	3749
28	690	587	1277
29			
30	2300	187	2487
31	3326	63	3389
32	3535	155	3690
33	2300	640	2940
34	2488	0	2488

Ingesta acumulada de vitamina (UI/kg) do 8º ao 14º dia.

	NPP	VG	AD	Total
1	0	2076	24253	26329
2	1886			1886
3	0	2076	26593	28669
4	6440	297	0	6737
5	5520	413	0	5933
6	6134	0	0	6134
7	3680	1010	0	4690
8	0	2617	24014	26631
9	0	2624	24885	27509
10	6165	0	0	6165
11	6440	974	0	7414
12	0	2026	26942	28968
13				
14	0	2261	21877	24138
15	3220	1148	7142	11540
16	3680	548	7462	11690
17	5520	228	0	5748
18	0	2171	28376	30547
19	3280	1000	0	4280
20				
21	6324	195	0	6519
22	0	2082	23128	25210
23	3680	0	0	3680
24	920	2333	25182	28435
25				
26	0	766	0	766
27	3898	403	0	4301
28	0	2432	25425	27857
29				
30	460	931	13513	14904
31	5974	43	0	6017
32	5520	677	0	6197
33	0	2498	25593	28091
34	5725	31	0	5756

Ingesta acumulada de vitamina (UI/kg) do 15º ao 28º dia.

	NPP	VG	AD	Total
1	0	12900	42309	55209
2				
3	0	5379	45105	50484
4	0	4435	42215	46650
5	0	5405	56544	61949
6	9746	0	0	9746
7	0	416	0	416
8	0	5518	41803	47321
9	0	5577	25268	57845
10	1699	168	0	11867
11	0	4864	57559	62423
12	0	4871	47441	52312
13				
14	0	4353	45619	49972
15	0	4016	44783	48799
16	0	4323	47797	52120
17	0	4795	44171	48966
18	0	4604	47873	52477
19	0	4059	58972	63031
20				
21	0	3897	50766	54663
22	0	4244	41612	45856
23	6440	2868	23437	32745
24	0	5498	47784	53282
25				
26	0	4805	56119	60924
27	920	2132	4742	7794
28	0	5890	42149	48039
29				
30	0	4323	43106	47429
31	1858	3359	50163	55380
32	11850	769	0	12619
33	0	5653	50656	56309
34	12484	1214	0	13698