

## Efeitos deletérios da ventilação mecânica invasiva em prematuros: revisão sistemática

### Deleterial effects of invasive mechanical ventilation in prematures: sistematic review

Jéssica Magalhães Guedes<sup>1</sup>, Suane Lopes Conceição<sup>2</sup>, Tatiane Falcão dos Santos Albergaria<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Autora para correspondência. Centro Universitário Jorge Amado. Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0001-9378-5983. jessy\_magalhaes@hotmail.com

<sup>2</sup>Centro Universitário Jorge Amado. Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0003-1364-2902. suh.lopes6@gmail.com

<sup>3</sup>Centro Universitário Jorge Amado. Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-6839-4427. tatiianefalcao@hotmail.com

**RESUMO | INTRODUÇÃO:** O recém-nascido é considerado pré-termo pela Organização Mundial da Saúde (OMS) quando nascido com menos de 37 semanas de gestação. A prematuridade acarreta consigo diversos problemas devido a imaturidade biológica, dentre as complicações mais graves relacionadas à prematuridade está o subdesenvolvimento do sistema respiratório. **OBJETIVOS:** reexaminar a literatura dos últimos 5 anos sobre os efeitos deletérios da VM em prematuros. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão sistemática de estudos em bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed/Medline) e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *SciELO*. Foram excluídos os artigos de revisão narrativa e os demais artigos que não correspondessem aos critérios de inclusão: Artigos que abordassem em seu desfecho primário ou secundário os efeitos deletérios da ventilação mecânica em prematuros, nos idiomas inglês, português ou espanhol. **RESULTADOS:** Foram selecionados 20 artigos, 12 de intervenção, 3 observacionais, 3 revisões sistemáticas e 2 meta-análise, que obtiveram pontuação entre 8 e 25 segundo critérios utilizados por Vieira e colaboradores e pontuação máxima na versão adaptada do instrumento AMSTAR, respectivamente, em sua qualificação metodológica. Foram encontrados 15 tipos de efeitos deletérios associados ao uso de ventilação mecânica invasiva. **CONCLUSÃO:** Demonstrou a ocorrência de 15 tipos diferentes de efeitos deletérios associados ao uso de ventilação mecânica em prematuros e dentre estes o efeito com maior incidência é a broncodisplasia pulmonar seguido pela lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Respiração. Artificial. Recém-nascido. Prematuro. Efeitos.

**ABSTRACT | INTRODUCTION:** The newborn is considered preterm by the World Health Organization (WHO) when born with less than 37 weeks of gestation. Prematurity brings with it several problems due to biological immaturity, among the most serious complications related to prematurity is the underdevelopment of the respiratory system. **OBJECTIVES:** This study aims to review the literature of the last 5 years on the deleterious effects of MV in preterm infants. **MATERIALS AND METHODS:** A systematic review of the *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed / Medline) and *Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs)* and *Scielo* databases was carried out. Narrative review articles and other articles that did not correspond to the inclusion criteria were excluded: Articles that addressed the deleterious effects of mechanical ventilation in premature infants in the English, Portuguese or Spanish languages in their primary or secondary outcome. **RESULTS:** Twenty articles, 12 intervention, 3 observational, 3 systematic reviews and 2 meta-analysis were selected, which scored between 8 and 25 according to criteria used by Vieira and collaborators and maximum score in the adapted version of the AMSTAR instrument, respectively. methodological qualification. We found 15 types of deleterious effects associated with the use of invasive mechanical ventilation. **CONCLUSION:** It demonstrated the occurrence of 15 different types of deleterious effects associated with the use of mechanical ventilation in premature infants and among these the effect with a higher incidence is pulmonary bronchodysplasia followed by mechanical ventilation-induced lung injury.

**KEYWORDS:** Respiration. Artificial. Infant. Premature. Effects.

## Introdução

O recém-nascido é considerado pré-termo pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup> quando nascido com menos de 37 semanas de gestação. A prematuridade, o baixo peso no momento do nascimento (peso abaixo de 2.500g) e problemas durante a gravidez e no parto caracterizam os principais fatores de risco relacionados a morte neonatal precoce<sup>2,3</sup>. De acordo ao DATASUS (2015)<sup>4</sup>, 10,3% dos nascidos vivos no ano de 2015 no Brasil foram oriundos de partos prematuros e quase 1000 óbitos no primeiro ano de vida são relacionados a complicações do período perinatal.

A prematuridade acarreta consigo diversos problemas devido a imaturidade biológica consequente a interrupção do desenvolvimento intrauterino, dentre as complicações mais graves relacionadas a prematuridade está o subdesenvolvimento do sistema respiratório<sup>5</sup>. No estágio embrionário o sistema respiratório começa a ser formado na 4ª semana e o seu desenvolvimento se estende até o período do nascimento. A partir da 26ª semana, na fase do saco terminal, há a diferenciação do epitélio alveolar em pneumócitos tipo I e pneumócitos tipo II<sup>6</sup>.

Os pneumócitos tipo II são as células responsáveis por secretar o surfactante, substância que tem como função diminuir a tensão superficial e impedir o colapso alveolar<sup>6</sup>. Desta forma os RN prematuros, principalmente os de moderados a extremos, necessitam de um suporte ventilatório e muitas vezes de surfactante exógeno. O uso do surfactante diminui o período da ventilação mecânica e impede os riscos de complicações pulmonares<sup>7</sup>.

A ventilação mecânica (VM) é um método invasivo, que utiliza uma pressão positiva através de um tubo endotraqueal para conservação das trocas gasosas objetivando o menor uso de Fração inspiratória de Oxigênio (FiO<sub>2</sub>), o que reduz os riscos de mortalidade em RN, mas pode trazer riscos e desencadear patologias pulmonares como: displasia broncopulmonar, barotraumas, estresse oxidativo causado pela hiperóxia, infecções nosocomiais, traumas em vias aéreas e prolongação do tempo de internação, dentre outros<sup>8</sup>. Os critérios para indicação da VM são: dispneia importante na Pressão Positiva contínua nas Vias Áreas (CPAP); apneias frequentes no

CPAP; PaO<sub>2</sub> < 50 com FiO<sub>2</sub> > 60; acidose metabólicas intratáveis e doenças neuromusculares<sup>8</sup>.

Sabendo-se que os prematuros, principalmente moderados a extremos, necessitam de um suporte de ventilação mecânica e que sua estrutura de subdesenvolvimento pulmonar os predispõe as complicações, justifica-se a realização do estudo cujo objetivo é reexaminar de forma sistemática a literatura nos últimos 5 anos os efeitos deletérios da ventilação mecânica invasiva em prematuros.

## Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura e a questão norteadora deste estudo foi: “Quais efeitos deletérios da ventilação mecânica invasiva em prematuros?” A realização desta pesquisa foi direcionada através da formulação da questão, definição dos critérios de inclusão e exclusão, categorização dos estudos e os dados a serem extraídos, análise de dados, interpretação dos resultados e por fim a elaboração do artigo.

A coleta de dados foi realizada nas bases de dados SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e LILACS, sendo utilizado como descritores os termos Respiration, Artificial, Infant, Premature, effects de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus correlatos na língua portuguesa. Os artigos foram designados conforme os critérios de inclusão: Artigos encontrados nas bases de dados que possuam os termos de busca de forma simultânea, por intermédio do uso de indicadores booleanos “and” e “and not”, pesquisas originais que abordem em seu desfecho primário ou secundário os efeitos deletérios da ventilação mecânica em prematuros, sendo realizada no período de Janeiro de 2013 a Setembro de 2017 que foram publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram incluídos estudos de intervenção, observacionais, estudos de caso e Revisões sistemáticas com meta-análise ou não, sendo excluídos os artigos de revisão narrativa.

As informações pertinentes aos artigos selecionados foram ratificadas por dois revisores independentes, por meio de um formulário estruturado, os quais foram transcritos os nomes dos autores, associados à revista e ano de publicação, título do artigo, local e período de realização, desenho de estudo e análise de dados.

Nos casos de desacordo entre os revisores ao que se refere à seleção dos artigos a serem analisados, esses foram avaliados por um terceiro. A pesquisa seguiu os itens do protocolo PRISMA para revisões sistemáticas.

### Qualidade da evidência

Os artigos de intervenção, observacionais e relatos de caso que foram selecionados de acordo aos critérios

de inclusão foram qualificados metodologicamente, com pontuação segundo critérios utilizados por Vieira e colaboradores<sup>9</sup>. Para cada item foi definido “escore zero” quando a informação não estava especificada no texto, ou quando não atendiam aos respectivos critérios de classificação de qualidade. Na avaliação individual a pontuação máxima possível foi de 30 pontos. Os critérios de qualificação e seus respectivos escores encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1.** Critérios de qualificação e escores utilizados para avaliar estudos de intervenção e observacionais na revisão sistemática.

Critérios de qualidade	Escore
Escala de Validade interna (tipo de estudo)	<b>0 a 5</b>
Intervenção randomizado e controlado	5
Coorte	4
Caso-controle	3
Corte transversal	2
Relato de caso ou série de casos	1
Não especificado no artigo	0
Resumo estruturado*	<b>0 a 1</b>
Introdução com embasamento e justificativa*	<b>0 a 1</b>
Método de recrutamento da população	<b>0 a 3</b>
Nacional	3
Residentes locais (cidade/bairro)	2
Usuários de clínicas e serviços	1
Não especificado no artigo	0
Seleção da amostra	<b>0 a 6</b>
Censo	6
Aleatória simples	5
Sistemática	4
Estratificada	3
Por conglomerados	2
Conveniência	1
Não especificado no artigo	0
Instrumento de coleta de dados	<b>0 a 3</b>
Validado e padronizado	3
Validado	2
Padronizado	1
Não especificado no artigo	0
Taxa de resposta não informada*	<b>0 a 1</b>
Treinamento dos entrevistadores*	<b>0 a 1</b>
Método de medida de resultados definidos	<b>0 a 1</b>
Realizado análise estatística*	<b>0 a 1</b>
Hipótese do estudo e vieses considerados*	<b>0 a 1</b>
Resultados interpretados segundo evidência*	<b>0 a 1</b>
Escala de generalização dos resultados	<b>0 a 5</b>
Qualquer lugar do mundo	5
Continentes ou subcontinente semelhante	4
Mesmo país	3
Mesma região geográfica	2
População específica	1
Não especificado no artigo	0
<b>Pontuação Máxima</b>	<b>30</b>

\* Pontuação igual a zero quando a informação não estava especificada no texto ou quando não atendia ao critério<sup>9</sup>.

As revisões sistemáticas e meta-análises selecionadas para a presente revisão sistemática foram avaliadas metodologicamente segundo os critérios e escores da versão adaptada e validada por Costa e colaboradores<sup>10</sup> do instrumento AMSTAR. O instrumento é dividido em 14 itens de resposta sim ou não. Foi considerado 1 ponto para sim e 0 para não, desta forma a pontuação máxima é de 14 pontos. Os critérios de qualificação encontram-se no Quadro 1.

**Quadro 1.** Critérios de qualificação e escores utilizados para avaliar Revisões sistemáticas e meta-análise na Revisão sistemática

As perguntas abaixo se referem a critérios metodológicos minimamente necessários para uma revisão sistemática de qualidade. As perguntas estão acompanhadas de um texto explicativo para auxiliar sua compreensão. Para cada pergunta, marque SIM ou NÃO, de acordo com a presença ou ausência do critério na revisão avaliada. Em caso de dúvida e/ou falta de clareza em relação à presença de algum critério, marque NÃO.	
1) O objetivo de pesquisa está claramente descrito? O objetivo de pesquisa deve estar claramente descrito antes do começo da revisão.	SIM NÃO
2) Os elementos essenciais que compõem a estratégia de busca são descritos? As palavras-chave e os operadores booleanos (e; ou; não; etc.), quando utilizados, devem ser indicados. Recortes temporais na busca, se realizados, devem ser descritos de forma clara. A data em que foi realizada a busca deve ser descrita.	SIM NÃO
3) A origem da publicação foi utilizada como critério de busca? Os autores devem descrever se não incluíram alguma publicação devido à sua origem (tese, dissertação, resumo de congresso) ou idioma, etc.	SIM NÃO
4) Os critérios de inclusão e exclusão utilizados na seleção dos estudos foram descritos? Critérios metodológicos, como delineamento utilizado (e.g., experimentos, levantamentos, estudos de caso); tipo de instrumento utilizado (e.g., entrevistas, grupos focais, testagem, etc.); e análise dos dados (e.g., análise de conteúdo, fenomenologia, testes estatísticos, etc.) podem ser descritos como critérios para seleção dos estudos, entre outros.	SIM NÃO
5) Uma busca abrangente foi realizada? No mínimo, duas bases de dados eletrônicas devem ser utilizadas (Psycinfo, Scielo, Medline, etc.) e descritas. As pesquisas podem ser complementadas por outros materiais tais como revisões, livros-texto, textos técnicos, buscando nas referências dos estudos encontrados e consultado especialistas no campo específico de estudo.	SIM NÃO
6) No mínimo dois juízes realizaram a busca e a seleção das publicações? No mínimo dois juízes independentes realizaram a busca e selecionaram os estudos com base nos critérios de inclusão e exclusão. Estratégias de consenso em caso de discordância devem ser informadas	SIM NÃO
7) O número de artigos incluídos e excluídos em cada etapa da busca foi informado? Deve ficar explícito, seja em texto, figura, lista ou gráfico, quantos artigos foram incluídos e excluídos em cada etapa da revisão	SIM NÃO
8) No mínimo dois juízes realizaram a extração de dados? No mínimo, dois juízes independentes realizaram a extração de dados nos artigos selecionados. Estratégias de consenso, em caso de discordância, devem ser informadas	SIM NÃO
9) Foram descritas as características dos estudos incluídos? Devem ser descritos, de acordo com os objetivos do estudo, de forma integrada, seja em uma tabela ou textualmente, as características dos estudos revisados. Por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, delineamentos, técnicas de amostragem, destrechos investigados, etc.	SIM NÃO
10) A forma de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi descrita? A forma de avaliação da qualidade dos estudos revisados estabelecida deve ser relatada. Por exemplo, pode-se levar em consideração diferentes tamanhos de amostra, tipos de delineamento, poder estatístico dos testes utilizados, tamanhos de efeitos, etc. No caso de estudos qualitativos incluídos na seleção, os autores devem avaliar a análise de dados realizada e se esta se mostra embasada teoricamente, se há uma descrição do procedimento de codificação e/ou análise de dados, incluindo quem codificou e quais foram as unidades de análise, etc	SIM NÃO
11) Os métodos utilizados para integrar os resultados dos estudos foram descritos? Os métodos para integrar os resultados devem ser descritos e apropriados, tanto nas revisões que utilizam análises quantitativas quanto nas que adotam análises qualitativas. Caso o autor queira integrar resultados de estudos quantitativos, testes devem ser realizados para assegurar a possibilidade de combinar os estudos revisados (por exemplo, teste qui-quadrado para homogeneidade). Técnicas de integração devem ser descritas, por exemplo, meta-análises. Em caso de não homogeneidade, deve ser considerada a viabilidade de combinar tais resultados. No caso de revisões que utilizam estudos qualitativos e/ou que se propõem a uma análise qualitativa dos resultados, métodos específicos de análise para a integração devem ser reportados (por exemplo, análise do discurso, análise de conteúdo, groundedtheory, meta-síntese). Caso o autor opte por não realizar a integração dos estudos revisados, no caso de uma revisão descritiva, por exemplo, essa opção deve ser descrita.	SIM NÃO
12) A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada apropriadamente na formulação das conclusões? As conclusões da revisão devem levar em consideração as diferentes qualidades metodológicas dos estudos revisados, discutindo as limitações desses estudos, especialmente na formulação de recomendações futuras.	SIM NÃO

As perguntas abaixo se referem a critérios metodológicos minimamente necessários para uma revisão sistemática de qualidade. As perguntas estão acompanhadas de um texto explicativo para auxiliar sua compreensão. Para cada pergunta, marque SIM ou NÃO, de acordo com a presença ou ausência do critério na revisão avaliada. Em caso de dúvida e/ou falta de clareza em relação à presença de algum critério, marque NÃO.	
13) O viés de publicação foi considerado? A possibilidade que os dados possam estar enviesados em virtude de alguma limitação da própria revisão deve ser considerada. Uma análise do viés de publicação pode incluir uma combinação gráfica (por exemplo, funnelplot ou outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger). No mínimo, o viés de publicação deve ser textualmente apontado como um dos limitadores da revisão realizada.	SIM NÃO
14) O conflito de interesses foi descrito? Fontes potenciais de apoio devem ser claramente apontadas tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos. Se não há conflito de interesses, de igual maneira, o autor deve informar ao leitor a ausência de fontes potenciais de conflito	SIM NÃO
TOTAL	

## Resultados

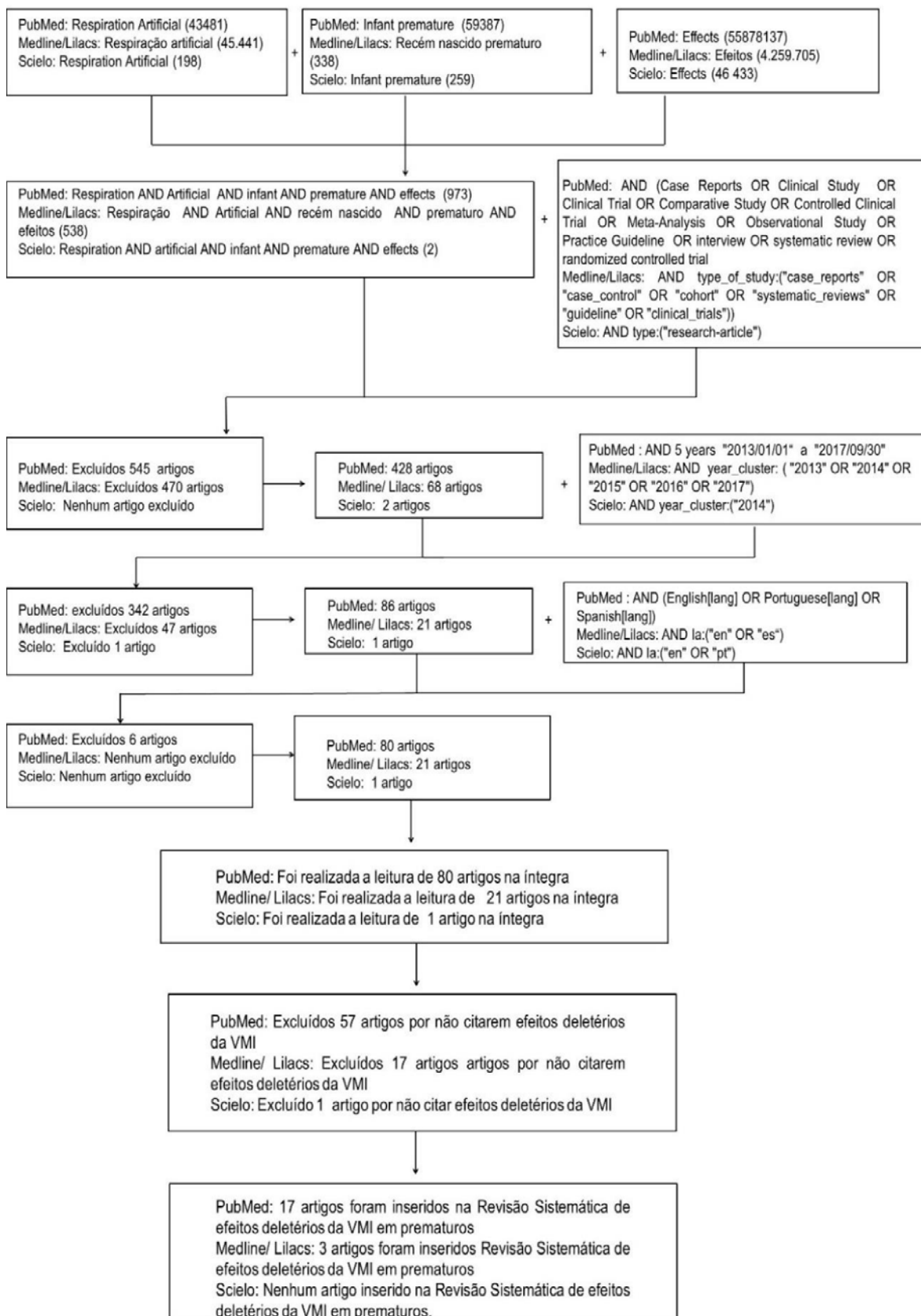
Isoladamente, os termos de busca *Respiration Artificial* e *Respiração artificial* identificaram 43.481 artigos na PubMed, 45.411 artigos na Medline/Lilacs e 198 artigos na Scielo. Os termos *Infant premature* e *recém-nascido prematuro* identificaram 59.387 artigos no PubMed, 338 artigos na MedLine/LILACS e 259 artigos na SciELO. E os termos *Effects* e *efeitos* identificaram 55.878.137 artigos no PubMed, 4.259.705 artigos na MedLine/LILACS e 46.433 artigos na SciELO. Ao realizarmos a busca avançada com intermédio dos operadores booleanos combinando os termos *Respiration Artificial* e *Infant premature* e *Effects* e seus correlatos em português, foram identificados um total de 973 artigos no PubMed, 538 artigos na MedLine/LILACS e 2 artigos na SciELO.

Foi realizado em seguida com a associação dos demais indicadores booleanos a exclusão de artigos de revisão narrativa e os demais artigos que não correspondessem aos critérios de inclusão

545 (PubMed), 470 (Medline/Lilacs), 0 (Scielo), artigos que antecedessem o período de 5 anos ou publicados após a data de 30 de setembro de 2017, 342 (PubMed), 47 (MedLine/LILACS), 1 (SciELO) e artigos que fossem em outros idiomas 6 (PubMed), 0 (Medline/LILACS e SciELO). A etapa seguinte foi de leitura na íntegra de 80 artigos na PubMed, 21 artigos na MedLine/LILACS e 1 artigo na SciELO.

Nesta revisão, a pesquisa revelou 20 artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade pré-especificados e 82 artigos que foram excluídos conforme demonstrado no diagrama de fluxo de seleção de estudos Figura 1, porém até o momento da realização desta revisão sistemática não houve estudos que abordaram como desfecho principal os efeitos deletérios da ventilação mecânica invasiva em prematuros. É possível que existam outros artigos que não foram publicados até a data de realização da pesquisa ou foram publicados em uma língua não abarcada por esta revisão sistemática.

**Figura 1.** Diagrama de Fluxo de seleção de estudos *Medical Literature Analysis na Retrieval System Online* (PubMed/Medline) e na literatura Latino-Americano e no Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO).



Os desenhos dos estudos foram: Ensaios clínicos multicêntricos (4), Estudo randomizado controlado (4), Estudo comparativo (1), Estudo observacional (3), Análise secundária de um Estudo transversal (1), Revisão Sistemática (3), Meta-análise (2). O quadro 2 apresenta a descrição dos artigos selecionados de acordo com: autor, ano de publicação e país de estudo, tipo de estudo, amostra e efeitos deletérios da ventilação mecânica invasiva citados.

**Quadro 2.** Estudos incluídos na revisão sistemática dos efeitos deletérios da VMI em prematuros.

<b>Autor/Ano de Publicação/ País de Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Efeitos deletérios da VMI citados</b>
Ancora G et al. <sup>25</sup> , 2017, Itália	Estudo multicêntrico	131 RNPT EM VM	Dor e angústia durante a ventilação mecânica.
Onland W et al. <sup>16</sup> , 2017, Holanda	Revisão sistemática	21 estudos	Broncodisplasia pulmonar.
Thome UH et al. <sup>23</sup> , 2017, Alemanha	Estudo multicêntrico randomizado	359 RNPT	Lesão pulmonar induzida pela ventilação e broncodisplasia pulmonar.
Viana CC et al. <sup>24</sup> , 2016, Brasil	Estudo transversal randomizado	28 RNPT	Lesão por cisalhamento relacionado com a abertura e o fechamento de unidades pulmonares instáveis.
Ozdemir SA et al. <sup>13</sup> , 2016, Turquia,	Estudo randomizado, controlado e prospectivo	34 RNPT	Lesão induzida pelo ventilador, broncodisplasia pulmonar, volutrauma.
Manley BJ et al. <sup>18</sup> , 2016, Austrália	Análise secundária após um estudo randomizado	174 RNPT	Broncodisplasia pulmonar, comprometimento neurológico, morte.
Ballard R et al. <sup>17</sup> , 2016, EUA	Estudo multicêntrico randomizado controlado cego	511 RNPT	Broncodisplasia pulmonar, volutrauma, estresse oxidativo.
Rojas-Reyes MX et al. <sup>14</sup> , 2015, Colômbia	Revisão sistemática	6 artigos	Lesão pulmonar induzida pela ventilação.
Dursun A et al. <sup>12</sup> , 2015, Turquia	Estudo comparativo	37 RNs	Lesão pulmonar induzida pela ventilação, barotraumas, estresse oxidativo.
Neumann RP et al. <sup>21</sup> , 2015, Suíça	Estudo observacional	51 RNPT	Resposta pró-inflamatória ao pulmão.
C. Grasso et al. <sup>22</sup> , 2015, Itália	Estudo observacional, analítico, transversal – caso controle	78 RNPT	Volutrauma, barotraumas.
Lai M et al. <sup>28</sup> , 2014, Austrália	Revisão sistemática	5 ENSAIOS CLINICOS RANDOMIZADOS	Dano das vias aéreas, estenose subglótica.
Erdemir A et al. <sup>20</sup> , 2014, Turquia	Estudo prospectivo, randomizado, controlado.	60RNPT	Atelectasia pós intubação, resposta inflamatória ao vt baixo.
Tan B et al. <sup>29</sup> , 2014, China	Meta análise	8 ESTUDOS	Pneumonia associada a ventilação.
Cabral LA et al. <sup>26</sup> , 2014, Brasil	estudo observacional prospectivo exploratório	40 RNPT	Dessaturação periférica de oxigênio
Vendettuoli, V et al. <sup>15</sup> , 2014, Itália	Estudo de coorte multicêntrico	2465 RNPT	Broncodisplasia pulmonar.
Fischer HS et al. <sup>19</sup> , 2013, Alemanha	Meta análise	7 ESTUDOS	Broncodisplasia pulmonar.
Stefanescu BM et al. <sup>30</sup> , 2013, EUA	Ensaio randomizado controlado experimental	41 lactentes	Pneumonia associada a ventilação.
Güven S et al. <sup>11</sup> , 2013, Turquia	Estudo randomizado controlado	30 RNPT vm simv, 42 RNPT em vm volume garantido	Lesão pulmonar induzida pela ventilação, volutrauma, barotrauma.
Vignaux L et al. <sup>27</sup> , 2013, Suíça	Estudo prospectivo, randomizado e cruzado	19 crianças	Assincronia paciente- ventilador.

**Tabela 2.** Qualificação dos 15 estudos de intervenção e observacionais segundo os critérios e escores

Critérios de qualidade	Dursun et al.	Cabral et al.	Guyen et al.	Vendettuoli et al.	Manley et al.	Ballard et al.	Viana et al.	Stefanescu et al.	Ancora et al.	Thome et al.	Ozdemir et al.	Neumann et al.	Grasso et al.	Erdemir et al.	Vignaux et al.
Escala de Validade interna (Tipo de Estudo)	0	0	5	4	5	5	2	5	5	5	5	0	4	5	5
Resumo Estruturado	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Introdução com embasamento e justificativa	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Método de recrutamento da população	1	1	1	1	0	1	1	1	3	3	1	1	1	1	1
Seleção da amostra	0	0	5	0	5	3	0	5	5	0	0	0	0	5	0
Instrumento de coleta de dados	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0
Taxa de não-resposta informada	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Treinamento dos entrevistadores	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Método de medida de resultados definidos	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
Realizado análise estatística	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Hipótese do estudo e vieses considerados	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0
Resultados interpretados segundo evidências	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Escala de generalização de resultados	3	3	3	3	0	3	1	3	3	3	1	1	1	1	1
Pontuação máxima	9	10	18	13	8	18	10	18	25	20	12	8	11	17	12

O resultado da qualificação metodológica dos 15 artigos (intervenção e observacionais) que atenderam às condições de inclusão da atual revisão variou entre 8 e 25 pontos (Tabela 2), e as revisões sistemáticas e meta-análises selecionadas obtiveram pontuação máxima (Tabela 3).

**Tabela 3.** Qualificação das 5 revisões sistemáticas e meta-análises segundo critérios e escores

Critérios de qualidade	Onland et al.	Rojas-reyes et al.	Lai et al.	Tan B et al.	Fischer et al.
Item 1	S	S	S	S	S
Item 2	S	S	S	S	S
Item 3	S	S	S	S	S
Item 4	S	S	S	S	S
Item 5	S	S	S	S	S
Item 6	S	S	S	S	S
Item 7	S	S	S	S	S
Item 8	S	S	S	S	S
Item 9	S	S	S	S	S
Item 10	S	S	S	S	S
Item 11	S	S	S	S	S
Item 12	S	S	S	S	S
Item 13	S	S	S	S	S
Item 14	S	S	S	S	S
TOTAL	14	14	14	14	14

Nos estudos selecionados foram identificados 15 tipos de efeitos deletérios decorrentes da ventilação mecânica invasiva em prematuros. A broncodisplasia pulmonar foi citada em (7) artigos, a lesão pulmonar

induzida pela ventilação (5), estresse oxidativo (2), volutrauma (4), barotrauma (3), pneumonia associada a ventilação (2), atelectasia (1), dor durante a ventilação (1), lesão por cisalhamento (1), dessaturação periférica de oxigênio (1), assincronia pacienteventilador (1), lesão de vias aéreas (1), resposta pró-inflamatória ao volume corrente (2), comprometimento de desenvolvimento neurológico (1) e morte (1).

## Discussão

A atual revisão sistemática da literatura buscou identificar os efeitos deletérios associados ao uso da ventilação mecânica invasiva em prematuros e apesar desta ferramenta ser um importante aliado às taxas de sobrevivência<sup>7</sup>, os achados demonstram que há varias complicações associadas com seu uso. Porém não foi encontrada na literatura brasileira nem na literatura internacional compreendida nesta revisão estudos que analisassem como desfecho principal estes efeitos.

Dentre os estudos avaliados, o efeito deletério mais frequentemente citado foi a broncodisplasia pulmonar. Dursun et al.<sup>12</sup> descrevem que a patogênese da lesão pulmonar induzida pela ventilação inclui barotraumas, hiperdistensão alveolar, estresse oxidativo e/ou abertura e fechamento repetitivo dos alvéolos. Porém Ozdemir et al.<sup>13</sup> e Rojas-Reyes



et al.<sup>14</sup> associam a lesão pulmonar induzida pela ventilação como um importante fator contribuinte para o desenvolvimento da broncodisplasia pulmonar e da doença pulmonar crônica.

Vendetuoli et al.<sup>15</sup> conceituam a broncodisplasia pulmonar como uma doença multifatorial que engloba em sua patogênese o tecido pulmonar imaturo, barotraumas, volutraumas, toxicidade do oxigênio e o uso prolongado da ventilação mecânica. Além disso, é relatado que o volutrauma é mais significativo no desenvolvimento da broncodisplasia do que o barotrauma<sup>8</sup>.

A broncodisplasia também é definida como a dependência de oxigênio a 36 semanas de idade pós menstrual segundo Onland et al.<sup>16</sup>. E Barllard et al.<sup>17</sup> destacam a ocorrência da broncodisplasia pulmonar em quase 70% dos casos em que a ventilação mecânica perdura mais do que nos primeiros 7 dias de vida.

Além da broncodisplasia pulmonar, Manley et al.<sup>18</sup> sinalizam como consequência da ventilação mecânica prolongada o comprometimento neurológico e morte. Guven et al.<sup>11</sup> ainda citam que dano pulmonar por pressão, o barotrauma, e o dano ocasionado pelo uso de alto volume corrente, o volutrauma, como complicações comuns no uso de VM para tratar neonatos prematuros.

Fischer et al.<sup>19</sup> além de associar a ventilação mecânica invasiva como um dos fatores que predis põem o desenvolvimento da broncodisplasia pulmonar, explica que a ventilação mecânica no recém-nascido prematuro extremo desencadeia uma cascata inflamatória que envolve quimiocinas e outras citocinas pró-inflamatórias, a migração de células inflamatórias para os espaços aéreos, lesão pulmonar secundária a proteases o que ocasionam fibrose pulmonar e um desenvolvimento anormal do pulmão. Erdemir et al.<sup>20</sup> e Neumann et al.<sup>21</sup> discorrem que a ventilação mecânica provoca lesões pulmonares que podem evoluir para uma broncodisplasia pulmonar.

Deste modo, segundo Grasso et al.<sup>22</sup>, a redução da necessidade de intubação e do uso da ventilação mecânica invasiva podem contribuir para a redução do risco de desenvolvimento de volutraumas, barotraumas e broncodisplasia pulmonar e Thome

et al.<sup>23</sup> sugerem que usar volumes correntes baixos e aceitar valores elevados de  $PcO_2$  (hipercapnia permissiva) contribuem para a prevenção do desenvolvimento de lesão induzida pela ventilação e a broncodisplasia pulmonar.

Dursun et al.<sup>12</sup> relatam que a ventilação mecânica pode lesar os pulmões através do sistema oxidante-antioxidante, de modo que a ventilação aumenta o estresse oxidativo sistêmico e diminui a capacidade antioxidativa em neonatos e este estresse oxidativo ainda é um fator predisponente ao desenvolvimento da broncodisplasia pulmonar<sup>20</sup>.

Segundo Viana et al.<sup>24</sup> os pacientes que estão em uso de ventilação mecânica invasiva apresentam alteração na função mucociliar decorrente da presença do tubo orotraqueal, que pode funcionar como um irritante de vias aéreas<sup>22</sup>, as elevadas concentrações de oxigênio e as lesões provocadas pela aspiração. Associado a esse processo e a excessiva produção de muco há o risco de retenção de muco e assim o desenvolvimento de infecção pulmonar e atelectasias.

Cabral et al.<sup>25</sup> correlacionam o tempo de ventilação mecânica com a terapia de surfactante como fatores impactantes na redução da saturação periférica de oxigênio e desencadeantes de outros efeitos como: bradicardia, hemorragia pulmonar e hipotensão sistêmica podendo ocorrer a mudança no fluxo sanguíneo. Vignaux et al.<sup>26</sup> também descrevem que o tempo de ventilação mecânica causa assincronia entre paciente e ventilador causando empenho ineficiente em prematuros. Já Segundo Lai et al.<sup>27</sup> relatam que o período prolongado da ventilação mecânica causa danos nas vias áreas e estenose subglótica.

Ancora et al.<sup>28</sup> caracterizam a ventilação mecânica invasiva como um processo que envolve dor, estresse e angústia no recém-nascido e além disso, processos como o de extubação provocam mais dor<sup>17</sup> e que a dor prolongada não controlada impacta negativamente no desenvolvimento neurológico<sup>28</sup>.

A pneumonia associada a ventilação mecânica foi descrita por Tan et al.<sup>29</sup> e por Stefanescu et al.<sup>30</sup> como uma importante complicação de curto prazo que resulta em altos índices de morbidade e mortalidade no recém-nascido. A retenção de muco

em vias aéreas torna o ambiente propício para a colonização de microorganismos resultando na pneumonia e conseqüentemente na diminuição da complacência pulmonar<sup>21</sup>.

## Considerações metodológicas

A avaliação dos estudos de intervenção e observacionais demonstraram uma qualidade de evidência que apresentou uma pontuação entre 8 e 25 pontos, de modo que esta qualificação objetivou avaliar quesitos como estrutura, apresentação do artigo e princípios básicos que asseguram a validação da pesquisa.

Portanto os artigos que tiveram uma baixa pontuação sinalizam ausência de requisitos em sua estrutura o que pode possibilitar o risco de viés. Porém, não há um ponto de corte que defina os artigos avaliados como bons ou ruins.

Além destes, é necessário ressaltar que existe o risco de viés induzido pelas ferramentas de busca, como os termos utilizados e artigos que não estavam indexados as bases de dados utilizadas. Mas, mesmo com os riscos de viés descritos anteriormente, o presente estudo teve como ponto positivo utilizar métodos para qualificar os estudos selecionados, além de uma pesquisa abrangente que incluiu diferentes tipos de estudos, em diferentes idiomas e países.

A princípio este estudo nos mostra a escassez do tema proposto por não haver estudos até a data da coleta dos artigos que abordassem como desfecho principal os efeitos deletérios da ventilação mecânica invasiva em prematuros, sendo encontrados apenas desfechos secundários, o que sinaliza a necessidade de novas pesquisas.

## Conclusão

A ventilação mecânica invasiva aumenta a sobrevivência dos RN, mas pode acarretar efeitos deletérios. A presente revisão demonstrou a ocorrência de 15 tipos diferentes de efeitos deletérios associados ao uso de ventilação mecânica em prematuros

e dentre estes o efeito com maior incidência é a broncodisplasia pulmonar seguido pela lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.

## Contribuição dos autores

Guedes JM e Conceição SL participaram da coleta dos dados e elaboração do artigo. Albergaria TFS revisou e orientou o estudo.

## Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc).

## Referências

1. Organização Mundial de Saúde. Nascimentos prematuros [Internet]. 2017 [citado 13 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es/>
2. Barradas J, Fonseca A, Guimarães CLN, Lima GMS. Relationship between positioning of premature infants in Kangaroo Mother Care and early neuromotor development. *J Pediatr*. 2006;82(6):475-80. doi: [10.2223/JPED.1565](https://doi.org/10.2223/JPED.1565)
3. Ferraz TR, Neves ET. Risk factors for low birth weight in the in public maternities: a cross sectional study. *Rev Gaúcha Enferm*. 2011;32(1):86-92.
4. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) - DATASUS [Internet]. [acesso em 2018 jan 30]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>.
5. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Pulmonary prognosis in preterm infants. *J Pediatr*. 2015;81(1):S79-88. doi: [10.1590/S0021-75572005000200010](https://doi.org/10.1590/S0021-75572005000200010)
6. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriologia Básica*. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
7. Motta MMS, Farah ME, Bonomo PP. Threshold retinopathy of prematurity in children undergoing exogenous endotracheal surfactant therapy. *Rev Bras Oftalmol*. 2008;67(6):292-296. doi: [10.1590/S0034-72802008000600005](https://doi.org/10.1590/S0034-72802008000600005)
8. Ambrozini ARP, Gonçalves ACC, Rosa CM, Navega MT. Efeitos da higienização brônquica nas variáveis cardiorrespiratórias de pacientes em ventilação mecânica. *Fisioter Mov*. 2013;26(2):251-258. doi: [10.1590/S0103-51502013000200002](https://doi.org/10.1590/S0103-51502013000200002)

9. Vieira TO, Vieira GO, Martin CC, Santana GS, Silva LR. Intenção materna de amamentar: Revisão Sistemática. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2016;21(12):3845-3858. doi: [10.1590/1413-812320152112.17962015](https://doi.org/10.1590/1413-812320152112.17962015)
10. Costa AB, Zoltowski APC, Koller SH, Teixeira MAP. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2015;20(8):2441-2452. doi: [10.1590/1413-81232015208.10762014](https://doi.org/10.1590/1413-81232015208.10762014)
11. Guven S, Bozdog S, Saner H, Cetinkaya M, Yazar AS, Erguven M. Early neonatal outcomes of volume guaranteed ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(4):396-401. doi: [10.3109/14767058.2012.733778](https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733778)
12. Dursun A, Okumuş N, Erol S, Bayrak T, Zenciroglu A. Effect of Ventilation Support on Oxidative Stress and Ischemia-Modified Albumin in Neonates. *Am J Perinatol*. 2016;33(2):136-42. doi: [10.1055/s-0035-1560044](https://doi.org/10.1055/s-0035-1560044)
13. Ozdemir SA, Ozer EA, Ilhan O, Sutcuoglu S. Impact of Targeted-Volume Ventilation on Pulmonary Dynamics in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(2):213-216. doi: [10.1002/ppul.23510](https://doi.org/10.1002/ppul.23510)
14. Rojas-Reyes MX, Orrego-Rojas PA. Rescue high-frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. doi: [10.1002/14651858.CD000437.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000437.pub3)
15. Vendettuoli V, Bellù R, Zanini R, Mosca F, Gagliardi L. Changes in ventilator strategies and outcomes in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2014;99(4):321-324. doi: [10.1136/archdischild-2013-305165](https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305165)
16. Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. doi: [10.1002/14651858.CD010941.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010941.pub2)
17. Ballard RA, Keller RL, Black DM, Ballard PH, Merril JD, Eichenwald EC et al. Randomized Trial of Late Surfactant Treatment in Ventilated Preterm Infants Receiving inhaled Nitric Oxide. *J Pediatr*. 2016;23-29. doi: [10.1016/j.jpeds.2015.09.031](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.031)
18. Manley BJ, Doyle LW, Owen LS, Davis PG. Extubating Extremely Preterm Infants: Predictors of Success and Outcomes following Failure. *J Pediatr*. 2016;173:45-49. doi: [10.1016/j.jpeds.2016.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.016)
19. Fischer HS, Bühner C. Avoiding Endotracheal Ventilation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1351-60. doi: [10.1542/peds.2013-1880](https://doi.org/10.1542/peds.2013-1880)
20. Erdemir A, Kahramaner Z, Turkoglu E, Cosar H, Sutcuoglu S, Ozer EA. Effects of Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation Versus Pressure Support Plus Volume Guarantee Ventilation in the Weaning Phase of Preterm Infants. *Neonatal Intensive Care*. 2014;15(3):236-41. doi: [10.1097/PCC.0b013e3182a5570e](https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182a5570e)
21. Neumann RP, Pillow JJ, Thamrin C, Larcombe AM, Hall GL, Schulzke SM. Influence of Gestational Age on Dead Space and Alveolar Ventilation in Preterm Infants Ventilated with Volume Guarantee. *Neonatology*. 2015;107(1):43-9. doi: [10.1159/000366153](https://doi.org/10.1159/000366153)
22. Grasso C, Sciacca P, Giacchi V, Carpinato C, Mattia C, Palano GM et al. Effects of Sustained Lung Inflation, a lung recruitment maneuver in primary acute respiratory distress syndrome, in respiratory and cerebral outcomes in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2015;91(1):71-75. doi: [10.1016/j.earlhumdev.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.12.002)
23. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birthweight infants randomised to different PCO2 targets: the PHELBI follow-up study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2017;102(5):F376-F382. doi: [10.1136/archdischild-2016-311581](https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311581)
24. Viana CC, Nicolau CM, Juliani RCTP, Carvalho WB, Krebs VLJ. Repercussões da hiperinsuflação manual em recém-nascidos pré-termo sob ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):341-347. doi: [10.5935/0103-507X.20160058](https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160058)
25. Ancora G, Lago P, Garettic E, Pirellid A, Merazzie D, Pierantonif L et al. Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation. *Pain*. 2017;158(5):840-845. doi: [10.1097/j.pain.0000000000000839](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000839)
26. Cabral LA, Velloso M. Comparing the effects of minimal handling protocols on the physiological parameters of preterm infants receiving exogenous surfactant therapy. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(2):152-164.
27. Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L, Bochaton N, Karam O, Jaecklin T et al. Optimizing Patient-Ventilator Synchrony During Invasive Ventilator Assist in Children and Infants Remains a Difficult Task\*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013;14(7):e316-25. doi: [10.1097/PCC.0b013e31828a8606](https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31828a8606)
28. Lai M, Inglis GDT, Hose K, Jardine LA, Davies MW. Methods for securing endotracheal tubes in newborn infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. doi: [10.1002/14651858.CD007805.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007805.pub2)

29. Tan B, Zhang F, Zhang X, Huang Y, Gao Y, Liu X et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Pediatr.* 2014;173(4):427-34. doi: [10.1007/s00431-014-2278-6](https://doi.org/10.1007/s00431-014-2278-6)

30. Stefanescu BM, Héту C, Slaughter JC, O'Shea TM, Shetty AK. A pilot study of Biotene OralBalance® gel for oral care in mechanically ventilated preterm neonates. *Contemp Clin Trials.* 2013;35(2):33-9. doi: [10.1016/j.cct.2013.03.010](https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.03.010)