

# FISIOTERAPIA NA HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO E O ADVENTO DO ÓXIDO NÍTRICO

Beatriz Moraes Fideles<sup>1</sup>, Thamires Silva Araújo<sup>1</sup>, Daniela Maristane Vieira Lopes Maciel<sup>2</sup>.

## RESUMO

A hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPRN) é caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar, onde há um shunt direita-esquerda de sangue desoxigenado percorrendo pelo canal arterial. Esse processo acontece quando há uma má transição da circulação fetal após o nascimento. A progressão clínica dessa patologia inclui sintomas como: bradicardia, sinais de choque, edema pulmonar, hipóxia, acidose, limitações das trocas gasosas ou morte neonatal, cuja a incidência se aproxima de 1,9 por mil nascidos vivos. O objetivo deste estudo foi verificar o papel do fisioterapeuta no tratamento da HPPRN e os benefícios do óxido nítrico nessa patologia. Trata-se de uma revisão de literatura numa abordagem descritiva e qualitativa, a partir de livros, consensos, diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais sobre o tema e artigos publicados em bases de dados como SciELO, PEDro, Embase, Cochrane, PubMed, entre fevereiro e outubro de 2019. Sendo excluídos aqueles materiais com baixa qualidade metodológica, texto incompleto, que retratavam hipertensão pulmonar não relacionada a recém-nascidos ou apresentassem data inferior a 2000. O fisioterapeuta atua diretamente no suporte ventilatório, gerenciando o trabalho respiratório e hipoxemia, através de técnicas da ventilação mecânica, posicionamento terapêutico, aspiração de secreções, desmame e extubação. O óxido nítrico inalatório é uma terapia indicada para o tratamento de HPPRN devido sua seletividade a vasodilatação pulmonar, promovendo melhora na relação ventilação perfusão, redução do shunt intrapulmonar e aumento da oxigenação. A partir desse estudo foi possível identificar que a assistência fisioterapêutica na HPPRN é tão importante quanto o tratamento da vasodilatação pulmonar em si, o profissional deve acompanhar todo o tratamento juntamente com a equipe multidisciplinar desde o diagnóstico até cuidados após a alta hospitalar.

**Palavras-chave:** Vasodilatadores Pulmonares. Circulação Fetal. Arginina.

## INTRODUÇÃO

Em 1969 a primeira descrição de hipertensão pulmonar foi feita por Gersony e colaboradores e teve a denominação de “persistência de circulação fetal”, hoje em dia o termo “hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido” (HPPRN) é mais usual dado que a placenta não está inserida na circulação neonatal<sup>1</sup>.

A HPPRN é caracterizada por uma resistência vascular pulmonar (RVP) aumentada, ou seja, uma pressão arterial pulmonar elevada, onde há um shunt direita-esquerda de sangue não oxigenado percorrendo através do canal arterial e hipoxemia

---

<sup>1</sup> Acadêmica de Fisioterapia. Instituto Educacional Santa Catarina, Guará – TO, Brasil.

<sup>2</sup> Mestre em Ciências da Reabilitação, Especialista em Fisioterapia Intensiva, Clínica Hospitalar Pediátrica e Neonatal, Docente e Supervisora de estágio do curso de Fisioterapia. Instituto Educacional Santa Catarina, Guará – TO, Brasil. E-mail: [daniela.marciel@iescfag.edu.br](mailto:daniela.marciel@iescfag.edu.br).

sistêmica grave. Esse processo acontece consecutivamente quando a transição da circulação pulmonar fetal não se instala normalmente após o nascimento<sup>2,3</sup>.

A HPPRN é uma complexa síndrome com incidência de aproximadamente 1,9 por mil nascidos vivos (0.4-6.8 / 1000 nascidos vivos) e sua mortalidade relata uma escala de 4-33% a depender do centro de terapia intensiva. As sequelas observadas são deficiência auditiva, problemas do trato respiratório, atraso de desenvolvimento mental, motor e problemas comportamentais<sup>4</sup>.

Apresenta altas taxas de mortalidade e morbidade, a prevalência é maior entre prematuros tardios (5,4 por 1000 nascidos vivos) que o termo (1,6 por 1000 nascidos vivos). Também é prevalente entre prematuros extremos, nos quais a Hipertensão pulmonar persistente (HPP) está frequentemente ligada à sepse, pneumonia, hipoplasia secundária à ruptura prematura de membranas e oligodramnio<sup>5,6</sup>.

Quando estes recém-nascidos (RNs) extremamente prematuros sobrevivem, a HPP há um forte fator de risco para desenvolvimento da displasia broncopulmonar grave (DBP). Contudo, a prevalência de HPPRN em um grande corte de pacientes extremamente prematuros e o impacto no desenvolvimento do prognóstico a longo prazo desses bebês é desconhecido<sup>6</sup>. A incidência de HPPRN associada à DBP permanece mal definida, mas está na faixa de 25%<sup>7</sup>.

A expectativa de vida aumenta consideravelmente quando esses RNs são tratados adequadamente, evitando agravos ao parênquima pulmonar. O fisioterapeuta acompanha todo o tratamento juntamente com uma equipe multidisciplinar até cuidados após a alta hospitalar<sup>8,9</sup>.

O óxido nítrico inalatório (NOi) foi um marco na terapêutica vasodilatadora pulmonar, melhorando a oxigenação em recém-nascidos com HPP. Tendo seu uso aprovado nos anos 2000, pela *Us Food and Drug Administration*. Este fármaco tem a capacidade de atingir espaços alveolares e difunde-se até o músculo liso da parede das artérias adjacentes, causa a vasodilatação através da guanosina monofosfato cíclica (GMPc)<sup>1,10</sup>. No entanto, mesmo nos centros equipados com NOi e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) a mortalidade é em torno de 20% nos Estados Unidos<sup>3</sup>.

Diante desse contexto, evidencia-se a seguinte problemática: Como a associação do óxido nítrico com a fisioterapia podem minimizar os efeitos danosos no parênquima pulmonar na HPPRN?

O óxido nítrico (NO) é biossintetizado do oxigênio, do aminoácido L-arginina e vários fatores mediados pela enzima óxido nítrico sintetase (NOS). Foi referenciado primeiramente, como um fator relaxante do endotélio, é também um radical livre, inorgânico, gasoso, que tem oito elétrons de oxigênio e sete de nitrogênio, e um elétron desemparelhado. Foi considerado até a década de 80, apenas mais um poluente ambiental, potencialmente carcinógeno e indesejável<sup>11</sup>.

O uso de NOi tem mostrado resultados promissores no tratamento da HPPRN, sua eficácia está associada a seu poder de seletividade para a circulação pulmonar, há inexistência de toxicidade quando usado em baixas doses e eficácia na redução da utilização de outros suportes de vida extra corporal. Alguns estudos também revelam uma redução da inflamação pulmonar, aumento do número de alvéolos e diminuição do stress oxidativo e, conseqüentemente, redução dos índices de mortalidade neonatal para esta patologia.

Desta forma, o trabalho torna-se de grande relevância científica e contribuição social para a população neonatal, uma vez que há escassez de estudos abordando a atuação do fisioterapeuta na melhora clínica do recém-nascido que cursa com HPPRN após o advento do óxido nítrico.

Nessa perspectiva, o objetivo do nosso estudo foi verificar o papel do fisioterapeuta no tratamento da HPPRN e os benefícios do óxido nítrico nessa patologia. Tendo como objetivos específicos: Caracterizar a HPPRN; descrever a circulação fetal; descrever os benefícios do óxido nítrico; verificar a existência de protocolo de administração do óxido nítrico; relacionar quais técnicas da fisioterapia podem ser associadas ao tratamento da HPPRN.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

O estudo caracteriza-se como revisão de literatura numa abordagem descritiva e qualitativa, a partir de livros, consensos e diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais sobre o tema e artigos publicados em bases de dados como SciELO, PEDro, Embase, Cochrane, PubMed, entre fevereiro e outubro de 2019. Os descritores utilizados na língua portuguesa foram vasodilatadores pulmonares, circulação fetal e arginina e seus correlatos na língua inglesa pulmonary vasodilators, pulmonary circulation and arginine.

Foram selecionados 123 artigos e excluídos 49 artigos por inconformidade. Todos os textos examinados foram criteriosamente avaliados por três autores independentes, sendo excluídos aqueles materiais com baixa qualidade metodológica, texto incompleto, data inferior a 2000 e que retratavam hipertensão pulmonar não relacionada a recém-nascidos.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

### **Hipertensão Pulmonar Persistente no Recém-Nascido**

A HPPRN causa alterações nas trocas gasosas, hipercapnia e hipoxemia, mantendo a RVP elevada. Essa elevação da RVP resulta em aumento da pós-carga do ventrículo direito (VD) e diminuição do débito ventricular esquerdo, que por sua vez promove a redução da complacência ventricular esquerda e sua pré-carga. À medida que há progressão das repercussões anatomofisiológicas são observados sinais clínicos de edema pulmonar, hipóxia, limitação nas trocas gasosas, sinais de choque, bradicardia, acidose ou morte neonatal<sup>12</sup>.

Os sinais clínicos podem estar presentes logo após o nascimento ou aparecer de maneira insidiosa, entre esses estão presentes a dessaturação em pequenas manipulações ou redução da FIO<sub>2</sub> (Fração inspirada de oxigênio), dificuldade respiratória com gemido, retração esternal, batimento da asa de nariz, cianose, taquipneia, taquicardia, choque e prostração. Ausculta cardíaca com presença de sopro sistólico de regurgitação tricúspide<sup>13</sup>. O diagnóstico diferencial da HPPRN tem como base sua clínica, sendo essencial a realização de exames que complementam o diagnóstico, determinam a gravidade, permitindo assim, estabelecer um plano de tratamento e monitorização da sua resposta hemodinâmica<sup>14,15</sup>.

A etiologia da HPPRN é considerada diversificada, contendo algumas condições maternas e neonatais. As condições maternas incluem diabetes, obesidade, asma, mãe asiática ou de raça negra, infecção perinatal em especial por *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico grupo B, uso de AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) e/ou ISRSs (inibidores seletivos da recaptção da serotonina) possuem um risco 6 vezes maior, idade avançada e pré-eclâmpsia<sup>14,16</sup>, uso pré-natal de certos medicamentos como salicilato e exposição à fluoxetina intraútero<sup>17</sup>.

Entre as condições neonatais temos RNs grandes para a idade gestacional, a termos e pós-termo, sexo masculino, gestação gemelar monocoriônica, parto cesariano (risco 7 vezes superior), cirurgia para correção de doença cardíaca congênita<sup>14,16</sup>, asfixia perinatal, síndrome de aspiração de mecônio, sepse, pneumonia, hipoplasia pulmonar ou hérnia diafragmática congênita, no entanto, muitos casos ainda permanecem idiopáticos.

A assistência obstétrica aprimorada reduziu consideravelmente a incidência dessas patologias perinatais, no entanto, ela continua a ser um importante problema clínico responsável por até 4% de todas as admissões em algumas unidades neonatais<sup>18</sup>.

Dentre os exames encontram-se a gasometria arterial e a oximetria de pulso que são universais na identificação da hipertensão pulmonar severa. A hipóxia sem solução com FiO<sub>2</sub> a 100%, pode não aparecer se o fluxo no canal arterial apresentar pouca significância ou inexistência. A radiografia de tórax identifica patologias que podem causar hipertensão pulmonar, como por exemplo a hérnia diafragmática congênita e pneumonia. É fundamental a realização do exame de glicemia, hemograma, magnésio, dosagem de cálcio, lactato (fornecido na gasometria), ionograma, hemocultura e proteína C reativa<sup>15,19</sup>.

É obrigatório que em todos os centros de capacidade de tratamento de HPP realize na cabeceira dos RNs o ecocardiograma, é indispensável pois, permite o diagnóstico, determina a gravidade, avalia a resposta terapêutica e elimina a suspeita de cardiopatia congênita<sup>14,15,18,19</sup>. Exclusivamente o marcador bioquímico que tem valia nesse diagnóstico é o peptídeo natriurético auricular tipo B, BNP ou seu precursor NT-proBNP, o mesmo se eleva durante a pressão ventricular direita produzida na HPP, permite a estabilização do prognóstico e avalia a eficácia da terapêutica<sup>20</sup>.

No início da HPPRN, as intervenções geralmente focam prevenindo lesões pulmonares e melhorando a correspondência V/Q, otimizando a inflação pulmonar<sup>21</sup>, pois o manejo inicial do tratamento é corrigir a hipoxemia e qualquer condição subjacente<sup>17</sup>. A princípio inicia-se com vasodilatadores intravenosos, como sildenafil, nitroprussiato e nitroglicerina cujo efeito imediato é uma vasodilatação sistêmica e hipotensão arterial<sup>22</sup>.

A administração de surfactante ou NOi diminuem o risco de ECOM (oxigenação por membrana extracorpórea), mortalidade, evolução da doença e tempo de internação hospitalar. A milrinona pode ter benefícios específicos como um dilatador, pois a exposição prolongada ao NOi mais oxigênio pode ativar a fosfodiesterase. Além disso, o sildenafil e a hidrocortisona podem beneficiar RNs expostos a hiperóxia e estresse oxidativo<sup>23</sup>.

O oxigênio é um suporte para a hipoxemia, sendo necessário para os tecidos e cérebro e para auxiliar a vasodilatação pulmonar. A concentração de pressão parcial de CO<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) e O<sub>2</sub> devem ser usadas para maximizar a vasodilatação pulmonar<sup>23</sup>. Dos inibidores da fosfodiesterase o sildenafil é o mais bem estudado, relatando uma melhora na sobrevivência e oxigenação de RNs a termo e prematuros tardio com HPP<sup>24</sup> em geral é bem aceito, embora possa ocorrer hipotensão se uma dose é dada rapidamente (< 60 min)<sup>25</sup>.

PDE3 e PDE5 são isoenzimas encontradas nos vasos pulmonares e são alvos para o tratamento farmacológico da HPPRN. A milrinona consiste em um inibidor seletivo da PDE3, que existe na musculatura lisa pulmonar e nos miócitos cardíacos. Em estudos realizados o uso da milrinona consistiu em uma possibilidade para o tratamento da HPPRN grave, frente à falta de disponibilidade do óxido nítrico. A

melhora na oxigenação após 72 horas em uso da medicação, foi um fator crucial na melhora da evolução dos pacientes<sup>26</sup>.

Os estudos observaram que, apesar de que o sildenafil fosse capaz de determinar a redução da RVP, a milrinona foi especialmente responsável pelo reestabelecimento do perfil hemodinâmico sistêmico, caracterizada pelo aumento do débito cardíaco (DC), melhora do desempenho do VD e preservação da RVP<sup>27</sup>.

Comumente a atividade miocárdica também está comprometida, levando a uma queda do DC devido ao comprometimento do ventrículo esquerdo (VE), além da piora do shunt direito-esquerdo no nível do forame oval (disfunção de ventrículo direito)<sup>28</sup>. É importante frisar que está contraindicado o uso de coloides ou cristaloides para uso de correção rápida, exceto quando há evidência de depleção intravascular, porque a pressão do átrio direito geralmente estará elevada (aumento da RVP e disfunção do ventrículo direito). Fluidos administrados excessivamente nestas condições resulta em maior pressão no átrio direito e exacerbação do shunt direito-esquerdo no nível do forame oval e hipoxemia<sup>14</sup>.

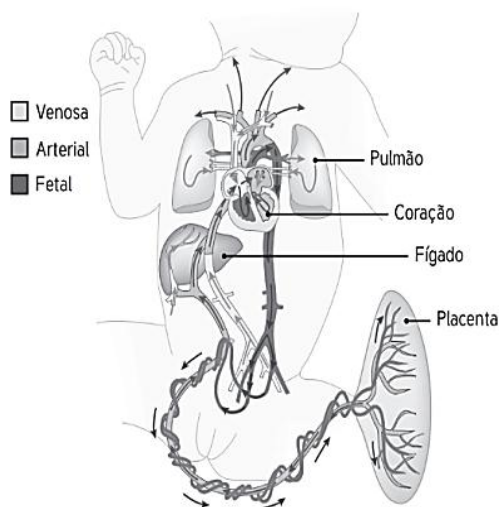
Devem ser introduzidos precocemente agentes inotrópicos e vasopressores para otimizar a função cardíaca, reduzir o shunt extrapulmonar e estabilizar a pressão arterial sistêmica. Cada uma dessas drogas provoca efeitos diferentes e a escolha deve ser realizada especificamente para cada RN. A dopamina com seu efeito adrenérgico é mais eficaz na elevação da pressão arterial sistêmica, o que a torna frequentemente mais utilizada, porém em doses elevadas produz vasoconstrição pulmonar. A dobutamina reduz a sobrecarga no VE que, aliado a suas características inotrópicas, aumentam o DC <sup>29</sup>. A droga com maior efeito inotrópico é a epinefrina, que também causa efeito vasoconstritor adrenérgico na circulação sistêmica e pulmonar, que pode levar a uma importante redução do fluxo sanguíneo periférico e pulmonar<sup>30</sup>.

## **Circulação Fetal**

Nos pulmões do feto há presença de líquido que promove uma alta resistência ao fluxo sanguíneo. A placenta contém seios venosos grandes que funcionam como uma fístula arteriovenosa com pouca resistência ao fluxo sanguíneo sistêmico. Os ventrículos trabalham igualmente por meio de quatro shunts – o canal arterial, ducto venoso, forame oval e a placenta. O sangue rico em oxigênio originado da placenta é conduzido através da veia umbilical até chegar ao feto, aproximadamente 45% passa pelo ducto venoso. O sangue oxigenado se mistura com sangue venoso portal ao chegar no fígado do feto, por isso o sangue da veia cava inferior (VCI) possui saturação inferior em relação ao da veia umbilical. O sangue da VCI contém cerca de 70% do volume total do sangue venoso que chega ao átrio direito (AD) e apenas aproximadamente 33% é direcionado ao átrio esquerdo (AE) através do forame oval<sup>31,32</sup>.

As diferentes pressões médias da veia cava, do AD e do AE são mínimas, o que mantém a perviabilidade do forame oval no feto é a energia do fluxo sanguíneo da VCI. O que resta do fluxo do retorno venoso da VCI se mistura ao da veia cava superior (VCS) e ao seio coronário, passando para o VD. Ao chegar no AE o sangue é direcionado ao ventrículo esquerdo (VE), a artéria aorta ascendente, às artérias coronárias e ao cérebro, através do canal arterial será encaminhado para a parte inferior do corpo do feto<sup>33</sup>.

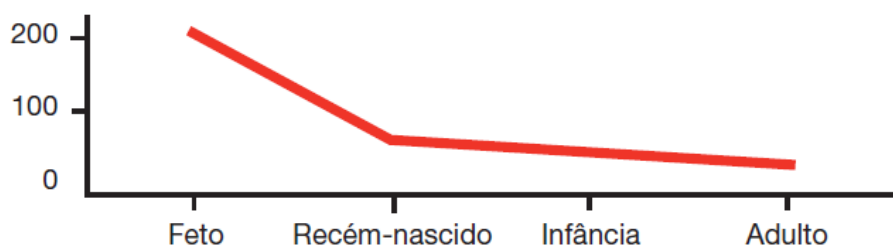
**Figura 1.** Circulação fetal.



**Fonte:** Prado & Vale, 2012.

Apenas 10% do istmo da aorta recebe o DC total e, pelo seu fisiológico, apresenta uma diferença de fluxo entre a aorta ascendente e descendente. O fluxo pulmonar fetal é reduzido por causa da elevada RVP, alguns fatores são responsáveis por essa vasoconstrição, como as catecolaminas alfa-adrenérgicas, acidose e estimulação nervosa simpática, mas o principal fator determinante é a vasoconstrição pulmonar fetal. Em consequência da elevada resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar, uma pequena quantidade de aproximadamente 10% do DC combinado de sangue percorre pelos pulmões; o resto é direcionado por meio do canal arterial para a aorta descendente. Apesar de que na vida uterina o VD apresenta o DC mais elevado do que o VE, existem evidências anatômicas ecocardiográficas que o desenvolvimento dessas cavidades é similar durante toda a gestação<sup>34</sup>.

**Figura 2.** Gráfico da resistência vascular pulmonar.

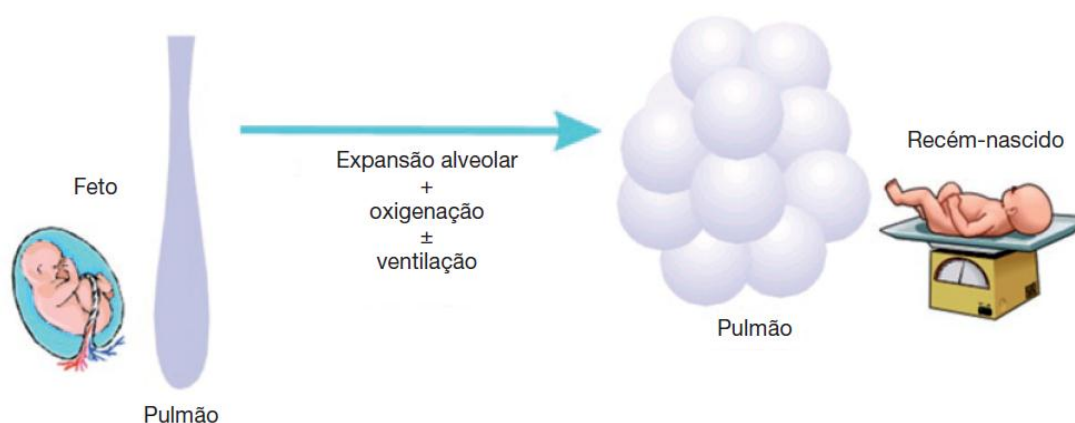


**Fonte:** Cabral; Belik, 2013.

Posteriormente ao nascimento, há uma rápida redução da pressão da artéria pulmonar para 50% da pressão sistêmica e o fluxo pulmonar sanguíneo eleva-se aproximadamente 10 vezes para que haja perfusão pulmonar com o início da respiração. A expansão e oxigenação dos alvéolos são fatores responsáveis por essa

diminuição na resistência vascular, outros fatores incluem o clameamento do cordão umbilical e o início da respiração contínua. Considera-se que durante a vida fetal, os fatores constritores prevalecem enquanto que após o nascimento predominam os dilatadores<sup>14</sup>.

**Figura 3.** Diagramação da expansão alveolar após o nascimento.



**Fonte:** Cabral; Belik, 2013.

A incapacidade ou o atraso da adaptação da circulação fetal para neonatal é responsável pelo quadro de HPPRN. A má adaptação consiste em falha na redução da RVP após o nascimento, que acontece normalmente na anatomia pulmonar. O erro desse mecanismo na dilatação das artérias pulmonares, que causa a redução da RVP pode ser levada pela presença de acidose, aspiração pulmonar de sangue ou mecônio, hipoxemia e entre outros<sup>35</sup>.

### **Benefícios do Óxido Nítrico**

O NOi é definido como uma terapia para recém-nascidos a termos e prematuros tardios, devido sua seletividade para a vasodilatação pulmonar, promove a redução do shunt intrapulmonar, melhora na relação ventilação/perfusão (V/Q) e aumento da oxigenação. É indicado para HPPRN primária ou secundária a outras patologias<sup>36,37</sup>.

O NO gerado pelas vias aéreas é responsável por manter a pressão reduzida da artéria pulmonar, equilibra a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, controla a resposta pulmonar por meio da vasoconstrição hipóxica e de vasoconstritores exógenos e endógenos<sup>38</sup>.

No ano de 2000, o grupo de pesquisa clínica de NOi publicou um estudo placebo controlado e duplo-cego para definir se a baixa dose de NOi diminuiria a utilização de ECMO em RNs com idade gestacional a cima de 34 semanas e com HPP. No máximo de 24 horas os RNs receberam uma dose inicial de NOi de 20 ppm, no caso de não haver manutenção da resposta, essa dose era baixada para 5 ppm. Os autores comprovaram que as baixas doses de NOi reduziram a utilização de ECMO<sup>39</sup>.

Os primeiros estudos randomizados e multicêntricos que investigaram a terapia com NOi no tratamento de HPP consideraram o RN próximo do termo e a termo. Verificou-se que os RNs que receberam a terapia de NOi melhoraram a oxigenação

sistêmica, reduziram a necessidade de outros procedimentos complexos e invasivos como no caso de ECMO, além do aumento da (PaO<sub>2</sub>)<sup>2</sup>.

O óxido nítrico é produzido nas células endoteliais vasculares pela ação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) no terminal nitrogênio da L-arginina. Existem três formas de NOS no pulmão, mas a forma endotelial é o regulador mais importante da produção de óxido nítrico. O óxido nítrico assim produzido difunde através do endotélio até o seu local de ação no sistema vascular músculo liso<sup>17</sup>.

Logo após sua absorção, o NO passa através do capilar pulmonar e realiza uma combinação com a hemoglobina saturada de O<sub>2</sub>, onde se conecta principalmente a oxi-hemoglobina, gerando a meta-hemoglobina e nitrato. Então, acontece sua inativação pela hemoglobina invalidando seu efeito vasodilatador limitado apenas à circulação pulmonar, ou seja, aos vasos pulmonares, evidenciando de ser o NO um vasodilatador seletivo pulmonar sem nenhum efeito sistêmico<sup>38,40</sup>. A melhora na oxigenação é geralmente percebida em minutos após iniciar a medicação, o que viabiliza a oxigenação do RN com hipoxemia severa<sup>1</sup>.

Além da vasodilatação, o NOi possui efeito antiinflamatório e antitrombótico sobre as plaquetas e leucócitos, porém para essas ações são dose-dependentes. Em altas concentrações de 80 a 100 ppm (partes por milhão), o NOi produz efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidantes. Além de tudo regula a homeostase através das plaquetas, visto que inibe a junção e agregação plaquetária<sup>40</sup>.

Para a rede hospitalar o NOi é um dos medicamentos mais caros usados na medicina neonatal, por isso os desafios do alto custo limitam as pesquisas extra hospitalares para as quais a terapia com NOi pode gerar benefícios. Estuda-se a fabricação de um NOi mais leve, portátil e barato sistema de entrega<sup>22</sup>. Estudos mostram que cerca de 40% dos pacientes pode não responder totalmente ao NOi e esses pacientes podem requerer tratamento adicional, como a ECMO<sup>3</sup>.

### **Protocolo de administração do óxido nítrico inalatório**

Inicialmente a concentração de NOi é recomendada atualmente para ser utilizada em 20ppm, sua aplicabilidade em doses maiores levam a uma maior incidência de meta-hemoglobina e formação de dióxido de nitrogênio por isso não são mais efetivadas. Estudos demonstram que concentração até 5ppm provocam a melhora da oxigenação por esse motivo são mais eficazes, doses menos que 2ppm reduzem a resposta ao aumento da concentração para 20 ppm<sup>14</sup>.

Deve ser reduzido gradativamente (a cada hora reduzir 5 ppm até chegar a concentração de 5ppm), logo após retirar 1 ppm a cada 4 horas. Realizando a diminuição gradualmente evita-se a vasoconstrição rebote correlacionada a baixa da produção endógena de NOi. No decorrer do uso de NOi é necessária a realização contínua de monitorização do dióxido de nitrogênio, produzido através da reação do oxigênio com NO, e níveis séricos diários de meta-hemoglobina que deve ser mantido abaixo de 5%, pois níveis mais altos podem levar a inibição da agregação plaquetária<sup>14</sup>.

O NOi é demasiadamente citotóxico sendo capaz de causar lesão celular direta em virtude das mutações no ácido desoxirribonucleico (DNA) da célula. Fora isso, é capaz de gerar várias substâncias tóxicas. Na presença do O<sub>2</sub>, o NOi é oxidado lentamente e forma o dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>), um gás tóxico que quando em contato no meio aquoso gera ácido nítrico e nitroso, produzindo radicais livres que causam efeitos tóxicos ao pulmão<sup>41</sup>.



A multiplicação da meta-hemoglobina pode originar a meta-hemoglobinemia, modificando a eficácia de transporte de O<sub>2</sub> pela hemoglobina. Em solução aquosa (plasma), o NO conduz-se formando nitritos que contém potencial carcinogênico e colaboram para a toxicidade neural, visto que tem atuação sistêmica<sup>41,42</sup>.

Um estudo fez correlações na literatura e identificou que não existe um consenso sobre a melhor maneira de administração (duração e dose) no NOi. A média de idade gestacional entre 22 RNs analisados nesse estudo foi de 36 semanas, quando outros estudos relatam a média de 40 semanas<sup>43</sup>. Outro estudo sugeriu a utilização do NOi com RNs com mais de 34 semanas, reduzindo o risco de hemorragias intracranianas<sup>44</sup>, e outro diz que é possível ter efeito adverso no NOi<sup>45</sup>.

## **O papel do fisioterapeuta na HPPRN**

A chave para o tratamento de RNs com HPP é melhorar sua oxigenação, que pode ser alcançada através da otimização do volume pulmonar<sup>17</sup>. Devido à instabilidade de oxigenação e fragilidade clínica, poucos estímulos podem levar a uma importante deterioração clínica. A manipulação deve ser mínima, as aspirações endotraqueais devem ser utilizadas apenas quando indicadas e não por “rotina”. A fisioterapia ativa através de manobras de higiene brônquica, reexpansão pulmonar, mecânica pulmonar estão contraindicadas na HPPRN. Além disso, os estímulos táteis, auditivos e luminosos devem ser reduzidos ao máximo<sup>1,17,46</sup>.

A aspiração endotraqueal é uma técnica mecânica manuseada para a remoção de secreções em pacientes que não conseguem remover corretamente as secreções traqueobrônquicas, orofaríngeas e pulmonares, comumente é utilizada em indivíduos que fazem uso de via aérea artificial e ventilação mecânica (VM)<sup>47,48</sup>. A técnica de aspiração caracteriza-se pela introdução de uma sonda flexível e estéril pela via aérea e por uma aplicação de pressão subatmosférica no instante de sua retirada, com o intuito de extrair as secreções<sup>47,49</sup>, devendo ser realizada apenas quando indicada e de preferência por sistema fechado com utilização de contenção<sup>46</sup>.

O posicionamento terapêutico é uma técnica utilizada para impedir ou amenizar complicações respiratórias e osteomusculares, podendo ser usados coxins para auxiliar a mecânica respiratória e otimizar a ventilação pulmonar<sup>1,46</sup>.

Uma estratégia potencial de proteção pulmonar para RN com HPP pode ser administrar o NOi de maneira não invasiva, utilizando CPAP ou cânula nasal com FiO<sub>2</sub> menor. A administração de NOi na modalidade não invasiva pode potencialmente diminuir a toxicidade de O<sub>2</sub> e volutrauma, reduzindo a incompatibilidade de perfusão na relação (V/Q), melhorando a oxigenação, reduzindo a exposição à hiperóxia e a necessidade de ventilação invasiva<sup>50</sup>.

Em função da gravidade da doença, o fisioterapeuta atua no gerenciamento do trabalho da respiração e atividades que melhorem a função ventilatória e utiliza vários recursos de ventilação terapêutica<sup>51</sup>. Deve-se ter uma atenção redobrada com a prevenção do surgimento de elementos que dificultem a ventilação, como cânulas mal posicionadas e/ou dobradas, circuitos respiratórios não adequados e/ou tracionados e rolhas de secreção. Os circuitos devem ser aquecidos mesmo com o uso do NOi, devido ao tamanho das cânulas endotraqueais. Medidas de prevenção para infecções respiratórias, como a utilização de filtros bactericidas e sistema de aspiração traqueal fechado devem ser priorizados<sup>46</sup>.

Os RNs com HPP são sedados durante a VM para reduzir os efeitos do desconforto e da dor durante o tratamento. Inicialmente, a VM conservadora deve ser

uma abordagem para o tratamento de HPPRN, simultaneamente com a correção de distúrbios eletrolíticos associados<sup>52,53</sup>.

A fisioterapia é indicada ao paciente em VM, pois, previne complicações pela inabilidade de eliminação das secreções respiratórias, gerenciamento do trabalho respiratório e correção deste, prevenção das alterações consequentes a imobilidade no leito e a necessidade de preservar o volume pulmonar<sup>51</sup>.

Aumento da pressão expiratória final positiva (PEEP) eleva o volume pulmonar, mas pode resultar em distensão pulmonar, especialmente na ausência de doença pulmonar subjacente e isso seria importante antes do resultado em elevação indesejável dos níveis de PaCO<sub>2</sub>. Outras estratégias para otimizar a função pulmonar são surfactante e estratégia de alto volume<sup>17</sup>.

Apenas quando a VM não for suficiente é realizada a terapia com uso de NOi. A indicação é dá início ao suporte ventilatório com ventilação mecânica convencional (VMC) e uma vez esta não apresente resposta satisfatória deve-se optar pela ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF)<sup>53</sup>.

Embora a estratégia de alto volume VOAF possa melhorar a oxigenação e exalação de CO<sub>2</sub>, há pouca evidência para apoiar seu uso em lactentes com HPP. Um teste cruzado entre VOAF e ventilação convencional em bebês com mais de 34 semanas de gestação e nascimento peso superior a 2 kg demonstrou que houve falha da primeira estratégia e não houve diferenças para os desfechos de morte, necessidade de ECMO, DBP, hemorragia intracerebral e tempo de internação hospitalar<sup>17</sup>. Outro estudo não recomenda rotineiramente a VOAF para RN a termo ou de curto prazo com a HPP<sup>54</sup>.

A VM convencional pode ser aplicada por meio do modo controlado onde são possíveis apenas ciclos controlados; pelo modo assistido-controlado, onde são disponibilizados tanto ciclos assistidos quanto controlados; pela ventilação mandatória intermitente sincronizada (SMIV) onde podem ocorrer três tipos de ciclos: espontâneo, controlado e assistido; pela pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) onde só ocorrem ciclos espontâneos<sup>46</sup>; ventilação com suporte pressórico (PS) onde ocorre ventilação espontânea ciclada a fluxo, pressão limitada e disparada pelo paciente<sup>55</sup>.

Já VOAF é um modo ventilatório que se distingue por frequências altas de 3-50 Hz e volumes correntes menores (1-3ml/kg) no qual podem chegar de 180 a 3 mil ciclos por minutos<sup>56</sup>, com intuito de melhorar as trocas gasosas, abrir os alvéolos atelectasiados e reduzir o barotrauma<sup>57</sup>. A pressão média nas vias aéreas (PMVA) na VOAF é manuseada acima da pressão de fechamento, porém, durante a exalação o volume pulmonar é preservado constantemente. Diante disso, o pulmão fica protegido do estresse de desrecrutamento que são observados no uso da VMC e da hiperdistensão alveolar<sup>58,59</sup>.

Essa modalidade é indicada em situações de pacientes que não têm uma resposta positiva na utilização da VMC quando se pretende melhorar o recrutamento alveolar, como estratégia de baixo volume nas síndromes de escape de ar e pressão inspiratória em níveis muito elevados<sup>56</sup>. É contraindicada em doença pulmonar obstrutiva crônica, pois ocorre aprisionamento de ar e leva hiperinsuflação dinâmica; na doença pulmonar unilateral pode resultar em distensão excessiva do pulmão sadio; hemodinâmica instável e alterações nas trocas gasosas<sup>60</sup>.

Ainda que vital na diminuição da taxa de mortalidade a VM em recém-nascido prematuro está relacionada com morbidades, riscos e complicações. Entre elas a hemorragia periventricular e a DBP podem se destacar<sup>61,62</sup>. Na tentativa de reduzir as complicações e riscos, sugere-se que a VM seja o mais precocemente possível interrompida, ou seja, aconteça o desmame ventilatório a fim de que o RN logo

consiga manter a respiração de forma independente, confiável e espontânea, garantindo as trocas gasosas com um mínimo de esforço respiratório<sup>63,64</sup>.

O RN apto ao desmame deve seguir alguns critérios como: estabilização ou resolução da doença de base, capacidade de respirar espontaneamente, estabilidade hemodinâmica e adequada troca gasosa<sup>65</sup>. O tempo ideal baseia-se em parâmetros laboratoriais e clínicos disponíveis no momento da extubação<sup>66,67</sup>. O desmame se refere à redução gradativa do suporte ventilatório, dando ao RN autonomia para respiração espontânea<sup>64</sup>.

A posição prona pode ser uma grande aliada durante o desmame, dependendo do quadro clínico do RN, pois proporciona maior oxigenação devido ao aumento da movimentação da caixa torácica e melhora do sincronismo entre abdome e tórax, e pelo encurtamento diafragmático ser maior na posição prona. Estudos apontam o aumento do volume corrente ser o maior responsável pela melhor oxigenação, assim como aumento da relação V/Q, recrutamento alveolar e melhora da capacidade residual funcional, proporcionados por essa posição<sup>68,69</sup>.

A posição prona, também está relacionada com a melhora no padrão do sono, menor frequência de apneia central e mista, menor frequência de bradicardia e episódios de queda de saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) durante os períodos de apneia, menor variação na frequência cardíaca (FC), além de se relacionar à frequência respiratória (FR) mais elevada<sup>69,70</sup>.

É necessária uma boa avaliação, objetivos e critérios para iniciar o desmame e extubação, assim evita-se falhas e reintubações que levam a altos índices de morbidade e mortalidade<sup>64</sup>. A extubação é tida como bem sucedida quando o paciente permanece pelo menos 24 horas sem ventilação, se por acaso o retorno a esta for necessário houve falha no procedimento<sup>64,71,72</sup>.

Existem testes de predição indicam se o paciente está ou não pronto para extubação, diminuindo o tempo de desmame e sem a necessidade da redução gradual dos parâmetros ventilatórios, avaliam valores de força muscular respiratória, reserva ventilatória, drive respiratório, troca gasosa e função pulmonar<sup>73</sup>.

Entre os testes mais utilizados tanto pela praticidade em aplicar quanto por sua eficácia em prever a extubação de sucesso é o teste TER (teste de respiração espontânea). Consiste que o paciente respire espontaneamente por um determinado tempo enquanto algumas informações são colhidas, como: FC, FR, pressão arterial (PA), SpO<sub>2</sub>, volume corrente exalado (Vte), fluxo expiratório (V), acidose respiratória, mudança do estado de consciência através do Boletim de Silverman Andersen (BSA), aumento do trabalho respiratório, sudorese intensa e outros menos comuns, são colhidas para dizer se há ou não tolerância para retirada da VM<sup>71,74</sup>.

Existem variáveis do TER onde o paciente pode ser monitorado por um intervalo de tempo usando CPAP, pressão de suporte somada a PEEP, ou até mesmo em Tubo – T. O tempo de aplicabilidade do teste pode variar de 3 minutos a 2 horas<sup>71,73</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A fisioterapia apresenta uma grande relevância no tratamento da HPP, contribuindo na evolução clínica dos RNs com técnicas de VM, posicionamento terapêutico e durante o processo de desmame e extubação, sendo esses fatores indispensáveis para o sucesso da terapia. Foi possível constatar a eficácia da terapia de NOi na HPPRN, devido sua exclusividade a vasodilatação pulmonar, aumento da oxigenação que é percebida logo após iniciar a sua administração, redução da

pressão da artéria pulmonar, redução da utilização de ECMO, regulação da homeostase, além de possuir efeito antiinflamatório e antitrombótico, entre outros diversos benefícios citados em nosso estudo.

Apesar da existência de vários artigos comprovando a efetividade da fisioterapia e do NOi no tratamento de HPPRN, não há nenhum estudo que afirme a eficácia da associação de ambas as terapias. Mais estudos nesse campo de pesquisa devem ser realizados em busca de evidências sobre essa correlação para que se tenha mais sucesso no tratamento da HPPRN.

## REFERÊNCIAS

1. Rocha G. Hipertensão pulmonar no recém-nascido. *Arq. Med. Porto*. 2011;25:6-26.
2. Abdallah VO, Ferreira DM, Neves AS. Óxido nítrico inalatório no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2012;22(4):374-79.
3. Hussain AS, Ali R, Ahmed S, Naz F, Haroon A. Oral sildenafil use in neonates with persistente pulmonary hypertension of newborn. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29(4):677-80.
4. Roofthoof MTR, Elema A, Bergman KA, Berger RMF. As características dos pacientes em hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. *Medicina Pulmonar*. 2011:1-9.
5. Aschner JL, Gien J, Ambalavanan N, Kinsella JP, Konduri GG, Lakshminrusimha S, Saugstad OD and Steinhorn RH. Challenges, priorities and novel therapies for hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension in the neonate. *Journal of Perinatology*. 2016;36(1):32-36.
6. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kusuda S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in extremely preterm infants: a Japanese cohort study. *Original article*. 2018;0:F1-F8.
7. Altit G, Lee HC, Susan H, Tacy TA, Feinstein JÁ, Bhombal S. Practices surrounding pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia amongst neonatologists caring for premature infants. *Journal of Perinatology*. 2018;38(4):361-67.
8. Rossi FS. Hipertensão pulmonar no recém-nascido. In: Carvalho WB, et al. *Ventilação Pulmonar Mecânica em Pediatria e Neonatologia*. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2004.p.295-304.
9. Rossi FS, Rebello CM, Deutsch AA. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. In: Knobel E. *Terapia intensiva – pediatria e neonatologia*. São Paulo: Atheneu; 2005.p.39-48.

10. Shiraishi J, Kusuda S, Cho K, Nakao A, Hiroma T, Sugiura H, Suzuki S, Oshiro M, Yoshimoto S, Watabe S. Normalização de inalação de óxido nítrico em prematuros extremos no Japão. *Pediatrics International*. 2019;61(2):152-7.
11. Junior TPS, Asano RY, Prestes J, Sales MPM, Coelho JMP, Simões HG. Óxido nítrico e exercício: Uma revisão. *Rev. Educ. Fis/UEM*. 2012;23(3):469-81.
12. Santos MVC, Cavalheiro E. Pediatria, Diagnóstico e Tratamento. In: Moraes MB, Campos SO, Hilario MOE. 1 ed. Barueri – São Paulo: Manole; 2013.p.753-57.
13. Rothstein R, Paris Y, Quizon A. Pulmonary hypertension. *Pediatrics in Review*. 2009;30(2):39-46.
14. Cabral JEB, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr*. 2013;89(3):226-42.
15. Jayasree N, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Seminars in perinatol*. 2014;38(2):78-91.
16. Magalhães S, Reis A. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN): da etiopatogenia à terapêutica. Review article. 2009:1-16.
17. Bendapudi P, Rao GG, Greenough A. Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2015;16(3):157-61.
18. Katz SL, Luu TM, Nuyt AM, Lacaze T, Adamo KB, Adatia I, Humpl T, Jankov RP, Moraes TJ, Staub K, Stickland MK, Thebaud B. Long-term follow-up of cardiorespiratory outcomes in children born extremely preterm: recommendations from a Canadian consensus workshop. *Paediatrics & Child Health*. 2017;22(2):75-9.
19. Agrawal A, Agrawal R. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Recent advances in the management. *Int J Clin Pediatr*. 2013;2(1):1-11.
20. Puthiyachirakkal M, Mhanna M. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Frontiers in Pediatrics*. 2013;1(23):1-6.
21. Ambalavanan N, Aschner JL. Management of hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension in preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2016;36(2):20-7.
22. Yu B, Ferrari M, Schleifer G, Blaesi AH, Wepler M, Zapol WM, Bloch DB. Development of a portable mini-generator to safely produce nitric oxide for the treatment of infants with pulmonary hypertension. *Nitric Oxide*. 2018;75:70-6.
23. Steinhorn RH. Advances in neonatal pulmonary hypertension. *Neonatology*. 2016;109:334-44.

24. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized, blinded study. *Pediatrics*. 2006;117:1077-83.
25. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous L, M Dilleen, Oakes M, Wessel DL: sildenafil intravenosos no tratamento de neonatos com hipertensão pulmonar persistente. *J Pediatr*. 2009;155:841-47.
26. Eugênio GR, Georgetti FC. Uso de milrinona no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25(4):364-70.
27. Lobato EB, Beaver T, Muehlschlegel J, Kirby DS, Klodell C, Sidi A. Treatment with phosphodiesterase inhibitors type III and V: milrinone and sildenafil is an effective combination during thromboxane-induced acute pulmonary hypertension. *Br J Anaesth*. 2006;96(3):317-22.
28. Ricachinevsky CP, Amantea SL. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr*. 2006;82(5):153-65.
29. Evans N. Which inotrope for which baby?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(3):F213-20.
30. Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, Krim G, Storme L. Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2008;153(3):345-9.
31. Cunningham JG. Transporte de oxigênio fetal e neonatal. In: Cunningham JG. *Tratado de fisiologia veterinária*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.p.492-6.
32. Rodrigues MIG. Tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido [Tese]. Portugal: Universidade da Beira Interior; 2008.
33. Villas-Bôas JMS, Maestá I, Consonni M. Mecanismo de centralização: da insuficiência placentária à adaptação circulatória fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(7):366-71.
34. Prado C, Vale LA. *Fisioterapia neonatal e pediátrica*. 1 ed. São Paulo: Manole; 2012.
35. Weinberger B, Weiss K, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Pharmacologic therapy of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacol Ther*. 2001;89(1):67-79.
36. Nicolau CM, Andrade LB. *Fisioterapia pediátrica e neonatal: cardiorrespiratória e terapia intensiva*. 1 ed. São Paulo: Artmed; 2013.
37. Dani C, Corsini I, Cangemi J, Vangi V, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with severe RDS and pulmonary hypertension. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(11):1461–68.

38. Soll RF. Inhaled nitric oxide in the neonate. *J Perinatol.* 2009;29(2):63-7.
39. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JS, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2000;34(2):469-74.
40. Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. *J Pediatr.* 2003;79(2):177-86.
41. Gurgueira GL, Carvalho WB. Óxido nítrico inalatório: considerações sobre sua aplicação clínica. *J Bras Pneumol.* 2003;29(5):325-31.
42. Diniz EMA. Ventilação mecânica neonatal. In: Diniz EMA, Okay Y, Tobaldini R, Vaz FAC, organizadores. *Manual do Médico Residente de Pediatria.* 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2014.p.169-75.
43. Ribeiro SNS, Netto MS, Teixeira IMC, Duarte ED. O emprego do óxido nítrico na unidade de terapia intensiva neonatal do hospital sofia feldmanrev med minas gerais. 2005;15(3):147-52.
44. Miyoshi M. IV curso de atualização em neonatologia do hospital universitário de Brasília reprodução realizada pela Dra. Martha V. Gonçalves e Paulo R. Margotto, intensivistas neonatais da Unidade de Neonatologia do Hospital Regional da Asa Sul. 2001.
45. Kinsella JP, Parker TA, Ivy DD, et al. Noninvasive delivery of inhaled nitric oxide therapy for late pulmonary hypertension in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2003;142:397-401.
46. Sarmiento GJV. *Fisioterapia Respiratória em Pediatria e Neonatologia.* 2 ed. São Paulo: Manole; 2011.
47. De Paula LC, Ceccon ME. Análise comparativa randomizada entre dois tipos de sistema de aspiração traqueal em recém-nascidos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(4):434-9.
48. DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respiratory care.* 2010;55(12): 1717-45.
49. Betit P, Thompson J. Terapia respiratória neonatal e pediátrica. In: Wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek RM. *Egan: fundamentos da terapia respiratória.* Rio de Janeiro: Elsevier. 2009.p.1194.
50. Smith DP, Perez JA. Noninvasive inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A single center experience. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine.* 2016;9(2):211-15.

51. Duarte ACM. Fisioterapia no paciente em ventilação mecânica- aspectos gerais. In: David CM. Ventilação mecânica: Da fisiologia a prática clínica. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2011.p.347-50.
52. Rossi FS. Hipertensão pulmonar no recém-nascido. In: Carvalho WB, et al. Ventilação Pulmonar Mecânica em Pediatria e Neonatologia. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2004.p.295-304.
53. Rossi FS, Rebello CM, Deutsch AA. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. In: Knobel E. Terapia intensiva – pediatria e neonatologia. São Paulo: Atheneu; 2005.p.39-48.
54. Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):1-5.
55. Ultra RB, Coca V, Azevedo JCM. Assistência ventilatóriaXfisioterapêuta. In: Ultra RB. Fisioterapia intensiva. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.p.117-64.
56. Queiroz CMB, Silva LMF, Calles ACN. Ventilação oscilatória de alta frequência na neonatologia e na pediatria: revisão de literatura. *Ciências Biológicas e da Saúde.* 2015;3(1):47-54.
57. Nona J, Nogueira M, Silva TCPV.et al. Consensos nacionais de neonatologia. Secção de Neonatologia Sociedade Portuguesa de Pediatria. Coimbra. 2004.
58. Floretto JR, Rebello CM. Ventilação oscilatória de alta frequência em pediatria e neonatologia. *Revista Brasileira de Fisioterapia Intensiva.* 2009;21(1):96-103.
59. Carvalho WB, Jimenes HJ, Sásbon JS. Ventilación pulmonar mecânica em pediatria. *Atheneu.* 2012:337-56.
60. Duval EL, Markshorst DG, Vanvught AT. High frequency oscillatory ventilation in children: na overview. *Respiratory Medicine CME.* 2009;2(4):155-61.
61. Cruces P, Donoso A, Montero M, López A, Fernández B, Díaz F, et al. Predicción de fracaso de extubación en pacientes pediátricos: experiencia de dos años en una UCI polivalente. *Rev Chil Med Intensiv.* 2008;23(1):12-7.
62. Victor S. Extubate: a randomised controlled trial of nasal biphasic positive airway pressure vs. nasal continuous positive airway pressure following extubation in infants less than 30 weeks' gestation: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2011;12:257.
63. Davidson J, Miyoshi MH, Santos AM, Carvalho WB. Medida da frequência respiratória e do volume corrente para prever a falha na extubação de recém-nascidos de muito baixo peso em ventilação mecânica. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(1):36-42.



64. Newth CJL, Venkataraman S, Willson DF, Meert KL, Harrison R, Dean JM, et al. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(1):1-11.
65. Macintyre N. Discontinuing mechanical ventilatory support. *Chest*. 2007;132(3):1049-56.
66. Costa ACO, Schettino RC, Ferreira SC. Fatores preditivos para falha de extubacao e reintubacao de recém-nascidos submetidos a ventilacao pulmonar mecanica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(1):51-56.
67. Eskandar N, Apostolakos MJ. Weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Clin*. 2007;23(2):263-74.
68. Prisk GK, Yamada K, Henderson AC, Arai TJ, Levin DL, Buxton RB et al. Pulmonary perfusion in the prone and supine postures in the normal human lung. *J Appl Physiol*. 2007;103(3):883-94.
69. Malagoli RC, Santos FFA, Oliveira ED, Bouzada MCF. Influência da posição prona na oxigenação, frequência respiratória e na força muscular nos recém-nascidos pré-termo em desmame da ventilação mecânica. *Rev Paul Pediatr*. 2012;30(2):251-6.
70. Levy J, Habib RH, Liptsen E, Singh R, Kahn D, Steele AM, et al. Prone versus supine positioning in the well preterm infant: effects on work of breathing and breathing patterns. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(8):754-8.
71. Andrade LB, Melo TMA, Morais DFN, Lima MRO, Albuquerque EC, Martimiano PHMM. Avaliação do teste de respiração espontânea na extubação de neonatos pré-termo. *Ver Bras Ter Intensiva*. 2010;22(2):159-65.
72. Goldwasser R, Farias A, Freitas EE, Saddy F, Amado V, Okamoto VN. Desmame e interrupcao da ventilacao mecanica. III Consenso Brasileiro de Ventilacao Mecanica. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):128-36.
73. Kamlin COF, Davis PG, Marley CJ. Predicting successful extubation of very low birth weight infants *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(3):180-3.
74. Chaves A, Cruz R, Zaritsky A. Spontaneous breathing trial predicts successful extubation in infants and children. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(4):324-8.