



ARTIGO DE REVISÃO

Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents[☆]

Fabiola V. Adde^{a,*}, Alfonso E. Alvarez^b, Beatriz N. Barbisan^c e Bianca R. Guimarães^d

^a *Doutora em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil. Médica-assistente, Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, FMUSP, São Paulo, SP, Brasil. Departamento de Pneumologia, Sociedade de Pediatria de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

^b *Mestre. Doutorando em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil. Presidente, Departamento de Pediatria, Sociedade de Medicina e Cirurgia de Campinas (2012-2014), Campinas, SP, Brasil. Departamento de Pneumologia, Sociedade de Pediatria de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

^c *Mestre em Ciências, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil. Médica-assistente, Setor de Pneumologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil. Departamento de Pneumologia, Sociedade de Pediatria de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

^d *Mestre em Pediatria, FMUSP, São Paulo, SP, Brasil. Pneumologista Pediátrica. Departamento de Pneumologia, Sociedade de Pediatria de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

Recebido em 19 de junho de 2012; aceito em 8 de agosto de 2012

KEYWORDS

Home oxygen therapy;
Children;
Oxygen

Abstract

Objective: To advise pediatricians, neonatologists, pulmonologists, pediatric pulmonologists, and other professionals in the area on the main indications and characteristics of long-term home oxygen therapy in children and adolescents.

Data source: A literature search was carried out in the MEDLINE/PubMed database (1990 to 2011). Additionally, references from selected studies were included. As consistent scientific evidence does not exist for many aspects, some of the recommendations were based on clinical experience.

Data synthesis: Long-term home oxygen therapy has been a growing practice in pediatric patients and is indicated in bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis, bronchiolitis obliterans, interstitial lung diseases, and pulmonary hypertension, among others. The benefits are: decrease in hospitalizations, optimization of physical growth and neurological development, improvement of exercise tolerance and quality of sleep, and prevention of pulmonary hypertension/*cor pulmonale*. The levels of oxygen saturation indicative for oxygen therapy differ from those established for adults with chronic obstructive pulmonary disease, and vary according to age and disease. Pulse oximetry

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.003>

*Como citar este artigo: Adde FV, Alvarez AE, Barbisan BN, Guimarães BR. Recommendations for long-term home oxygen therapy in children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2013;89:6-17.

*Autor para correspondência.

E-mail: fabiola.adde@yahoo.com.br (F.V. Adde)

PALAVRAS-CHAVE

Oxigenoterapia domiciliar;
Crianças;
Oxigênio

is used to evaluate oxygen saturation; arterial blood gas is unnecessary. There are three available sources of oxygen: gas cylinders, liquid oxygen, and oxygen concentrators. The flows used are usually smaller, as are the number of hours/day needed when compared to the use in adults. Some diseases show improvement and oxygen therapy discontinuation is possible.

Conclusions: Long-term home oxygen therapy is increasingly common in pediatrics and has many indications. There are relevant particularities when compared to its use in adults, regarding indications, directions for use, and monitoring.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

Recomendações para oxigenoterapia domiciliar prolongada em crianças e adolescentes

Resumo

Objetivo: Orientar pediatras, neonatologistas, pneumologistas, pneumologistas pediátricos e outros profissionais envolvidos na área sobre as principais indicações e as particularidades da oxigenoterapia domiciliar prolongada em crianças e adolescentes.

Fontes dos dados: Pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE/PubMed (1990 a 2011). Adicionalmente, referências de estudos selecionados foram incluídas. Como para muitos dos aspectos não existem evidências científicas consistentes, algumas recomendações citadas foram feitas com base em experiência clínica.

Síntese dos dados: Oxigenoterapia domiciliar prolongada tem sido uma prática crescente nos pacientes pediátricos e se encontra indicada em casos de displasia broncopulmonar, fibrose cística, bronquiolite obliterante, pneumopatias intersticiais, hipertensão pulmonar, etc. Ressaltam-se como benefícios: redução de internações, otimização do crescimento físico e do desenvolvimento neurológico, melhora da tolerância ao exercício e da qualidade do sono e prevenção da hipertensão pulmonar/. Os níveis de saturação de oxigênio indicativos para a oxigenoterapia diferem dos estabelecidos para adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica e variam de acordo com a doença e faixa etária. Para a avaliação da saturação de oxigênio, utiliza-se a oximetria de pulso, sendo a gasometria arterial dispensável. Há três fontes de oxigênio disponíveis: cilindros gasosos, oxigênio líquido e concentradores de oxigênio. Os fluxos utilizados costumam ser menores, assim como o número de horas/dia necessários, quando comparados ao uso em adultos. Em algumas doenças há melhora, e a suspensão do oxigênio é possível.

Conclusões: Oxigenoterapia domiciliar prolongada é uma terapêutica cada vez mais comum em pediatria e suas indicações são numerosas. Há particularidades relevantes quando comparada aos adultos em relação às indicações, modo de uso e monitorização.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Introdução

A oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP) é uma prática cada vez mais frequente, e muitos pacientes têm obtido vantagens com a sua utilização. Ela proporciona diversos benefícios clínicos e fisiológicos, além de maior conforto para os pacientes e redução significativa de custos quando comparado à permanência desses pacientes em ambiente hospitalar.

Nos Estados Unidos, atualmente, um milhão de pacientes recebem oxigenoterapia domiciliar, equivalendo a 241 pacientes para cada 100.000 habitantes, e seu custo anual ultrapassa dois bilhões de dólares.¹

O número de crianças que necessita ODP está aumentando progressivamente no mundo todo, inclusive em nosso meio.²⁻⁴ Para ilustrar como essa forma de tratamento está sendo incorporada à prática pediátrica, podemos citar

a displasia broncopulmonar (DBP) e a fibrose cística. Os grandes avanços que ocorreram em neonatologia permitiram aumentar a sobrevivência de pacientes muito prematuros e, apesar das novas abordagens neonatais, a DBP ainda mantém importância significativa, sendo que muitos desses pacientes têm alta hospitalar em uso de oxigênio. No caso da fibrose cística, a evolução no tratamento da doença pulmonar associada à melhora nutricional aumentou a sobrevivência desses pacientes, sendo que alguns necessitam ODP nas fases avançadas da doença ou enquanto esperam por transplante pulmonar.

A utilização de ODP na faixa etária pediátrica apresenta diversas peculiaridades e diferenças importantes em relação à utilização em adultos. Estas diretrizes têm como objetivo padronizar o uso da ODP em pediatria nas diversas situações clínicas que cursam com hipoxemia crônica em pacientes que não necessitam de ventilação assistida.

Como para muitos aspectos não existem evidências científicas consistentes, algumas das recomendações foram baseadas em experiência clínica.

Efeitos da hipoxemia crônica

Os principais efeitos da hipoxemia crônica ocorrem no sistema cardiovascular. Este responde com vasoconstrição pulmonar em áreas localizadas não ventiladas, com o propósito de manter a relação ventilação/perfusão. Este mecanismo, porém, terá efeito deletério quando de hipóxia alveolar difusa, pois ocorrerá uma vasoconstrição pulmonar generalizada, levando à hipertensão pulmonar. Esta sobrecarga ao ventrículo direito resultará em cor pulmonale, com diminuição da contratilidade miocárdica e do débito cardíaco e consequente insuficiência cardíaca direita. Nesta situação, pode ocorrer policitemia, o que leva à piora da hipertensão pulmonar.

A hipoxemia crônica leva, também, a comprometimento sistêmico, como déficit de ganho pômbero-estatural e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, além de piora na qualidade do sono.

Efeitos da oxigenoterapia

Dois estudos clássicos em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), no início da década de 1980, formaram as bases científicas para a ODP. O “Nocturnal Oxygen Therapy Trial”, estudo americano realizado em 1980, comparou um grupo que recebeu oxigênio (O₂) durante 24 horas/dia com outro que recebeu O₂ 12 horas à noite: no primeiro, a taxa de mortalidade foi 11,9%/ano e, no segundo, 20,6%/ano.⁵ No ano seguinte, um estudo britânico comparou um grupo que recebeu O₂ 15 horas/dia com um grupo-controle que não recebeu O₂: no primeiro a taxa de mortalidade foi 12%/ano e, no primeiro controle, 29%/ano.⁶ Desde então, a ODP passou a ser aceita e recomendada pela comunidade científica para doenças que apresentam hipoxemia crônica.

Os efeitos benéficos, fisiológicos e clínicos da ODP foram comprovados em diversos outros estudos.⁷⁻⁹

Efeitos fisiológicos

- ↑ da PaO₂, melhorando o transporte e o coeficiente de liberação de O₂ para os tecidos
- Normalização do hematócrito
- ↓ da pressão na artéria pulmonar, prevenindo a progressão da hipertensão pulmonar
- Melhora do desempenho do ventrículo direito
- Prevenção do ou de sua progressão

Efeitos clínicos

- Melhora da função cognitiva
- Melhora da eficiência do sono
- Aumento da tolerância ao exercício
- Redução do número de internações
- Melhora da qualidade de vida
- Aumento da sobrevida

Ressalte-se também que a ODP é preferível à manutenção da criança no hospital pelo menor risco infeccioso, impacto psicológico de uma internação prolongada, melhora da qualidade de vida e diminuição do custo do tratamento.¹⁰⁻¹⁴

Particularidades da oxigenoterapia domiciliar prolongada em crianças

As crianças apresentam particularidades muito relevantes em relação à indicação, manutenção e suspensão da oxigenoterapia. Assim sendo, as recomendações usadas em adultos não se aplicam às crianças. As principais diferenças da ODP em crianças com relação aos adultos são:¹⁰⁻¹⁴

- Devem ser considerados o crescimento físico e o desenvolvimento neurológico.
- A evolução de algumas doenças que cursam com hipoxemia na infância é geralmente boa; muitas crianças necessitam ODP apenas por um período limitado de tempo.
- A maioria das condições clínicas em crianças é peculiar desta faixa etária, embora crianças mais velhas e adolescentes possam apresentar indicações semelhantes às dos adultos.
- A indicação e a monitorização do uso do oxigênio são realizadas pela oximetria de pulso, e não pela gasometria arterial.
- São necessários equipamentos específicos para permitir fluxos baixos de oxigênio.
- Muitas crianças requerem oxigenoterapia apenas durante a noite, sendo necessárias menos horas do que as 15 recomendadas na ODP dos adultos.
- Todas as crianças requerem supervisão de um adulto.
- A oxigenoterapia deve ser fornecida na escola para as crianças em idade escolar.

Fontes de oxigênio

Existem três fontes possíveis para o fornecimento de oxigênio domiciliar: os cilindros, os concentradores e o oxigênio na forma líquida (Figura 1), cada um apresentando vantagens e desvantagens.^{15,16}

Cilindros de gás sob pressão

O cilindro armazena o gás sob pressão, e, dessa forma, fornece O₂ a 100%. Apresenta como grande limitação a necessidade de ser trocado frequentemente, pois o maior cilindro disponível fornece O₂ contínuo, com um fluxo de 2 L/min, por apenas 75,5 horas. Cilindros portáteis podem fornecer O₂ contínuo, com um fluxo de 2 L/min, por 5 horas.

Oxigênio líquido

O O₂ líquido é acondicionado em dispositivos apropriados (tanques criogênicos) e mantido a uma temperatura de -196 °C. Cada litro de O₂ líquido produz 863 litros de O₂ na



Figura 1 Fontes de oxigênio (cilindro gasoso, concentrador de oxigênio e oxigênio líquido).

forma gasosa, sendo então fornecido a 100%. Os tanques têm capacidade de armazenar de 25 a 40 litros de O_2 líquido. Dessa forma, um tanque com capacidade de 40 litros fornecerá 33.600 litros de O_2 gasoso, que, se fornecido de forma contínua a um fluxo de 2 L/min, terá uma duração de 11 dias. São disponíveis recipientes portáteis com autonomia de até 8 horas, sendo a melhor opção para permitir a deambulação.

Existem, atualmente, dispositivos eletrônicos que liberam o gás apenas durante a inspiração, diminuindo de forma substancial as perdas que ocorrem com o fluxo contínuo e, conseqüentemente, a necessidade de recargas. Porém, não são recomendados para crianças pequenas devido à falta de acionamento do sistema pela respiração espontânea das mesmas.¹⁷

A principal desvantagem do oxigênio líquido é o alto custo.

Concentradores

Os concentradores filtram o ar ambiente, removendo o nitrogênio e aumentando então a concentração de O_2 . A porcentagem de O_2 fornecida dependerá do fluxo utilizado, como descrito na Tabela 1.

Possui a vantagem de ser a fonte mais fácil de manusear, a que ocupa menos espaço e por dispensar recargas. Recentemente, foram desenvolvidos modelos portáteis de concentradores que visam facilitar a deambulação dos pacientes.

Sua principal desvantagem é a necessitar de energia elétrica, o que constitui um custo adicional ao tratamento. Ainda assim, este pode ser até 55% menor do que com a utilização de cilindros.⁴

A Tabela 2 resume as vantagens e desvantagens de cada uma das fontes de O_2 .

Considerações gerais sobre os equipamentos

Para crianças, a preferência é pela utilização de concentradores, mantendo-se um cilindro de grande volume para

Tabela 1 Porcentagem de oxigênio liberada pelo concentrador.

| Fluxo utilizado | Porcentagem de oxigênio |
|-----------------|-------------------------|
| ≤ 2 L/min | ≥ 95% |
| 3 a 5 L/min | ≥ 90% |
| > 5 L/min | < 90% |

o caso de falta de energia. Os concentradores fornecem fluxo de 1 a 4 L/min, mas já existem concentradores com níveis mais baixos, que fornecem fluxos de 0,1 a 1 L/min. Existem atualmente concentradores que possuem bateria para funcionamento em caso de falta de energia.

Quando o fluxo necessário for inferior a 0,3 L/min e a duração estimada da ODP for inferior a três meses, os cilindros são a melhor opção. Cabe lembrar que com o oxigênio líquido não são possíveis fluxos menores que 0,25 L/min.

Nos pacientes em uso de oxigênio 24 h/dia, é necessário sempre dispor de uma forma portátil de fornecimento de oxigênio (cilindros pequenos, oxigênio líquido ou concentradores portáteis).

Vale a pena ressaltar que a ODP no Brasil tem sido regulamentada de forma diferente por diversas secretarias estaduais e/ou municipais de saúde, as quais devem prover este serviço aos pacientes que apresentem indicação de uso.

Formas de administração do oxigênio

O oxigênio deve ser fornecido preferencialmente por cânula nasal, podendo-se, excepcionalmente, considerar o uso da máscara facial. As cânulas nasais devem ser trocadas a cada um a dois meses, e as máscaras a cada 6 a 12 meses. Em crianças com traqueostomia, o oxigênio deve ser administrado por máscara apropriada.¹³

A umidificação deve ser considerada quando o oxigênio for fornecido em fluxos maiores que 1 L/min e é sempre indicada para pacientes com fibrose cística.¹³

Tabela 2 Fontes de oxigênio.

| Tipo | Vantagens | Desvantagens |
|------------------------------|--|--|
| Cilindros de gás sob pressão | Disponível em qualquer local Não necessita energia elétrica | Alto custo Pesados e grandes Risco de sofrer quedas e provocar acidentes Necessita recargas frequentes Dificulta a deambulação |
| Oxigênio líquido | Permite deambulação Não necessita energia elétrica | Alto custo Risco de queimaduras durante a recarga Necessita recargas Disponível apenas em grandes cidades |
| Concentradores | Disponível em qualquer local Volume de gás ilimitado Baixo custo Manuseio fácil Não ocupa muito espaço | Necessita energia elétrica Não fornece oxigênio a 100% |

Princípios da oximetria de pulso

Em crianças não se utiliza a gasometria arterial como parâmetro para a indicação da ODP, e sim a oximetria de pulso. É importante conhecer os princípios básicos deste método, assim como os níveis de saturação de pulso de O_2 (SpO_2) considerados normais em crianças.

A oximetria de pulso utiliza o princípio da espectrofotometria, segundo o qual cada substância absorve a luz de forma específica. Os oxímetros de pulso mais comumente utilizados emitem luz vermelha (660 nm) e infravermelha (940 nm) em um dos lados do sensor e captam no outro lado a fração não absorvida da luz emitida para cada comprimento de onda. Somente é analisada a luz referente à massa pulsátil, ou seja, sangue arterial. A oxi-hemoglobina absorve preferencialmente a luz infravermelha, e a hemoglobina reduzida à luz vermelha. A partir dessa diferença, e comparando com valores de referência da população, o aparelho calcula a SpO_2 .^{18,19}

Hemoglobinas disfuncionais, como a carboxi-hemoglobina e a meta-hemoglobina, podem falsear os resultados, uma vez que absorvem a luz em comprimentos de onda que se sobrepõem aos absorvidos pela oxi-hemoglobina e pela hemoglobina reduzida. Nos últimos anos foi desenvolvido o co-oxímetro de pulso (oximetria fracional), que emite um maior número de comprimentos de onda e tem a vantagem de diferenciar essas hemoglobinas. A SpO_2 medida pelo co-oxímetro normalmente apresenta uma diferença em torno de 2% a menos, quando comparada à oximetria tradicional. Em situações em que haja aumento das dis-hemoglobinas, o co-oxímetro é o método não invasivo de escolha para uma avaliação mais precisa.²⁰ A hemoglobina fetal não interfere nas medidas de saturação realizadas com o oxímetro de pulso, tornando esta avaliação confiável nos neonatos.¹⁸

Em relação à acurácia dos oxímetros de pulso, para níveis de saturação acima de 70%, a SpO_2 difere em menos de 3% da SaO_2 (saturação arterial de O_2).

Fatores que podem alterar a SpO_2 :¹⁹

- SaO_2 menor que 70%.
- Luz ambiente: luz solar intensa ou fluorescente pode diminuir os valores.
- Artefato de movimento.
- Má posição do sensor: pode aumentar ou diminuir os valores.
- Pigmentos: pele muito escura ou esmaltes de cor escura podem subestimar os valores da saturação; altos níveis de bilirrubina (maiores que 20 mg/dL) podem superestimar a SpO_2 .
- Corantes intravasculares, como o azul de metileno.
- Hipoperfusão: choque, hipovolemia e hipotermia.
- Vasoconstrição periférica desencadeada pelo frio.
- Congestão venosa: pode originar pulsos venosos, que irão confundir o aparelho. A pressão venosa pode aumentar com o uso de manguitos, torniquetes, etc.
- Anemia: casos extremos podem falsear os resultados.
- Edema: devido à dispersão da luz no tecido edemaciado.

O local mais utilizado para aferição da oximetria é a ponta do dedo da mão. Em crianças, pode ser utilizado o dedo do pé, ou mesmo o pé em lactentes pequenos. Há vários tipos e tamanhos de sensores e é importante que o mesmo se adapte ao local em que será utilizado. A onda pletismográfica do pulso constitui um recurso importante para avaliação da adequada adaptação do sensor.^{18,19}

Valores normais de oximetria de pulso

Crianças saudáveis menores de um ano

Três estudos longitudinais investigaram a SpO_2 em crianças menores de 12 meses. O estudo de Hunt et al.²¹ encontrou mediana da SpO_2 de 98% durante o sono, considerando apenas os períodos com respiração regular. A SpO_2 não variou com a idade (duas a 25 semanas de vida). A mediana do número de dessaturações foi quatro (um a 71), tendo sido estas associadas à respiração periódica (ou apneias), e que diminuíram com a idade. Estudo mais recente, do

mesmo grupo, não encontrou diferença na SpO_2 de base entre recém-nascidos prematuros e de termo. Os episódios de dessaturação foram mais frequentes nos recém-nascidos prematuros até 43 semanas de idade pós-concepção, quando os valores se igualaram aos dos recém-nascidos de termo.²² Já o estudo de Masters et al.²³ identificou leve aumento da saturação de base e diminuição do tempo e número de dessaturações até os seis meses de vida.

Estudos transversais, realizados durante o sono nos dois primeiros meses de vida e restritos a períodos de respiração regular, encontraram SpO_2 média de 97,6 a 100%, mesmo quando incluíam recém-nascidos prematuros (sem doença pulmonar).²⁴⁻²⁷ A média da porcentagem do tempo com saturação menor que 90% em lactentes saudáveis variou de 0 a 2%,^{21,23,28} e em prematuros foi de 2,5%.²⁹

Podemos concluir, a partir dos diversos estudos, que a SpO_2 média de base em lactentes saudáveis, durante o primeiro ano de vida, se situa em torno de 97 a 98%.¹³ Observa-se, porém, que um pequeno percentual de crianças normais pode apresentar valores de SpO_2 mais baixos, principalmente se forem incluídos os períodos de respiração irregular e periódica, frequentes em lactentes jovens.

Crianças saudáveis maiores de um ano

Um estudo em crianças entre dois e 18 anos encontrou a mediana da SpO_2 de base de 99,5% (percentil 5: 96,6%). Os episódios de dessaturação apresentaram frequência de 0,6/hora.³⁰ Em crianças da escola primária, outro estudo mostrou mediana da SpO_2 de 97,9% (95 a 100). A mediana do número de dessaturações maiores que 4% foi de 0,8/hora.³¹ A partir desses estudos, conclui-se que a mediana da SpO_2 de base em crianças saudáveis maiores de um ano se situa em torno de 98% (percentil 5 de 96 a 97%).¹³

Principais indicações de oxigenoterapia domiciliar prolongada em crianças e adolescentes

Displasia broncopulmonar

O termo displasia broncopulmonar, ou doença pulmonar crônica do prematuro, não mais se refere a uma entidade clínica única definida clínica/anátomo e fisiopatologicamente. A doença, descrita originalmente por Northway, em 1967, como patologia pulmonar crônica grave que acometia recém-nascidos prematuros com síndrome da membrana hialina submetidos à ventilação mecânica prolongada e agressiva, praticamente não ocorre mais.³²

O conhecimento médico dos principais fatores determinantes deste quadro e o aprimoramento dos cuidados neonatais modificaram a evolução da doença.³³ Atualmente, temos a sobrevida de recém-nascidos prematuros cada vez mais extremos, com imaturidade pulmonar em graus maiores que também evoluem com doença pulmonar crônica.

Nesta “nova” DBP, observamos um menor grau de lesão de vias aéreas, porém com uma arquitetura alveolar alterada, dismorfismo da microvasculatura pulmonar e graus variáveis de comprometimento intersticial.³⁴ Assim, hoje em dia, na prática, DBP é o diagnóstico do recém-nascido

prematuro que, com 36 semanas ou mais de idade gestacional corrigida (IGC) e pelo menos 28 dias de idade pós natal, ainda apresenta dependência de oxigênio.^{35,36} Boa parte deles segue dependente de oxigênio por meses ou anos, fazendo com que a DBP seja a indicação mais frequente de ODP em crianças.¹⁰

Diversos aspectos devem ser considerados quando da suplementação de oxigênio em prematuros:

- Estima-se que um feto mantenha seu crescimento normal intrauterino com uma saturação arterial de 70%.¹⁷
- A SpO_2 normal de base para recém-nascidos saudáveis (termo e prematuros > 33 semanas de IGC) apresenta valores médios de 97 a 99%.^{14,27,37}
- A manutenção de hipoxemia moderada está relacionada ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar, aumento da resistência das vias aéreas, déficit de crescimento, maior risco de morte súbita e possíveis problemas de neurodesenvolvimento.^{13,14}
- Altas concentrações arteriais de oxigênio podem levar a lesões tissulares na retina, cérebro e pulmões em prematuros em estudos animais e humanos.^{13,17}
- Ainda não se determinou que parâmetros relacionados à utilização de O_2 são os mais significantes na gênese das doenças associadas ao seu uso em prematuros: grau de imaturidade, fração de O_2 no ar inspirado, concentração arterial de O_2 , instabilidade da SpO_2 ou tempo de uso.

Dois importantes estudos norteiam as referências relacionadas ao uso de oxigenoterapia prolongada em DBP:

- Um estudo conhecido como STOP-ROP (“Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity”) avaliou a evolução da retinopatia da prematuridade em 649 recém-nascidos (média de 35 semanas de idade pós-menstrual) que, por pelo menos duas semanas, foram monitoradas para manutenção de SpO_2 entre 89-94% ou entre 96-99%. Foi observado, aos três meses de IGC, que no grupo mantido com maiores SpO_2 ocorreu um maior número de eventos adversos de origem pulmonar, e um maior percentual de crianças persistia necessitando oxigênio e diuréticos.³⁸
- O estudo BOOST (“Benefit of Oxygen Saturation Targeting”) acompanhou 358 recém-nascidos prematuros que ainda necessitavam de oxigênio suplementar com 32 semanas de idade pós-menstrual. Foram divididos em dois grupos, conforme a SpO_2 -alvo a ser mantida (91-94% ou 95-98%), e avaliados com 12 meses de IGC. Não foram observadas diferenças no crescimento ou desenvolvimento neuropsicomotor entre os dois grupos, porém aquele com maior suplementação necessitou oxigênio por mais tempo, e um maior percentual de crianças permanecia em uso de O_2 com 36 semanas de IGC. Foi maior o número de óbitos de causa pulmonar no grupo com alta saturação-alvo (embora não estatisticamente significativo).³⁹

Desde então, têm se preconizado níveis de SpO_2 -alvo mais baixos no tratamento de DBP. Devemos, entretanto, ressaltar que a maior incidência de agravos pulmonares do grupo de altas saturações-alvo, observada no estudo STOP-ROP, pode estar associada a um efeito tóxico direto do oxigênio,

já que uma maior fração de O_2 no ar inspirado foi utilizada em alguns desses pacientes. Em situações de ODP, isso pode ser controlado com a limitação do fluxo de O_2 dispensado via cânula nasal. Ressalte-se, também, que a população avaliada no estudo BOOST é muito mais nova do que as crianças com DBP elegíveis para ODP³⁷. Precisamos de novos estudos para a confirmação destes dados, bem como avaliações dos efeitos em longo prazo, quer da hipoxemia leve quanto da sustentação artificial prolongada de níveis normais de SpO_2 .

Indica-se ODP para o paciente com DBP clinicamente estável, que mantenha dependência de O_2 (saturação em ar ambiente $\leq 92\%$) e não apresente hiper carbia. Não há consenso sobre qual deva ser a saturação almejada na ODP em DBP. Recomenda-se manter a $SpO_2 \geq 93\%$ sem oscilações frequentes (durante o sono ou mamadas), devendo-se evitar altos fluxos de O_2 e a hiper oxia ($SpO_2 \geq 99\%$). Uma exceção são as crianças já com hipertensão pulmonar associada, quando se deve manter saturação acima de 95%.

Além dos benefícios fisiológicos e clínicos da ODP já citados, ressalta-se em DBP: redução da resistência das vias aéreas, das dessaturações intermitentes e do risco de morte súbita, e possibilitar um melhor crescimento físico e desenvolvimento neurológico.^{8,10,13,14,40-43}

O prognóstico a longo prazo desses pacientes costuma ser bom, e o tempo de uso da suplementação de oxigênio deve ser avaliado individualmente, variando de poucos dias a meses ou anos.^{14,44,45} Deve-se sempre reavaliar comorbidades (desnutrição, cardiopatia, hipertensão pulmonar, infecção), caso a necessidade de oxigênio aumente ou se prolongue demasiadamente.

Fibrose cística

Não há evidências suficientes para orientar o momento ideal da indicação da ODP nos pacientes com fibrose cística (FC), uma vez que seus benefícios ainda não estão bem estabelecidos. Alguns estudos mostram melhora na frequência e desempenho na escola, no trabalho e na duração do exercício, porém sem mudanças nas internações, evolução da doença e mortalidade. Estima-se que cerca de 1 a 2% das crianças com FC recebam ODP.^{10,13,46-49}

Episódios de hipóxia nos pacientes com FC podem ocorrer durante o sono, exercícios, viagens aéreas e nas exacerbações infecciosas e não são limitadas aos pacientes graves. A hipóxia durante o sono e exercícios pode ocorrer em pacientes estáveis e que não apresentam episódios da mesma durante o dia.^{50,51} Os efeitos deletérios da hipóxia no paciente com FC são inúmeros: hipertensão pulmonar, piora da inflamação e infecção pulmonar, redução da capacidade de exercício e da força muscular, piora da qualidade do sono e de vida.

Como os critérios de indicação de ODP em FC não estão bem estabelecidos, sugerimos, principalmente nos pacientes com FC de maior idade, os mesmos critérios de indicação de oxigenoterapia utilizados na DPOC, isto é: $PaO_2 \leq 55$ mmHg, ou $SpO_2 \leq 88\%$, ou PaO_2 entre 56-59 mmHg, ou $SpO_2 = 89\%$ associado a sinais sugestivos de *cor pulmonale* ou presença de insuficiência cardíaca congestiva ou policitemia ($HT > 56\%$).¹⁶ Já nos lactentes e pré-escolares, sugerimos suplementação

de oxigênio seguindo-se os critérios utilizados em DBP, isto é, quando a SpO_2 estiver abaixo de 93%. Esta suplementação de oxigênio mais precoce visa principalmente otimizar o desenvolvimento pândero-estatural e evitar hipertensão pulmonar. A SpO_2 almejada com a oxigenoterapia nos pacientes mais velhos e de maior gravidade deve ser igual ou pouco acima de 90%, evitando-se aumentos excessivos da saturação pelo risco de hiper capnia.^{10,13,49}

Em relação à presença de hipóxia durante o sono em FC, alguns autores mostraram que quando a SpO_2 em repouso encontra-se abaixo de 93-94%, há grande chance de ocorrer dessaturações durante o sono.⁵² Outro estudo no nosso meio, avaliando 40 pacientes com FC com e sem acometimento pulmonar significativo, mostrou que o VEF_1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) abaixo de 64% é um bom preditor de dessaturações durante o sono, com boa sensibilidade e especificidade.⁵¹ Estes dados sugerem que quando o VEF_1 se encontra ao redor de 60% e/ou os níveis de SpO_2 em vigília se situam abaixo de 94%, pode estar ocorrendo hipóxia noturna. Nesta situação, quando possível, deve-se fazer uma oximetria durante o sono ou até mesmo uma polissonografia, para documentar a presença e o grau de hipoxemia noturna e a partir daí, titular o uso de oxigênio à noite se confirmada a sua indicação. A oxigenoterapia durante o sono parece facilitar o início do sono, mas não há indícios de melhora na qualidade mesmo.⁴⁹

Durante o exercício considera-se como dessaturação a queda de 4% ou mais na SpO_2 basal e, nesta situação, a suplementação de oxigênio durante o exercício e/ou a reabilitação pulmonar deve ser considerada, podendo levar à melhora na duração do exercício e no seu desempenho.⁵³

Há ainda muita controvérsia quanto ao real benefício da oxigenoterapia na morbimortalidade do paciente com FC, muitas vezes tendo apenas um efeito paliativo. Portanto, o momento da indicação da ODP deve ser muito bem avaliado pelo impacto psicológico desta prescrição, pois sinaliza ao paciente a piora da doença. Deve então ser reservada principalmente aos pacientes que, além de preencherem os critérios laboratoriais de indicação, apresentem alívio dos sintomas com seu uso.

Bronquiectasias não fibrose cística

A indicação de ODP para pacientes portadores de bronquiectasias de outras etiologias segue os mesmos critérios da FC.^{13,14}

Bronquiolite obliterante

A bronquiolite obliterante, geralmente secundária a infecções virais, é uma causa de doença pulmonar crônica obstrutiva grave no lactente. Cursa frequentemente com hipoxemia e com necessidade de ODP por períodos de tempo variáveis. Não há níveis de saturação de oxigênio estabelecidos para o início da ODP nestes pacientes. Sugerimos utilizar os mesmos critérios adotados para crianças com

DBP ($\text{SpO}_2 < 93\%$), uma vez que acomete predominantemente lactentes.^{13,54,55}

Pneumopatias intersticiais

As pneumopatias intersticiais representam um grupo de raras e variadas doenças pulmonares na criança, onde a troca gasosa se encontra frequentemente comprometida com presença de hipoxemia. Portanto, muitos destes pacientes necessitam de ODP por períodos variáveis, associada à terapia medicamentosa.^{13,56-58}

Hipertensão pulmonar idiopática

Nos últimos anos, com o advento de diversos novos agentes vasodilatadores pulmonares específicos, o manejo da hipertensão pulmonar idiopática (HPI) se modificou e houve melhora na sobrevida destes pacientes.^{59,60} Não existem dados que confirmem o benefício da oxigenoterapia contínua em pacientes com HPI.⁵⁹⁻⁶¹ Entretanto, alguns pacientes que apresentam saturação de oxigênio normal em repouso podem ter dessaturações durante o sono decorrentes de hipoventilação e também por queda dos volumes pulmonares, com aumento na fração de *shunt* e, nesta situação, a oxigenoterapia noturna pode ajudar a prevenir dessaturações através da vasodilatação pulmonar. Outras situações em que podem ocorrer dessaturações são durante exercícios e episódios de infecção das vias aéreas superiores, podendo também ser necessário o uso de oxigênio. Frente às presentes considerações, a disponibilidade do oxigênio em casa deve ser avaliada individualmente nestes pacientes, e a ODP deve ser considerada quando houver evidências de alívio dos sintomas ou reversão das dessaturações durante o exercício e/ou sono.^{13,14}

Hipertensão pulmonar secundária a pneumopatias

Hipertensão pulmonar secundária a doenças pulmonares resulta de hipóxia alveolar crônica e piora consideravelmente o prognóstico da doença de base. A hipóxia crônica leva a vasoconstrição pulmonar e disfunção endotelial. Além disso, a circulação pulmonar é mais reativa à hipóxia em crianças do que em adultos.⁶² Nesses casos, o oxigênio é o mais potente vasodilatador pulmonar e a ODP pode desacelerar a evolução e até reverter as alterações no leito vascular pulmonar induzidas pela hipóxia, podendo contribuir para a melhora na sobrevida.^{13,63}

Doenças cardíacas congênicas

A oxigenoterapia domiciliar não tem indicação nas doenças cardíacas cianóticas. A cianose é consequência da diminuição do fluxo pulmonar ou de fluxo não efetivo, como quando há circulação paralela ou por mistura de sangue arterial e venoso. Por isso o oxigênio tem pouco efeito em elevar a SaO_2 e somente a policitemia pode ser diminuída.¹³

Hipertensão pulmonar secundária à doença cardíaca congênita

A HP secundária à doença cardíaca congênita (síndrome de Eisenmenger) é refratária ao oxigênio e há controvérsias se o seu uso pode melhorar a sobrevida destes pacientes.^{64,65} Nos estágios finais da HP, o oxigênio pode proporcionar alívio sintomático em crianças com insuficiência cardíaca congestiva direita grave e hipoxemia de repouso.¹³ Crianças com doença cardíaca congênita, à espera de cirurgia (sem síndrome de Eisenmenger) e com aumento da pressão da artéria pulmonar responsiva ao oxigênio, podem se beneficiar de oxigenoterapia domiciliar, assim como crianças em recuperação após a cirurgia.¹⁴

Shunt direito-esquerdo intrapulmonar

Shunt intrapulmonar, geralmente devido a malformações arteriovenosas, é uma causa de hipóxia. Como os níveis de oxigênio alveolar não são afetados, o impacto na vasculatura pulmonar é menor do que em outras doenças pulmonares. Entretanto, o impacto da baixa SaO_2 em outros sistemas é desconhecido. Em alguns casos, a ODP pode melhorar o desenvolvimento neurológico, a atividade diurna e outros sintomas, apesar da elevação discreta dos níveis de saturação.¹³

Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A primeira linha de tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) na criança consiste na remoção cirúrgica de amígdalas e adenoide.⁶⁶ Nos casos de SAOS residual pós-operatória, na impossibilidade cirúrgica ou quando outros fatores forem os responsáveis pelo quadro, está indicada a pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) ou a ventilação não invasiva (VNI).⁶⁷ A indicação da ODP se restringe aos casos graves, geralmente associados à hipoventilação, em que, apesar do uso de VNI, o paciente persiste com hipoxemia. Outra indicação para o uso de ODP ocorre em casos extremos, quando nenhuma das opções acima pode ser utilizada. O oxigênio pode, então, minimizar a dessaturação da oxi-hemoglobina, mas não irá afetar significativamente a frequência ou duração dos eventos obstrutivos. Deve-se, nestes casos, monitorar os níveis de CO_2 .^{68,69}

Hipoventilação crônica

A hipoventilação crônica pode ter origem central ou periférica, por alteração da estrutura da caixa torácica ou fraqueza dos músculos respiratórios (doenças neuromusculares).^{70,71} O tratamento de escolha é a VNI via máscara facial ou traqueostomia. A oxigenoterapia tem lugar nos quadros mais leves e não progressivos, na impossibilidade do uso da VNI e nos casos em que, apesar da VNI, o paciente persiste com hipoxemia pela ocorrência de ventilação inadequada ou pela presença de doença pulmonar associada. Quando a ODP for utilizada isoladamente, os níveis de CO_2 devem ser monitorados.¹³

Encefalopatias crônicas

Não é incomum crianças portadoras de encefalopatias crônicas evoluírem com hipoxemia crônica e necessidade de ODP. Isto geralmente decorre de múltiplos fatores: pneumonias recorrentes geralmente relacionadas a processos aspirativos secundários a refluxo gastroesofágico e/ou disfagia, tosse ineficaz e restrição pulmonar devido à escoliose ou outra deformidade torácica.¹³

Anemia falciforme

Prevenir episódios de acidente vascular cerebral, crises dolorosas recorrentes e hipertensão pulmonar secundária são os principais objetivos da ODP nos pacientes com anemia falciforme (AF).

Ao avaliar os níveis de SaO_2 como critério para indicação de ODP, deve-se considerar que a medida da mesma está sujeita a vários fatores de erro. Se o aparelho de gasometria calcular a SaO_2 a partir da medida da PaO_2 usando uma curva padrão de dissociação da hemoglobina A, a SaO_2 pode ser superestimada, já que na AF pode haver desvio da curva para a direita.^{72,73} Se o aparelho medir a SaO_2 diretamente através de co-oximetria, não haverá discrepância. A oximetria de pulso também está sujeita a erro tanto para mais quanto para menos. Na oximetria com dois comprimentos de onda, pode haver erro para mais devido à maior porcentagem de carboxi-hemoglobina e de meta-hemoglobina nestes pacientes.^{74,75} Por outro lado, a SpO_2 pode ser subestimada devido à geometria da célula vermelha, que pode dispersar a luz de forma diferente, devido à própria anemia, à cor escura da pele e à perfusão inadequada das extremidades.⁷⁶

Os fatores de risco sugeridos para a crise aguda dolorosa incluem o tipo da célula falciforme, a gravidade da anemia, a concentração de hemoglobina fetal e a hipoxemia. Vários autores defendem que a hipoxemia não é o fator mais importante, ressaltando o nível de concentração de hemoglobina S, que favorece a desoxigenação e a polimerização mesmo com níveis adequados de PaO_2 .^{72,77} Outros estudos, entretanto, demonstraram que a saturação média noturna baixa esteve associada com risco aumentado de episódios dolorosos e acidente vascular cerebral.^{78,79}

Diante de todos esses dados, sugerimos que a SpO_2 seja verificada em vigília e durante o sono, e que, quando menor que 93%, seja aferida a PaO_2 através de sangue arterial. Se a PaO_2 for inferior a 70 mmHg, a ODP pode ser considerada. Outros dados clínicos, como o nível de hemoglobina, a porcentagem de hemoglobina S e de hemoglobina fetal, a frequência de crises vaso-oclusivas e a avaliação do comprometimento neurológico e pulmonar devem ser avaliados simultaneamente.

Cuidados paliativos

Em adultos com câncer terminal, é controverso se a oxigenoterapia alivia a sensação de dispneia. Em crianças não há dados sobre o manejo da dispneia terminal, mas em alguns casos pode haver benefício com a oxigenoterapia, uma vez

que a hipóxia crônica pode causar irritabilidade, cefaleia e agitação. Quando indicada, deve-se dar preferência ao uso de cânula nasal para não se cobrir toda a face da criança com uma máscara. O manejo destes casos deve ser individualizado e se, em conjunto com o paciente e familiares, for observado um alívio dos sintomas, a ODP deve ser utilizada.^{13,14}

Oxigenoterapia domiciliar prolongada versus ventilação não invasiva

É importante distinguir nos pacientes com hipoxemia crônica aqueles em que a VNI é o tratamento mais indicado. As doenças que levam à hipoventilação alveolar, como distúrbios do sistema nervoso central, doenças neuromusculares, doenças da caixa torácica e síndrome da obesidade-hipoventilação, têm indicação de VNI com dois níveis de pressão.⁷⁰ O CPAP tem como principal indicação a SAOS, embora seu uso em FC tenha resultado em melhora da SpO_2 durante o sono.⁸⁰ Nas doenças do parênquima pulmonar, como FC e bronquiolite obliterante, a VNI tem sido utilizada esporadicamente nos estágios avançados, nas exacerbações e quando a ODP leva à hipercapnia.^{80,81}

Pré-requisitos para a indicação de oxigenoterapia domiciliar prolongada

Antes de indicar a ODP, alguns pontos devem ser considerados, particularmente nos casos de DBP:^{10,13}

- A necessidade de oxigênio deve estar estável e a saturação deve ficar em 93% ou mais, sem a ocorrência frequente de episódios de dessaturação. A saturação não deve ficar abaixo de 90% por mais de 5% do tempo.
- Os bebês devem ser capazes de suportar pequenos períodos em ar ambiente, sem correr o risco de uma deterioração rápida em caso de desconexão da cânula nasal.
- Não deve haver nenhuma outra condição clínica que prejudique a ODP e a criança deve estar estável e apresentando crescimento satisfatório. Não devem ter ocorrido episódios de apneia por um período de duas semanas.
- Recomenda-se a realização de um ecocardiograma para avaliar a presença ou não de HP.
- A imunização deve estar em dia.
- Os pais/cuidadores devem desejar e estar seguros em levar a criança para casa em uso de oxigênio, devem ser treinados em relação à ODP e devem ser capazes de identificar problemas em relação à administração do oxigênio.
- As condições no domicílio devem ser satisfatórias e avaliadas antes da alta.

Orientações gerais para a oxigenoterapia domiciliar prolongada em crianças

- Não fumar dentro do domicílio e alertar em relação ao perigo do oxigênio em contato com fogo, como velas, chama de fogão, cigarro, etc.

- As crianças maiores devem ser orientadas sobre como utilizar seu equipamento de oxigenoterapia.
- Orientar os pais com relação ao transporte de oxigênio em viagens. Quando esta for aérea, a companhia deve ser informada com antecedência.
- Os pais devem saber com quem se comunicar ou para onde se dirigir em emergências e devem saber identificar cilindros vazios, cânulas deslocadas e válvulas bloqueadas.

Prescrição da oxigenoterapia domiciliar prolongada

A titulação do fluxo de oxigênio deve ser feita em momento de estabilidade clínica e em repouso. Sempre que possível, também deve ser realizada durante a alimentação nos lactentes, durante os exercícios nas crianças maiores e durante o sono quando houver suspeita de dessaturações noturnas.

Deve-se medir e registrar a SpO₂ em ar ambiente no mínimo por seis horas nas crianças que se encontram internadas. Nos pacientes ambulatoriais, recomendamos o mínimo de 15 minutos de aferição. Inicia-se, então, a titulação com baixos fluxos de oxigênio (0,1 a 1 L/min) e após, se necessário, vai-se aumentando o fluxo de meio em meio litro até atingir a saturação desejada, que será o fluxo recomendado para o uso domiciliar. O fluxo máximo tolerado, através de cânula nasal, geralmente é de 4 a 5 L/min. É comum os lactentes com DBP necessitarem de fluxos de O₂ muito baixos (< 0,5 L/min). Em adultos com DPOC, recomenda-se à noite o acréscimo empírico de 1 L/min ao fluxo de O₂ basal quando não for possível realizar oximetria durante o sono.¹⁶ Pode-se adotar essa recomendação nas crianças maiores e adolescentes.

A prescrição da ODP deve ser feita por pneumologista geral ou pediátrico e na mesma deve constar a fonte de oxigênio recomendada, a forma de administração (cânula nasal, máscara facial ou para traqueostomia), o fluxo de O₂ e o período de uso (diurno e/ou noturno e/ou nos exercícios).

O seguimento dos pacientes em ODP deve ser feito da seguinte forma: o primeiro retorno deve ocorrer em aproximadamente um mês, e as avaliações subsequentes devem ser realizadas a cada dois meses nas crianças com DBP, e a cada quatro a seis meses nas outras situações clínicas. Nestas reavaliações, verifica-se como está o uso do oxigênio domiciliar e reavalia-se a SpO₂ em ar ambiente e com oxigênio, mantendo-se ou modificando-se a prescrição da ODP.

Cabe salientar que não há indicação formal da monitorização contínua da oximetria no ambiente domiciliar.¹³

Desmame da oxigenoterapia domiciliar prolongada

O desmame da ODP é mais relevante para os pacientes com DBP nos quais existe, geralmente, uma melhora progressiva da doença pulmonar. São poucas as outras condições clínicas onde será possível a retirada do oxigênio; algumas vezes, é possível em casos de pneumopatias intersticiais e bronquiolite obliterante.

Uma vez que a necessidade de oxigênio chegue em 0,1 L/min sua suspensão deve ser considerada, sendo que a mesma meta de saturação usada na instituição da ODP deve ser utilizada quando da suspensão (geralmente quando a SpO₂ em ar ambiente encontra-se estável e acima de 93%). Crianças que se encontrem em uso de oxigênio 24 h/dia podem, num primeiro momento, passar a usá-lo somente durante o sono e refeições. Em alguns casos, a suspensão total pode ser feita de uma só vez. Os equipamentos utilizados na ODP devem permanecer na residência por, no mínimo, três meses após a suspensão. Depois, deve-se fazer controle de oximetria em duas ocasiões com cerca de um mês de diferença e, se esta se mantiver adequada, o oxigênio/equipamentos podem ser retirados da residência com mais segurança.^{13,14}

Falhas da oxigenoterapia domiciliar prolongada

Define-se falha da ODP a persistência/piora da hipoxemia e da dispneia, intolerância ao exercício, *cor pulmonale* descompensado e manutenção de hematócrito elevado. As causas podem ser: falta de um programa de ODP adequado, que inclua equipamentos portáteis; não adesão à ODP por informações insuficientes e/ou por razões estéticas/sociais, principalmente nos adolescentes; piora/progressão da doença de base ou interrupção do tratamento farmacológico; doenças associadas.¹⁶

Conclusões

A ODP é uma terapêutica cada vez mais comum em crianças e adolescentes, suas indicações são numerosas e seu uso tende a aumentar nos próximos anos, principalmente em DBP e FC. Há particularidades muito relevantes quando comparada à ODP no adulto. Apesar dos poucos estudos sobre ODP na faixa etária pediátrica, já existem evidências suficientes para indicá-la com segurança. Novas pesquisas são necessárias para avaliar o melhor momento de indicar a ODP nas diferentes situações clínicas e seu papel na qualidade de vida e sobrevida desses pacientes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Doherty DE, Petty TL, Bailey W, Carlin B, Cassaburi R, Christopher K, et al. Recommendations of the 6th long-term oxygen therapy consensus conference. *Respir Care*. 2006;51:519-25.
2. Mocelin HT, Fischer GB, Ranzi LC, Rosa RD, Philomena MR. Home oxygen therapy in children: seven years experience. *J Pneumol*. 2001;27:148-52.
3. Primhak RA, Hicks B, Shaw NJ, Donaldson GC, Balfour-Lynn IM. Use of home oxygen for children in England and Wales. *Arch Dis Child*. 2011;96:389-92.

4. Munhoz AS, Adde FV, Nakaie CM, Doria Filho U, Silva Filho LV, Rodrigues JC. Long-term home oxygen therapy in children and adolescents: analysis of clinical use and costs of a home care program. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:13-8.
5. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.
6. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1:681-6.
7. Guyatt GH, McKim DA, Austin P, Bryan R, Norgren J, Weaver B, et al. Appropriateness of domiciliary oxygen delivery. *Chest*. 2000;118:1303-8.
8. Kotecha S, Allen J. Oxygen therapy for infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87:F11-4.
9. Simonds AK. Home ventilation. *Eur Respir J Suppl*. 2003;47:38s-46s.
10. Balfour-Lynn IM, Primhak RA, Shaw BN. Home oxygen for children: who, how and when? *Thorax*. 2005;60:76-81.
11. MacLean JE, Fitzgerald DA. A rational approach to home oxygen use in infants and children. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7:215-22.
12. Thoracic Society of Australia and New Zealand, Fitzgerald DA, Massie RJ, Nixon GM, Jaffe A, Wilson A, et al. Infants with chronic neonatal lung disease: recommendations for the use of home oxygen therapy. *Med J Aust*. 2008;189:578-82.
13. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, et al. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax*. 2009;64:ii1-26.
14. Balfour-Lynn IM. Domiciliary oxygen for children. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:275-96.
15. Harrison G, Shaw B. Prescribing home oxygen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F241-3.
16. Viegas CA, Adde FV, Paschoal IA, Godoy I, Machado MC. I Consenso Brasileiro de Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada/SBPT. *J Pneumol*. 2000;26:341-50.
17. Tin W, Gupta S. Optimum oxygen therapy in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F143-7.
18. McMorrow RC, Mythen MG. Pulse oximetry. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:269-71.
19. Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med*. 1999;17:59-67.
20. Barker SJ, Badal JJ. The measurement of dyshemoglobins and total hemoglobin by pulse oximetry. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:805-10.
21. Hunt CE, Corwin MJ, Lister G, Weese-Mayer DE, Neuman MR, Tinsley L, et al. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. *J Pediatr*. 1999;135:580-6.
22. Hunt CE, Corwin MJ, Weese-Mayer DE, Ward SL, Ramanathan R, Lister G, et al. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in preterm and term infants in the first six months of life. *J Pediatr*. 2011;159:377-83.
23. Masters IB, Goes AM, Healy L, O'Neil M, Stephens D, Harris MA. Age-related changes in oxygen saturation over the first year of life: a longitudinal study. *J Paediatr Child Health*. 1994;30:423-8.
24. Stebbens VA, Poets CF, Alexander JR, Arrowsmith WA, Southall DP. Oxygen saturation and breathing patterns in infancy. 1: Full term infants in the second month of life. *Arch Dis Child*. 1991;66:569-73.
25. Poets CF, Stebbens VA, Alexander JR, Arrowsmith WA, Salfield SA, Southall DP. Oxygen saturation and breathing patterns in infancy. 2: Preterm infants at discharge from special care. *Arch Dis Child*. 1991;66:574-8.
26. Richard D, Poets CF, Neale S, Stebbens VA, Alexander JR, Southall DP. Arterial oxygen saturation in preterm neonates without respiratory failure. *J Pediatr*. 1993;123:963-8.
27. Poets CF, Stebbens VA, Lang JA, O'Brien LM, Boon AW, Southall DP. Arterial oxygen saturation in healthy term neonates. *Eur J Pediatr*. 1996;155:219-23.
28. Meyts I, Reempts PV, Boeck KD. Monitoring of haemoglobin oxygen saturation in healthy infants using a new generation pulse oximeter which takes motion artifacts into account. *Eur J Pediatr*. 2002;161:653-5.
29. Ng A, Subhedar N, Primhak RA, Shaw NJ. Arterial oxygen saturation profiles in healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:F64-6.
30. Poets CF, Stebbens VA, Samuels MP, Southall DP. Oxygen saturation and breathing patterns in children. *Pediatrics*. 1993;92:686-90.
31. Urschitz MS, Wolff J, Von Einem V, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Poets CF. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest*. 2003;123:96-101.
32. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:167-72.
33. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:171-8.
34. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:179-84.
35. Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:99-110.
36. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:164-70.
37. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Eastman DL, Klein JM. Controversy surrounding the use of home oxygen for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2004;24:36-40.
38. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:295-310.
39. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349:959-67.
40. Higgins RD, Bancalari E, Willinger M, Raju TN. Executive summary of the workshop on oxygen in neonatal therapies: controversies and opportunities for research. *Pediatrics*. 2007;119:790-6.
41. Groothuis JR, Rosenberg AA. Home oxygen promotes weight gain in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child*. 1987;141:992-5.
42. Garcia EA, Mezzacappa MA, Pessoto MA. Home oxygen therapy program for infants after neonatal unit discharge: report of a ten-year experience. *Rev Paul Pediatr*. 2010;28:276-82.
43. Moon NM, Mohay HA, Gray PH. Developmental patterns from 1 to 4 years of extremely preterm infants who required home oxygen therapy. *Early Hum Dev*. 2007;83:209-16.
44. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PA, Hagan J, et al. Preschool healthcare utilization related to home oxygen status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F337-41.
45. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30:219-26.
46. Zinman R, Corey M, Coates AL, Canny GJ, Connolly J, Levison H, et al. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J Pediatr*. 1989;114:368-77.
47. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2005;90:1138-43.

48. Douglass H, Potter H, Jarad N. Current practice in prescription, assessment and use of oxygen therapy in cystic fibrosis: a national UK survey. *J Cystic Fibrosis*. 2008;7:S77.
49. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003884.
50. Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis: clinical, spirometric, and exercise parameters. *Chest*. 2001;119:434-41.
51. de Castro-Silva C, de Bruin VM, Cavalcante AG, Bittencourt LR, de Bruin PF. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:1143-50.
52. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Willson GN, Grunstein RR, Sullivan CE, et al. Predicting sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2001;120:1239-45.
53. Narang I, Pike S, Rosenthal M, Balfour-Lynn IM, Bush A. Three-minute step test to assess exercise capacity in children with cystic fibrosis with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:108-13.
54. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11:233-9.
55. Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, Marguet C, Fischer GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:187-98.
56. Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung diseases in children. *J Bras Pneumol*. 2009;35:792-803.
57. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:22.
58. Das S, Langston C, Fan LL. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:325-31.
59. Berger S, Konduri GG. Pulmonary hypertension in children: the twenty-first century. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53:961-87.
60. Schulze-Neick I, Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19:331-9.
61. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
62. Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res*. 1976;38:221-31.
63. Fuso L, Baldi F, Di Perna A. Therapeutic strategies in pulmonary hypertension. *Front Pharmacol*. 2011;2:21.
64. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, Shinebourne EA. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J*. 1986;55:385-90.
65. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1682-7.
66. Darrow DH. Surgery for pediatric sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007;40:855-75.
67. Kirk VG, O'Donnell AR. Continuous positive airway pressure for children: a discussion on how to maximize compliance. *Sleep Med Rev*. 2006;10:119-27.
68. Marcus CL, Carroll JL, Bamford O, Pyzik P, Loughlin GM. Supplemental oxygen during sleep in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1297-301.
69. Aljadeff G, Gozal D, Bailey-Wahl SL, Burrell B, Keens TG, Ward SL. Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:51-5.
70. Robert D, Argaud L. Clinical review: long-term noninvasive ventilation. *Crit Care*. 2007;11:210.
71. Benditt JO. Initiating noninvasive management of respiratory insufficiency in neuromuscular disease. *Pediatrics*. 2009;123:S236-8.
72. Seakins M, Gibbs WN, Milner PF, Bertles JF. Erythrocyte Hb-S concentration. An important factor in the low oxygen affinity of blood in sickle cell anemia. *J Clin Invest*. 1973;52:422-32.
73. Moreira GA. Respiratory repercussions of sickle cell anemia. *J Bras Pneumol*. 2007;33:18-20.
74. Ortiz FO, Aldrich TK, Nagel RL, Benjamin LJ. Accuracy of pulse oximetry in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:447-51.
75. Blaisdell CJ, Goodman S, Clark K, Casella JF, Loughlin GM. Pulse oximetry is a poor predictor of hypoxemia in stable children with sickle cell disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:900-3.
76. Pianosi P, Charge TD, Esseltine DW, Coates AL. Pulse oximetry in sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1993;68:735-8.
77. Uong EC, Boyd JH, DeBaun MR. Daytime pulse oximeter measurements do not predict incidence of pain and acute chest syndrome episodes in sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2006;149:707-9.
78. Hargrave DR, Wade A, Evans JP, Hewes DK, Kirkham FJ. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. *Blood*. 2003;101:846-8.
79. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet*. 2001;357:1656-9.
80. Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev*. 2004;8:295-308.
81. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY, Cracowski C, Murriss-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. *Respir Care*. 2008;53:1482-9.