



## ***Hipercapnia permissiva em neonatologia na prevenção da displasia broncopulmonar: revisão sistemática.***

Samuel Amorim Dias<sup>1</sup>, Nayara Kelly Andrade de Jesus<sup>2</sup>, Ana Livia de Freitas Cunha<sup>3</sup>, Bianca Maciel Torres Simões<sup>4</sup>, Camila Santos Souza Moreira<sup>4</sup>, Eldya Flávia Ramos<sup>5</sup>, Géssica Meira de Almeida<sup>5</sup>, Laura Pastore Gorriti<sup>4</sup>, Tiago Pereira de Albuquerque<sup>6</sup>

### **REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **Resumo**

**Objetivo:** Analisar os efeitos da hipercapnia permissiva na redução de lesão pulmonar e desenvolvimento da DBP no Recém-Nascido em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, utilizando as bases de dados Pubmed, Electronic Library Online (Scielo) e Lilacs. Sendo artigos e literaturas descritos em Inglês, Português e Espanhol. **Resultados:** Este estudo identificou, que em sua maioria os autores obtiveram benefícios relacionados ao uso da hipercapnia permissiva à curto prazo, no tempo de duração ao uso da ventilação mecânica e suplementação de Oxigênio, contudo, os benefícios potenciais de expor crianças a hipercapnia não parecem melhorar o desfecho pulmonar e em alguns estudos os desfechos são acompanhados por sequelas neurológicas. **Conclusão:** As evidências da eficácia para a prevenção da DBP são inconclusivas em relação à ventilação convencional, o conceito atual de que mantendo os níveis de PaCO<sub>2</sub> entre 45-55 mmHg em RNs de alto risco são seguros e inconsistente, necessitando de mais estudos randomizados e ensaios clínicos que demonstrem benefícios sem apresentar maiores riscos.

**Descritores:** Displasia Broncopulmonar; comorbidades; ventilação mecânica; Recém-Nascido Prematuro; Hipercapnia.



## ***Permissive hypercapnia in neonatology in the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review.***

### **Abstract**

**Objective:** To analyze the effects of permissive hypercapnia in reducing lung injury and the development of BPD in newborns in the Neonatal Intensive Care Unit. **Methodology:** This is a systematic review, using Pubmed, Electronic Library Online (Scielo) and Lilacs databases. Being articles and literature described in English, Portuguese and Spanish. **Result:** This study identified that most authors obtained benefits related to the use of permissive hypercapnia in the short term, in the duration of the use of mechanical ventilation and oxygen supplementation, however, the potential benefits of exposing children to hypercapnia do not seem to be improve pulmonary outcome and in some studies outcomes are accompanied by neurological sequelae. **Conclusion:** The evidence of efficacy for the prevention of BPD is inconclusive in relation to conventional ventilation, the current concept that maintaining PaCO<sub>2</sub> levels between 45-55 mmHg in high-risk NBs is safe and inconsistent, requiring further randomized studies and clinical trials that demonstrate benefits without presenting greater risks.

**Keywords:** Bronchopulmonary Dysplasia; comorbidities; mechanical ventilation; Infant; Premature; Hypercapnia.

**Instituição afiliada** - <sup>1</sup>Hospital Samaritano - Cacoal/RO; Hospital Cândido Rondon - Ji-Paraná/RO. <sup>2</sup> Hospital Candido Rondon Materno Infantil/RO. <sup>3</sup> Hospital de base Dr. Ary Pinheiro/RO. <sup>4</sup> UNINASSAU CACOAL/RO. <sup>5</sup> Hospital Regional de Cacoal/RO. <sup>6</sup> Hospita de Urgência e Emergência Regional de Cacoal/RO.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 08 de Maio, revisado em 08 de Maio, aceito para publicação em 09 de Maio e publicado em 11 de Maio de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n2p153-161>

**Autor correspondente:** Samuel Amarin Dias [samuelurupa@gmail.com](mailto:samuelurupa@gmail.com)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## **INTRODUÇÃO**

A Displasia Broncopulmonar (DBP) é uma doença pulmonar crônica que acomete recém-nascidos (RNs), caracterizado por lesão do trato respiratório, nos pulmões, brônquios e bronquíolos, causando destruição dos alvéolos <sup>1,2</sup>.

Embora os cuidados neonatais tenham resultados satisfatórios no aumento das taxas de sobrevivência dos RNs, o aumento das comorbidades não apresentam progressos e a redução das taxas de DBP ainda são motivos de preocupação. Autores discutem que a falta de opções terapêuticas para a prevenção e tratamento da DBP podem contribuir para esse atraso <sup>3</sup>.

As primeiras observações sobre a segurança/eficácia da hipercapnia permissiva foram relatadas em 1965 em pacientes com deficiência na complacência respiratória que não podiam ser ventiladas adequadamente, mesmo com pressões de vias aéreas extremamente altas (>60-70 cmH<sub>2</sub>O). A sobrevivência foi possível mesmo após hipercapnia extrema prolongada (PaCO<sub>2</sub> >100 mmHg), desde que não houvesse acidose significativa (pH >7,20-7,25) e hipoxemia <sup>4,5</sup>.

Neste estudo será discutido especificamente os efeitos da hipercapnia permissiva na redução da lesão pulmonar e consequentemente o desenvolvimento da DBP no RN, bem como os efeitos do uso da prática a longo prazo.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo sistemática, com busca nas bases de dados avançadas Scielo, PubMed e LILACS. Foram utilizados filtros para direcionar a busca, tais como estudos completos, idiomas inglês, espanhol e português. Compõem os critérios de exclusão os estudos com metodologia específica, artigos pagos e estudos realizados em animais. Inicialmente foram selecionados 168 artigos, após rigorosa análise foram selecionados 17 artigos que cumpriam os requisitos necessários para a formulação do presente estudo.



## DISCUSSÃO

A DBP descrita pela primeira vez em RNs, estava relacionada a concentrações elevadas de O<sub>2</sub> e o uso do VM. Foram atribuídos os prejuízos induzidos pela VM ao uso de pressões e volumes correntes demasiado altos, que levam as vias aéreas e espaços alveolares a hiperdistensão resultando em lesões, como o barotrauma, volutrauma e atelectraumas derivando na redução da complacência estática do pulmão. Com base no exposto, pesquisas apontam que níveis baixos de Pressão Positiva Expiratória Final (PEEP) e um elevado VC são os principais responsáveis pela lesão pulmonar relacionada ao VM. Sendo assim, medidas ventilatórias que objetivam a hipercapnia permissiva, tem apresentado resultados positivos na prevenção da DBP <sup>6</sup>.

Kraybell et al., analisaram 235 prematuros extremos, nascidos com peso entre 751-1000g e PaCO<sub>2</sub> inferior a 40 mmHg e constataram que estavam 1,45 vezes mais propensos a desenvolver DBP quando comparados aos RNs com valores de PaCO<sub>2</sub> superiores a 50 mmHg <sup>7</sup>. Corroborando com o estudo de Kraybell et al., Garland et al., em 1995, observaram que pacientes com PaCO<sub>2</sub> menor que 30 mmHg nas primeiras 24 horas de vida, antes da terapia com surfactante, tinham um risco bem maior de desenvolverem DBP, comparados com os que apresentaram PaCO<sub>2</sub> maior que 40 mmHg <sup>8, 9</sup>. Dessa forma, os dois estudos obtiveram resultados que mostraram que o uso de valores menores de PaCO<sub>2</sub> corrobora para o desenvolvimento da DBP em relação aos níveis mais altos, tanto nas primeiras horas de vida como em relação ao peso.

Mariani et al., em 1999, dirigiu um estudo-piloto prospectivo, randomizado e controlado, dividindo em dois grupos 49 prematuros com uma média de 24 semanas de gestação e peso de 854g tratados com surfactantes. Não foi observado diferenças significativas entre os dois grupos estudados, e apesar da hipercapnia permissiva (PaCO<sub>2</sub> 45-55 mmHg) apresentar benefícios a curto prazo, na redução dos dias totais em VM, e tendência na redução da VM e suplementação de O<sub>2</sub>, incidência da DBP, leucomalácia periventricular, doença pulmonar crônica, hemorragia peri-Intraventricular, escapes de ar, reintubação, uso de esteróides pós-natal e CPAP pós extubação <sup>6, 10</sup>.

Carlo et al., (2002) em um estudo incluindo 220 crianças com peso entre 501-1000g analisaram os efeitos da hipercapnia permissiva com valores de PaCO<sub>2</sub> >52 mmHg Vs PaCO<sub>2</sub> <48 mmHg e submetidas à VM. Verificou-se que no grupo da hipercapnia permissiva fez menos uso de suporte ventilatório com 36 semanas de idade corrigida quando comparado



com o grupo controle, porém não observou-se a redução da DBP. O estudo foi suspenso devido a complicações referentes à utilização de corticosteróides <sup>6, 11</sup>.

Nos dois estudos anteriores, o uso da hipercapnia permissiva não obteve resultados expressivos entre os grupos estudados. No entanto encontraram resultados a curto prazo, os estudos com o uso de PaCO<sub>2</sub> maiores encontraram redução nos dias de uso da VM e níveis de suplemento de O<sub>2</sub>.

Já em 2001, Woodgate e Davies realizaram uma revisão utilizando estratégias padrão do Cochrane Neonatal Review Group (CNRG), com o objetivo de avaliar se nos RNs em VM e hipercapnia permissiva melhoraria os desfechos quanto a mortalidade, duração de uso de suporte ventilatório, a redução da incidência e desenvolvimento da doença pulmonar. Envolveu 269 recém-nascidos e não demonstrou nenhum benefício significativo do uso da estratégia de hipercapnia permissiva quando comparada à ventilação convencional de rotina <sup>7</sup>.

Kregenow et al., em 2006, realizou um estudo onde comparou VC previstos de 6 ml/kg e 12 ml/kg de peso predito. Os resultados demonstraram que a acidose por hipercapnia foi associada à redução da mortalidade aos 28 dias no grupo de VC predito de 12 ml/kg, após o controle de comorbidades e da gravidade da lesão pulmonar. Esses resultados demonstram consistência com um efeito protetor da hipercapnia permissiva contra a lesão pulmonar associada à VM, que não foi encontrada quando a lesão em curso adicional foi reduzida em 6 ml/kg de VC previsto para o peso corporal <sup>12</sup>.

Thome e Ambalavanan em seu artigo de 2009 concluíram que o uso de VC menor combinado à hipercapnia permissiva diminui a lesão pulmonar causada pela VM, além de melhorar o resultado pulmonar. No entanto, quadros graves de hipercapnia levam ao risco de hiperperfusão cerebral e conseqüente hemorragia, por isso é importante manter os valores de PaCO<sub>2</sub> sempre estabilizados. Concluíram então que os estudos clínicos randomizados evidenciaram a segurança da hipercapnia permissiva leve, mas acharam somente benefícios clínicos pequenos. Por fim, alegam que os dados encontrados são escassos para recomendar hipercapnia permissiva em prematuros <sup>13</sup>.

Nos dois estudos anteriores os autores concordam que o uso de VC menor quando associado a hipercapnia permissiva reduz a lesão pulmonar. O uso de hipercapnia mais elevado ficou impossibilitada por acarretar outras comorbidades como a hemorragia intracraniana, a dificuldade de contornar esse problema pode ter interferido para obter resultados melhores.

Em 2016 Jianglin Ma e Hui ye analisaram quatro estudos em uma meta-análise,



atribuindo aleatoriamente um total de 693 bebês, onde em dois estudos, a faixa alvo de hipercapnia permissiva foi 55-65 mmHg, os intervalos dos outros dois foram de 45 a 55 e >52 mmHg. Foi constatado que a hipercapnia permissiva não reduziu a taxa de DBP em RNs com baixo peso extremo ventilados <sup>14</sup>.

Outro grande estudo randomizado controlado na Alemanha em 359 RNs com peso ao nascer entre 400-1000g e idade gestacional 23-28 semanas que necessitaram de intubação endotraqueal e VM até 24 horas após o nascimento, não mostraram redução da taxa de desenvolvimento da DBP e/ou da mortalidade em RNs em VM, sugerindo que alvos de pCO<sub>2</sub> mais elevados e a hipercapnia permissiva não conferem benefícios como a proteção pulmonar <sup>15</sup>.

Em 2011, Subramanian et al., em seu estudo envolvendo 425 RNs sugere que a hipercapnia pode estar vigorosamente relacionada à DBP em RNs com peso entre 500-1.499g. Foram examinadas a Pressão Arterial Média (PAM), PaCO<sub>2</sub> e FiO<sub>2</sub> durante os primeiros 6 dias de vida e sua associação com a DBP. Depois de contabilizar as outras variáveis, a PAM >0 e a ocorrência de PaCO<sub>2</sub> >50 mmHg foram significativamente associadas à maior incidência de DBP <sup>16</sup>.

O estudo mais recente encontrado foi de 2018, em que os autores analisaram secundariamente amostra de sangue arterial obtidos de uma coorte de 147 bebês nascidos na 32ª semana idade gestacional. O objetivo era revisar os históricos sanguíneos pelos dados gasométricos, obtidos 72 horas após o nascimento, para informar a prática clínica futura em relação à segurança e eficácia de um protetor pulmonar comumente usado como estratégia, a hipercapnia permissiva. Os autores concluíram que a hipercapnia moderada (PaCO<sub>2</sub> 55-65 mmHg) pode elevar o perigo de lesão cerebral e que os benefícios pulmonares são inexpressivos, apresentando uma média superior de morte/hemorragia intraventricular grave com uma PaCO<sub>2</sub> de 52,3 mmHg <sup>17</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Apesar dos autores em sua maioria obterem benefícios relacionados ao uso da hipercapnia permissiva à curto prazo, no tempo de duração ao uso da VM, suplementação de O<sub>2</sub> e algumas evidências teóricas reportarem benefícios da prática, estudos randomizados bem desenhados não conferem benefícios. Os autores descrevem, os benefícios potenciais de expor RNs a hipercapnia não parecem melhorar os desfechos pulmonares e em alguns estudos



os desfechos respiratórios são acompanhados por consequências neurológicas. Evidências da eficácia para a prevenção da DBP é inconclusiva em relação à ventilação convencional, o conceito atual de que mantendo os níveis de PaCO<sub>2</sub> entre 45-55 mmHg em RNs de alto risco são seguros é inconsistente, necessitando de mais estudos randomizados e ensaios clínicos que demonstrem benefícios sem apresentar maiores riscos.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. SARMENTO, George Jerre Vieira; MECÂNICA, PRINCÍPIOS E PRÁTICAS DE VENTILAÇÃO. Princípios e práticas de ventilação mecânica em pediatria e neonatologia. PRINCÍPIOS, v. 8, p. 12, 2011. Disponível em: Link. Acesso em: 28 de Abril de 2018.
2. SILVA, Geovany Antonio Alves et al. Displasia Broncopulmonar: Definição, Fisiopatologia e Tratamento: Revisão da Literatura. Inova Saúde, v. 6, n. 1, p. 93-106, 2017. Disponível em: Link. Acesso em: 02 de Maio de 2018.
3. DAVIDSON, Lauren M.; BERKELHAMER, Sara K. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. Journal of clinical medicine, v. 6, n. 1, p. 4, 2017. Disponível em: Link. Acesso em: 11 de Agosto de 2018.
4. Bendixen HH, Egbert LD, Hedley-Whyte J, Laver MB, Pontoppidan H. Respiratory care. Saint Louis: Mosby, p. 148, 1965. Disponível em: Link. Acesso em: 20 de Julho de 2018.
5. NORTHWAY JR, William H.; ROSAN, Robert C.; PORTER, David Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. New England Journal of Medicine, v. 276, n. 7, p. 357-368, 1967. Disponível em: Link. Acesso em: 28 de Agosto de 2018.
6. TEIXEIRA, Amarilis Batista. Associação de hipocapnia e hiperóxia precoces com displasia broncopulmonar em prematuros ventilados mecanicamente. Belo Horizonte, 2005. Disponível em: Link. Acesso em: 09 de Outubro de 2018.
7. KRAYBILL, Ernest N. et al. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. The Journal of pediatrics, v. 115, n. 1, p. 115-120, 1989. Disponível em: Link. Acesso em: 11 de Outubro de 2018.



8. SUGUIHARA, Cleide; LESSA, Andrea Cacho. Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas. *J Pediatr*, v. 81, n. 1, p. S69-78, 2005. Disponível em: Link. Acesso em: 28 de Abril de 2018.
9. GARLAND, Jeffery S. et al. Hypocarbica before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, v. 149, n. 6, p. 617-622, 1995. Disponível em: Link. Acesso em: 19 de Junho de 2018.
10. MARIANI, Gonzalo; CIFUENTES, Javier; CARLO, Waldemar A. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics*, v. 104, n. 5, p. 1082-1088, 1999. Disponível em: Link. Acesso em: 04 de Outubro de 2018.
11. CARLO, Waldemar A. et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *The Journal of pediatrics*, v. 141, n. 3, p. 370-375, 2002. Disponível em: Link. Acesso em: 10 de Outubro de 2018.
12. KREGENOW, David A. et al. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Critical care medicine*, v. 34, n. 1, p. 1-7, 2006. Disponível em: Link. Acesso em: 25 de Agosto de 2018.
13. Thome, UH e Ambalavanan, N. (2009). Hipercapnia permissiva para diminuir a lesão pulmonar em recém-nascidos pré-termo ventilados. *Seminários em Medicina Fetal e Neonatal*, 14 (1), 21-27. doi: 10.1016 / j.siny.2008.08.005. Disponível em: Link. Acesso em: 06 Outubro de 2018.
14. MA, Jianglin; YE, Hui. Effects of permissive hypercapnia on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in extremely low birth weight infants: a meta-analysis. *SpringerPlus*, v. 5, n. 1, p. 764, 2016. Disponível em: Link. Acesso em: 11 de Agosto de 2018.
15. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M., Fuchs H., Rohde O et al (2015) hipercapnia permissiva em recém-nascidos de extremo baixo peso (PHELBI): um estudo multicêntrico controlado randomizado. *Lancet Respir Med* 3 (7): 534–543. Disponível em: Link. Acesso em: 12 de Maio de 2018.
16. SUBRAMANIAN, Siva et al. Association of bronchopulmonary dysplasia and hypercarbia in ventilated infants with birth weights of 500–1,499 g. *Maternal and child health journal*, v. 15, n. 1, p. 17-26, 2011. Disponível em: Link. Acesso em: 10 de Agosto de 2018.
17. BROWN, Melissa K. et al. Incidence of Hypocapnia, Hypercapnia, and Acidosis and the Associated Risk of Adverse Events in Preterm Neonates. *Respiratory care*, p.





***Hipercapnia permissiva em neonatologia na prevenção da displasia broncopulmonar:  
revisão sistemática.***

*Dias et al.*

respcare. 05801, 2018. Disponível em: Link. Acesso em: 24 de Outubro de 2018.