

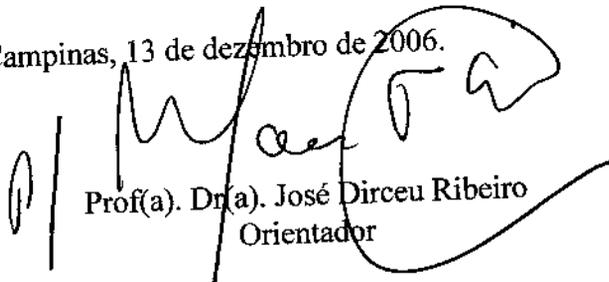
GICELLE DE SOUSA CUNHA PEREZ

C2

**FATORES DE RISCO PARA DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EM RECÉM-NASCIDOS
DE MUITO BAIXO PESO TRATADOS COM
VENTILAÇÃO MECÂNICA NA PRIMEIRA SEMANA DE VIDA**

Este exemplar corresponde à versão final do exemplar da Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

Campinas, 13 de dezembro de 2006.


Prof(a). Dr(a). José Dirceu Ribeiro
Orientador

CAMPINAS

2006



GICELLE DE SOUSA CUNHA PEREZ

**FATORES DE RISCO PARA DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EM RECÉM-NASCIDOS
DE MUITO BAIXO PESO TRATADOS COM
VENTILAÇÃO MECÂNICA NA PRIMEIRA SEMANA DE VIDA**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de
concentração Saúde da Criança e do Adolescente*

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

CAMPINAS

2006

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

P415f Perez, Gicelle de Sousa Cunha
Fatores de risco para displasia broncopulmonar em recém nascidos de muito baixo peso tratados com ventilação mecânica na primeira semana de vida / Gicelle de Sousa Cunha Peres. Campinas, SP: [s.n.], 2006.

Orientador: Jose Dirceu Ribeiro
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Displasia broncopulmonar. 2. Prematuros. 3. Fatores de risco. 4. Doenças pulmonares. I. Ribeiro, Jose Dirceu. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life

Keywords: • Bronchopulmonary dysplasia

- Infant, premature
- Risk factors
- Pulmonary diseases

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

Banca examinadora: Profº Drº Jose Dirceu Ribeiro

Profº Drº Emilio Carlos Elias Baracat

Profº Drº Fernando Perazzini Facchini

Profª Drª Ligia Maria Suppo de Souza Rugulo

Profº Drº Jose Espin Neto

Data da defesa: 13-12-2006

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientadora:

Prof(a). Dr(a). José Dirceu Ribeiro

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). José Dirceu Ribeiro

2. Prof(a). Dr(a). Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo

3. Prof(a). Dr(a). José Espin Neto

4. Prof(a). Dr(a). Emilio Carlos Elias Baracat

5. Prof(a). Dr(a). Fernando Perazzini Facchini

**Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: 2006

*A Maria Lúcia e Domingos, meus pais,
cujo amor é meu alimento e amparo
há mais tempo do que tenho lembrança.*

*O amor, a confiança, o respeito e os ensinamentos
para enfrentar os desafios da vida
não apenas me ajudaram a crescer
como também é a razão que me leva sempre
buscar a ser o melhor que posso ser.*

*Ao Nelson, meu marido.
A minha metade essencial,
motivo de tudo...*

*A minha filha, Maria Luiza
razão da minha vida.*

*Aos meus mestres,
Prof. Dr José Dirceu Ribeiro e ao Dr. Francisco Mezzacappa Filho,
pelo carinho e exemplo como
seres humanos, professores e pesquisadores.*

*Mesmo à distância,
eu sempre pude contar com
o amor e apoio de vocês.*

Amo vocês.

Em todos os momentos de minha vida, tive a sorte de contar com muita gente ao meu lado, pessoas cujo apoio, estímulo e amor fizeram toda a diferença do mundo. Elas pontilharam minha jornada com muita alegria e aprendizado. Muitas vezes, até fizeram com que eu parecesse melhor do que sou. Receio que não seja possível reconhecer o mérito de todas elas. Portanto, caso tenha esquecido de alguém que desempenhou algum papel em minha vida, peço-lhe, por favor, que aceite minhas desculpas. Ainda que minhas palavras de agradecimento pareçam breves, minha gratidão é duradoura e profunda...

Em primeiro lugar, quero agradecer aos professores **Dr. José Dirceu Ribeiro e ao Dr. Francisco Mezzacappa Filho**, pelo privilégio de tê-los como orientadores, pela confiança, sabedoria e entusiasmo que guiaram este trabalho desde sua concepção até sua conclusão. A vocês agradeço também pelo apoio resolutivo que sempre me ofereceram, a amizade, o interesse, a paciência, a compreensão, os conselhos sábios e ao “feedback” positivo e amoroso que me encorajaram a desenvolver esta pesquisa com muita dedicação, força de vontade e prazer e, mais ainda, porque muito me ensinaram. Com generosidade e integridade, não só contribuíram para minha formação acadêmica, mas também influenciaram positivamente o meu modo de enfrentar a vida. Obrigada por estarem sempre prontos a esclarecerem minhas dúvidas e transmitir seus conhecimentos, e me mostrar que com serenidade e determinação é possível superar limites. Jamais serei capaz de expressar toda a minha gratidão a vocês.

Aos meus pais, que me deram um amor de vida. **Seres humanos muito amados e imprescindíveis em minha vida.** Agradeço também a esses dois anjos por sempre estarem presentes, não só nos momentos de alegria como também nos momentos difíceis. Obrigada de coração.

Ao Nelson, que me deu uma vida de amor. Nelson mais do que compreendeu minha obsessão por esta tese.

Aos meus irmãos queridos, Lucas e Fernanda, pelo carinho e admiração.

A minha filha Maria Luiza. Sou apaixonada por ela até o limite do meu entendimento.

Ao meu sobrinho fantástico, que muito enriqueceu minha vida e que será ainda mais importante daqui em diante.

À minha eterna amiga, Angela, pela amizade sincera, pelo carinho, pela disponibilidade, pela atenção e por sempre estar ao meu lado. Ela ajudou corrigindo gentilmente a tradução para o inglês do manuscrito. Obrigada, sobretudo, por escutar-me tanto.

À amabilidade da querida amiga, Cláudia, por entender meus sentimentos e que com sua ponderação, ter representado um elemento de equilíbrio constante em minha vida tão conturbada nesses últimos tempos.

Ao meu grande amigo de hoje e sempre, Alfonso, pelo carinho e por todas as longas e interessantes conversas que tivemos e por suas idéias brilhantes, das quais sempre me beneficiei.

Ao amigo Pedretti, por seu espírito positivo, alegre e por sua ajuda irrestrita em tantas ocasiões ao longo desses anos.

À amiga Ana Cristina, pelo incentivo e paciência que foram um bálsamo durante os momentos mais difíceis.

Às amigas, Elizete Aparecida Tazzoto P. Andrade e Andréa Eliana L. Cassone, pelo apoio, pela constante ajuda na coleta de dados e pela oportunidade agradável de convivermos juntas neste período.

Ao amigo Álvaro, pelas palavras de conforto, tranquilidade e pelos inúmeros artigos dos quais tanto me ajudaram.

À querida Regina, pela amizade, pela cumplicidade e pelo apoio aos momentos difíceis.

À querida Thaís, pela admiração e pelo acompanhamento ao longo desses anos.

Ao Dr. Wilson, por apreciar esse trabalho e me motivar para conquistas maiores.

Ao Prof. Dr. Antonio de Azevedo Barros Filho, ao Prof. Giuseppe Sperotto, ao Prof. Dr. Sérgio Tadeu Marba, ao Prof. Dr. José Martins Filho e à querida Prof.^a Dr.^a Angélica Maria Bicudo Zeferino pelos ensinamentos na área de pesquisa.

À Mônica, por ter conduzido os primeiros ensinamentos e ter despertado em mim o interesse pela neonatologia.

Aos docentes e médicos contratados do Setor de Neonatologia: Ana Cristina Pinto, Ana Paula C. Machado, Sílvia M.M. Costa, Jamil Pedro de S. Caldas, em especial Luís Eduardo Vinagre, Maria Otília N. Bianchi, Jussara de Lima Souza, Gisele M. L. Lima e Izilda Rodrigues M. Rosa pelo apoio e ajuda indireta na coleta dos dados.

Ao Prof. Dr. Abimael Aranha Netto e ao Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva, pelo minucioso trabalho de revisão e pelas valiosas sugestões durante a minha qualificação. Agradeço também pela generosidade em compartilhar informações e pela acolhida amistosa durante o trabalho.

Ao Prof. Dr. Fernando Perazzini Facchini, em quem admiro a integridade, a inteligência, a humildade e a bondade. Seu espírito generoso faz dele um modelo para todos no CAISM.

Ao corpo de enfermagem da Neonatologia/CAISM, em especial e com muito carinho à enfermeira Elaine, por terem auxiliado na coleta de dados.

Agradeço aos residentes e ex-residentes do Departamento de Pediatria e do Departamento de Tocoginecologia.

À querida secretária Simone, pela amizade, solidariedade, paciência, eficiência e qualidade dos seus serviços.

Aos funcionários do SAME, pela boa vontade e receptividade as minhas necessidades.

Aos funcionários da biblioteca, em especial à Vera, Rosana, Cristiano, Sandra, pela ajuda na localização dos artigos.

As secretárias, Andréia e Valquíria, que se destacam por sua competência e boa vontade.

A dedicada auxiliar Helena, que ajudou a manter as coisas, em minha residência, em ordem nesses últimos anos.

Ao talentoso Helymar, exemplo de eficiência, profissionalismo, sem seu auxílio jamais concluiria este trabalho. Ele com seu bom-humor constante e tolerância foi o responsável pelo método e pela análise estatística dessa pesquisa. E ainda por cima, me ensinou a organizar informações de forma clara e objetiva, e que, muito além de sua tarefa enquanto estatístico, com humildade, compartilhou comigo um pouco de sua grande sabedoria.

À Diretoria de Apoio Didático Científico e Computacional da FCM/UNICAMP pelo trabalho de revisão e editoração desse estudo.

Fico muito feliz em ter cultivado tantos amigos especiais fora do círculo acadêmico. Alguns deles são muito especiais: Jaqueline, Bruna, Eurico, Adélia, Eliana, Laerte, Ana Helena, eles foram fontes de muitas gargalhadas e, acima de tudo, companheiros inestimáveis.

Aos pais dos recém-nascidos, ao concordarem que seus filhos participassem desse estudo, mesmo sabendo que não teriam nenhum benefício direto.

Agradeço de todo coração aos recém-nascidos, razão e objetivo de nossa pesquisa.

A Deus, mestre maior, por estar sempre ao meu lado iluminando meu caminho, lembrando esta máxima bíblica que me tem inspirado e, nas horas aflitivas, infundido ânimo:

“A QUEM MUITO FOI DADO, MUITO SERÁ PEDIDO” (Lucas, 12:48).

A todos vocês que colaboraram com esse meu sonho, minha eterna gratidão, carinho e respeito.

Mais uma vez, é provável que tenha deixado de mencionar algumas pessoas que possibilitaram essa jornada. Espero que todos saibam como sou grata a vocês.

*“Sem sonhos,
as perdas se tornam insuportáveis,
as pedras do caminho se tornam montanhas,
os fracassos se transformam em golpes fatais.*

*Mas, se você tiver sonhos...
seus erros produzirão crescimento,
seus desafios produzirão oportunidades,
seus medos produzirão coragem.*

POR ISSO, NUNCA DESISTA DOS SEUS SONHOS.”

Augusto Cury

“Um bebê é a opinião de Deus de que a vida deve continuar.”

Carl Sandburg

***“Para tudo há um tempo,
para cada coisa há um momento debaixo dos céus:***

tempo para nascer e tempo para morrer;

tempo para plantar e tempo para colher;

tempo para matar e tempo para sarar;

tempo para demolir e tempo para construir;

tempo para chorar e tempo para rir;

tempo para gemer e tempo para dançar;

tempo para atirar pedras e tempo para juntá-las;

tempo para abraçar e tempo para apartar-se;

tempo para procurar e tempo para perder;

tempo para guardar e tempo para jogar fora;

tempo para rasgar e tempo para costurar;

tempo para calar e tempo para falar;

tempo para amar e tempo para odiar;

tempo para a guerra e tempo para a paz. ”

Eclesiastes, 3:1-8

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>xliv</i>
ABSTRACT	<i>xlvi</i>
1- INTRODUÇÃO	51
1.1- Considerações gerais	53
1.2- Revisão da literatura	54
1.2.1- Definição.....	54
1.2.2- A “nova displasia broncopulmonar”.....	58
1.2.3- Incidência.....	59
1.2.4- Fisiopatologia.....	61
1.2.5- Etiopatogenia.....	64
1.2.5.1- Fatores maternos.....	64
1.2.5.2- Prematuridade.....	67
1.2.5.3- Outros fatores neonatais.....	69
1.2.5.4- Toxicidade pulmonar pelo oxigênio.....	70
1.2.5.5- Ventilação mecânica: barotrauma/volutrauma.....	73
1.2.5.6- Infecção.....	77
1.2.5.7- Inflamação.....	78
1.2.5.8- Edema pulmonar.....	79
1.2.5.9- Genética.....	80
1.2.5.10- Aumento da resistência das vias aéreas.....	81
1.2.5.11- Nutrição.....	82

2- JUSTIFICATIVA.....	85
3- OBJETIVOS.....	89
3.1- Objetivo geral.....	91
3.2- Objetivos específicos.....	91
4- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	93
4.1- Critérios de seleção dos recém-nascidos.....	95
4.2- Tamanho amostral.....	95
4.3- Critérios de exclusão e descontinuação.....	96
4.4- Variáveis.....	96
4.4.1- Variáveis independentes.....	96
4.4.2- Variável dependente.....	98
4.4.3- Outras variáveis descritivas.....	99
4.5- Desenho do estudo.....	99
4.6- Coleta e processamento dos dados.....	100
4.7- Análise dos dados.....	100
4.8- Aspectos éticos.....	101
5- RESULTADOS.....	103
5.1- Comparação entre os grupos.....	106
5.2- Análise univariada.....	111
5.3- Análise multivariada.....	116
6- DISCUSSÃO.....	119
7- CONCLUSÕES.....	133
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	137
9- ANEXOS.....	161

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AIG	Adequado para a idade gestacional
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
cm H₂O	Centímetros de água
CPAP	Pressão positiva contínua na via aérea
DBP	Displasia broncopulmonar
DHEG	Doença hipertensiva específica da gravidez
DMH	Doença de membrana hialina
DP	Desvio padrão
Epi-Info 6.0	Software de domínio público para análise epidemiológica versão 6.0
<i>et al.</i>	E outros
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FiO₂	Fração de oxigênio inspirado
FR	Frequência respiratória
G	Grama
h	Hora
H₂O	Água
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IL-10	Interleucina dez
Kg	Quilograma
máx	Máxima
mmHg	Milímetros de mercúrio

ml/kg/dia	Mililitros por quilograma por dia
n	Número de RN
O₂	Oxigênio
OR	<i>Odds ratio</i> (risco relativo estimado)
P	Peso
p	Valor de significância estatística
PaO₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
PaCO₂	Pressão arterial de dióxido de gás carbônico
PCA	Persistência do canal arterial
P10	Percentil 10
P90	Percentil 90
PEEP	Pressão expiratória positiva
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PIP	Pressão inspiratória positiva
PMN	Polimorfonucleares
PN	Peso de nascimento
Ref.	Referência
RN	Recém-nascido
RNMPB	Recém-nascido de muito baixo peso
RNPT	Recém-nascido pré-termo
RR	Risco relativo
RX	Radiografia
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
VM	Ventilação mecânica
X²	Qui-quadrado
%	Porcentagem
&	E
>	Maior
<	Menor
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
°	Grau
±	Mais ou menos
\bar{X}	Média

		<i>Pág.</i>
Tabela 1	Critério diagnóstico e de classificação da gravidade da DBP (Jobe & Bancalari, 2001).....	57
Tabela 2	Idade gestacional e peso ao nascimento, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002. Valores apresentados em média ± DP.....	106
Tabela 3	Características maternas e neonatais, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002. Valores apresentados em números absolutos e porcentagens.....	107
Tabela 4	Doenças neonatais, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002. Valores apresentados em números absolutos e porcentagens.....	108
Tabela 5	Características do tratamento ventilatório, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002.....	109
Tabela 6	Intervenções neonatais, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002.....	110

Tabela 7	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo a idade gestacional e peso de nascimento.....	111
Tabela 8	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo o uso de corticóide pré-natal.....	112
Tabela 9	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo a fração de oxigênio inspirada máxima e seu tempo de uso.....	112
Tabela 10	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo a pressão inspiratória positiva máxima e seu tempo de uso.....	113
Tabela 11	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo níveis mínimos da PaCO ₂	113
Tabela 12	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo o uso de surfactante.....	114
Tabela 13	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo distúrbios respiratórios.....	114

Tabela 14	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo pneumotórax.....	115
Tabela 15	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo doenças neonatais.....	115
Tabela 16	Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo ao volume hídrico.....	116
Tabela 17	Fatores associados à DBP na análise múltipla por regressão logística.....	117
Tabela 18	Risco para DBP segundo associação entre idade gestacional, pressão inspiratória positiva máxima, volume hídrico no 7º dia e persistência do canal arterial.....	118
Tabela 19	Distribuição da frequência de RN de acordo com o PN nos grupos com e sem DBP.....	163
Tabela 20	Distribuição da frequência de RN de acordo com a IG nos grupos com e sem DBP.....	164
Tabela 21	Valores médios \pm desvio padrão PaCO ₂ , segundo a presença de DBP.....	166

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Aspectos patofisiológicos da DBP.....	64
Figura 2 Diagrama de fluxo de inclusão dos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1500g para o estudo de setembro de 2000 a novembro de 2002.....	105
Figura 3 Incidência de DBP nos RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a novembro de 2002.....	106

RESUMO

A displasia broncopulmonar (DBP) é a doença pulmonar crônica mais freqüente em recém-nascidos (RN) prematuros, acarretando necessidade de oxigênio e/ou ventilação mecânica por períodos prolongados. Estas situações implicam em significativa elevação dos custos hospitalares. Apesar da alta freqüência e morbidade da DBP nas unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) existem, em países em desenvolvimento, poucos estudos prospectivos e controlados sobre os fatores de risco relacionados a essa doença. Esse estudo foi realizado com o objetivo de avaliar as doenças e fatores da assistência neonatal associados ao desenvolvimento de DBP em uma população de RN com peso de nascimento (PN) inferior a 1500g tratados com ventilação mecânica, na primeira semana de vida, que sobreviveram além dos 28 dias de vida. Foi realizado o estudo de uma coorte de 86 recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) tratados no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) do complexo hospitalar da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de setembro de 2000 a novembro de 2002. Utilizaram-se como critérios de exclusão as malformações maiores e as síndromes cromossômicas. Na análise estatística, para avaliar a associação de cada fator com DBP foi calculado o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95% através da análise de regressão logística univariada, via modelo Cox. Para determinar os principais fatores de risco para DBP foi realizada análise de regressão logística multivariada com as variáveis independentes mais significativas ($p < 0,25$), usando o critério *Stepwise*. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP. Estudaram-se 228 RNMBP dos quais 47 morreram antes dos 28 dias e foram excluídos da análise. Dos 181 sobreviventes, 95 não necessitaram de VM na primeira semana de vida. Os 86 RN restantes preencheram os critérios de inclusão, sendo que em 45 (19,7%) RNMBP foi feito o diagnóstico de DBP. O peso médio \pm desvios-padrão nos RN com e sem DBP e a idade gestacional (IG) média \pm desvios-padrão foram respectivamente: $954,9 \pm 228,3$; $1111,1 \pm 184,3$ ($p = 0,001$) e $28 \pm 1,9$; $30 \pm 2,2$ ($p < 0,001$). A análise univariada mostrou como estatisticamente significativas para a doença as variáveis: $PN \leq 1000g$ (RR 1,81; IC 95%, 1,20-2,73), $IG \leq 30$ semanas (RR 2,74; IC 95%, 1,28-5,89), fração de oxigênio inspirado (FiO_2) $\geq 0,60$ (RR 2,03; IC 95%, 1,4-2,94), pressão inspiratória positiva (PIP) $\geq 21cmH_2O$ (RR 1,73; IC 95%, 1,12-2,65), terapia surfactante (RR 1,68; IC 95%, 1,14-2,48),

volume hídrico no 7º dia >131ml/kg/dia (RR 1,81; IC 95%, 1,18-2,78), presença de persistência do canal arterial (PCA) (RR 1,95; IC 95%, 1,36-2,8) e pneumotórax (RR 1,71; IC 95%, 1,18-2,45). Após análise múltipla, permaneceram como fatores de risco mais importantes para DBP a IG \leq 30 semanas (RR 2,76; IC 95%, 1,23-6,19), PIP \geq 21cmH₂O (RR 1,92; IC 95%, 1,04-3,54), volume hídrico no 7º dia > 131ml/kg/dia (RR 2,09; IC 95%, 1,14-3,85) e presença de PCA (RR 1,94; IC 95%, 1,03-3,65). O risco para DBP de acordo com a associação entre estes 4 fatores foi de 96,4%. Os resultados deste estudo nos permitem concluir que os principais fatores de risco para DBP foram IG, PIP, volume hídrico recebido no 7º dia e história de PCA. Finalmente, concluímos que RN com maior risco de desenvolverem DBP (96,4%) foram aqueles com IG \leq 30semanas, PIP \geq 21cmH₂O, recebendo um volume hídrico no 7º dia > 131ml/Kg/dia e com diagnóstico de PCA durante a primeira semana de vida.

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most frequent chronic pulmonary disease in newborns prematures and requires oxygen and or/ mechanical ventilation for prolonged periods, situations that imply high hospital costs. Although the frequency of BPD and morbidity in neonatal intensive care units (NICU) is high, there are very few prospective and controlled studies conducted in developing countries on risk factors related to this disease. This study has been carried out with a view to identifying the diseases and neonatal care associated with the BPD development in a population of newborns with birth weight (BW) under (<) 1500g treated with mechanical ventilation during the first week of life who survived more than 28 days of life. A cohort study of 86 very low birth weight (VLBW) newborns was conducted at the Women's Integral Health Center (CAISM), State University of Campinas (UNICAMP) during the period of September 2000 to November 2002. The criteria for exclusion were babies with biggest malformations and chromosomal syndromes. In the statistical analysis to evaluate the association of each factor with BPD, relative risk (RR) was calculated with a confidence interval (CI) of 95 per cent using the Cox model for univariate logistic regression analysis. The *Stepwise* criterion was applied to perform multivariate logistic regression of the most significant independent variables ($p < 0.25$) in order to determine the most important risk factors for BPD. The level of statistical significance considered was 5 per cent ($p < 0.05$). The project was approved by UNICAMP's ethics committee. 228 newborns were studied, of which 47 died before 28 days and were excluded from the analyses. Of 181 newborns who survived, 95 of these newborns did not need mechanical ventilation during the first week of life. The rest of the newborns (86) fulfilled the criteria for inclusion and BPD was diagnosed in 45 (19.7 per cent) of all VLBW newborns.

The mean weight \pm standard deviation in the newborns with and without BPD and the mean gestacional age (GA) \pm standard deviation were respectively: 954.9 ± 228.3 ; 1111.1 ± 184.3 ($p = 0.001$) and 28 ± 1.9 ; 30 ± 2.2 ($p < 0.001$). The univariate analysis showed how statistically significant the following variables are for the disease: BW ≤ 1000 g (RR 1.81; 95 per cent CI, 1.20-2.73), GA ≤ 30 weeks (RR 2.74; 95 per cent CI, 1.28-5.89), fraction of inspired oxygen (FiO₂) ≥ 0.60 (RR 2.03; 95 per cent CI, 1.4-2.94), peak inspiratory pressure (PIP) ≥ 21 cmH₂O (RR 1.73; 95 per cent CI, 1.12-2.65),

surfactant therapy (RR 1.68; 95 per cent CI, 1.14-2.48), fluid volume on day 7 > 131ml/kg/day (RR 1.81; 95 per cent CI, 1.18-2.78), presence of patent ductus arteriosus (PDA) (RR 1.95; 95 per cent CI, 1.36-2.8) and pneumothorax (RR 1.71; 95 per cent CI, 1.18-2.45). When the variables were analysed concomitantly, using the multivariate logistic regression model, the most important risk factors for the development of BPD were GA \leq 30 weeks (RR 2.76; 95 per cent CI, 1.23-6.19), PIP \geq 21cmH₂O (RR 1.92; 95 per cent CI, 1.04-3.54), fluid volume on day 7 > 131ml/kg/day (RR 2.09; 95 per cent CI, 1.14-3.85) and presence of PDA (RR 1.94; 95 per cent CI, 1.03-3.65). The risk for BPD due to the association of these four factors was 96.4 per cent. The results of this study lead to the conclusion that the principal risk factors for BPD are GA, PIP, fluid volume on day 7 and history of PDA. The final conclusion was that newborns with a higher risk for developing BPD (96.4 per cent) were those with GA \leq 30 weeks, PIP \geq 21cmH₂O, receiving a fluid volume more than 131ml/Kg/day on day 7 and with a history of PDA during the first week of life.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Considerações gerais

O surgimento das unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) e a evolução da assistência perinatal, a partir da década de 60, desencadearam redução significativa da mortalidade de recém-nascidos (RN) com peso, ao nascer, inferior a 1500 gramas (g), chamados de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) (STAHLMAN, 1984; FENTON *et al.*, 1996; WRIGHT, 1999; BARTON, HODGMAN, PAVLOVA, 1999; BANCALARI, 2001; MANKTELOW *et al.*, 2001; LATINI *et al.*, 2003; SUGUIHARA & LESSA, 2005; TAPIA *et al.*, 2006). Em contrapartida, passou a ser observado gradual crescimento na ocorrência de seqüelas e disfunções na evolução desses RN.

Dentre estas, assume grande relevância a displasia broncopulmonar (DBP), seja pela sua gravidade, seja pelo prolongamento da necessidade de internação, ou ainda, por ser mais um fator contribuinte para o prognóstico desfavorável deste grupo específico de RN de alto risco (FARELL & TAUSSIG, 1986).

O Serviço de Neonatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) pertence ao complexo hospitalar da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e se caracteriza como centro de referência terciária para partos de risco da cidade de Campinas e Região adjacente. Nascerem por ano cerca de 3400 crianças, das quais 4% apresentam peso abaixo de 1500g, com uma mortalidade nesta faixa de 20%, requerendo grande complexidade estrutural e equipe de especialistas treinados para o atendimento neonatal em terapia intensiva (MARBA, 1993). Em estudo prévio, realizado no CAISM, foram estudados os fatores maternos, obstétricos e neonatais associados ao desenvolvimento de DBP. Neste estudo, foi identificado que os determinantes mais importantes para a DBP foram o peso de nascimento (PN) inferior a 1000g e a idade gestacional (IG) inferior a 30 semanas (CUNHA, 2002). Diante desta realidade, a proposta do presente estudo foi avaliar as doenças neonatais e os fatores da assistência pós-natal associados ao desenvolvimento de DBP em RN com PN inferior a 1500g tratados com ventilação mecânica, na primeira semana de vida, que sobreviveram aos 28 dias. O estudo destas variáveis relacionadas à assistência pós-natal é de enorme importância para se estabelecer os fatores de risco para a DBP e, portanto, para o seu controle, na medida em que a prematuridade muitas das vezes não pode ser evitada.

Este conhecimento pode prever a ocorrência da doença, permitindo, através da adoção de medidas assistenciais seguras, a prevenção da DBP e, conseqüentemente, a queda de sua incidência.

1.2- Revisão da literatura

A DBP é a doença pulmonar crônica mais freqüente em RN prematuros, sendo responsável por parcela significativa da morbimortalidade no período neonatal e por repercussões a longo prazo no desenvolvimento pulmonar, motor e crescimento físico, com elevado custo social (YU *et al.*, 1983; HANSEN *et al.*, 1993; BARTON *et al.*, 1999; MARGOTTO, 2004; MONTE *et al.*, 2005; TAPIA *et al.*, 2006; BANCALARI, 2006).

1.2.1- Definição

Os primeiros relatos sobre a DBP foram descritos por NORTHWAY, ROSAN, PORTER (1967), a partir de um grupo de 32 RN prematuros com doença das membranas hialinas (DMH) grave, tratados com ventilação mecânica (VM) e altas concentrações de oxigênio (O₂) por mais de 24 horas (h). Em sua definição, os autores utilizaram critérios clínicos, patológicos e radiológicos com estes últimos sendo divididos em 4 estágios de alterações progressivas. Nos estágios I e II o aspecto radiológico era indistinto da própria DMH e ocorriam nos dez primeiros dias, enquanto nos estágios III e IV observava o surgimento de áreas de hipotransparência alternadas à outras hiperinsufladas, o surgimento de pequenos cistos e áreas de atelectasia. A observação dos estágios radiológicos mais avançados correlacionava-se com a evolução crônica do quadro respiratório sendo, o IV estágio, o mais grave, e constituiu-se na base para a definição da DBP. Esses RN tinham uma IG média de 34 semanas, peso de 2,2 quilograma (Kg) e boa parte deles eram dependentes de oxigênio por meses ou anos, população esta diferente da maioria dos RN que agora desenvolvem DBP.

Em 1969, PURSEY, MACPHERSON, CHERNICK descreveram alterações pulmonares difusas relacionadas com a ventilação mecânica prolongada em RN com doença pulmonar de diversas etiologias, incluindo aqueles que não tinham DMH, sugerindo que esta não necessariamente seria a precursora da DBP.

Posteriormente, BANCALARI *et al.*, em 1979, atribuíram o diagnóstico de DBP aos RN que tivessem desenvolvido insuficiência respiratória necessitando de VM com pressão positiva durante a primeira semana de vida, por pelo menos três dias e que mantivessem os sinais clínicos de doença respiratória crônica e a dependência de O₂ suplementar até, no mínimo, o 28º dia de idade pós-natal para manter uma pressão parcial de oxigênio (PaO₂) maior (>) que 50 milímetros de mercúrio (mmHg) acompanhado de alterações radiológicas pulmonares.

No mesmo ano, TOOLEY (1979) propôs que RN com DBP tivessem mais do que 30 dias de vida, com anormalidades radiográficas e mais uma das seguintes características: PaO₂ menor (<) que 60mmHg em ar ambiente, pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂) > do que 45mmHg, ou necessidade de O₂ suplementar.

AVERY *et al.*, em 1987, em estudo envolvendo 8 centros neonatais, excluíram critérios clínicos e radiológicos e definiram DBP como a necessidade de O₂ suplementar aos 28 dias.

O fato da amplitude de viabilidade no RN humano ter aumentado e, cada vez mais, prematuros extremos, com PN < 1000 g terem sobrevivido, a dependência de O₂ aos 28 dias de vida pode não identificar realmente aqueles com lesão grave (HUDAK & EGAN, 1992).

Com essa preocupação, SHENNAN *et al.* (1988), após extenso estudo realizado no Canadá, constataram que RNMBP frequentemente preenchem os critérios aos 28 dias de vida para o diagnóstico de DBP, mas apresentavam pouca dificuldade respiratória e, no momento da alta hospitalar não eram mais dependentes de O₂. Sugeriram uma nova definição com o objetivo de identificar os neonatos com maior chance de desenvolverem problemas pulmonares crônicos. Os autores introduziram o termo “doença pulmonar crônica do prematuro”, definindo-a como persistência de sinais e sintomas respiratórios acompanhados de alterações radiológicas pulmonares necessitando de oxigênio suplementar além de 36 semanas de idade pós-conceptual, o que constituiu um melhor preditor de evolução anormal, com valor preditivo positivo de 63% contra 37% pelo critério de 28 dias.

Este critério de definir o diagnóstico da DBP às 36 semanas de idade pós-conceptual, um período pós-natal relativamente longo para o diagnóstico da doença, foi determinado pela hipótese de que RN prematuros necessitariam de oxigênio suplementar por períodos prolongados como resultado da sua imaturidade e não necessariamente devido a uma doença pulmonar crônica.

Segundo BANCALARI, CLAURE, SOSENKO (2003), um RN com IG de 24 semanas necessitaria de 12 semanas de oxigenioterapia para atingir às 36 semanas e deste modo preencher o critério diagnóstico para DBP, enquanto que um RN com 32 semanas necessitaria apenas de 4 semanas de oxigenioterapia para preencher às 36 semanas de idade pós-conceptual e ser classificado como tendo DBP. Desta forma, este critério tende a igualar a incidência de DBP através das IG, o qual não ocorre com o critério de 28 dias. Esta correção da IG encontrada usando o critério de 36 semanas pós-conceptual apresenta sérias limitações, já que o risco de lesão pulmonar é significativamente maior quanto menor for a IG.

No entanto, nenhuma dessas definições determina com precisão a gravidade da lesão pulmonar. Com as mudanças no perfil epidemiológico e nas características clínicas e histopatológicas da doença, realizou-se recentemente uma conferência de consenso nos Estados Unidos organizada pelo Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano e Instituto Nacional do Sangue, Pulmão e Coração em conjunto com o Departamento de Doenças Raras, com o objetivo de estabelecer uma uniformização na terminologia, definir critérios de gravidade e instituir estratégias de prevenção e tratamento para a DBP (JOBE & BANCALARI, 2001).

A fim de evitar confusão acerca da terminologia, a conferência de consenso aprovou a fixação do termo “displasia broncopulmonar” em detrimento de “doença pulmonar crônica”, por causa da distinção clara dessa doença, em termos epidemiológicos, etiopatogênicos e prognósticos, com as outras múltiplas formas de pneumopatias crônicas que ocorrem na infância. Adicionalmente, foram propostos novos critérios diagnósticos e de avaliação da gravidade da DBP. Assim, a DBP deve ser considerada em qualquer neonato que permanece dependente de oxigênio em concentrações acima de 21% por um período maior ou igual a 28 dias. Tal RN, de acordo com a IG de

nascimento, deve ser submetido à reavaliação diagnóstica e à determinação da gravidade da doença, de acordo com a Tabela 1. As alterações radiológicas, apesar de comumente presentes, foram consideradas de interpretação inconsistente, não sendo utilizadas para a definição ou avaliação da gravidade da DBP, de acordo com o consenso. No entanto, extensiva validação será necessária para determinar se esta definição é superior às anteriores.

Tabela 1- Critério diagnóstico e de classificação da gravidade da DBP (JOBÉ & BANCALARI, 2001).

RN dependente de O ₂ suplementar os 28 dias	Idade gestacional ao nascimento	
	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Época de reavaliação *	36 semanas de idade pós-conceptual ou à alta hospitalar, o que ocorrer primeiro.	56 dias de vida ou à alta, o que ocorrer primeiro.
DBP leve	Ar ambiente	Ar ambiente
DBP moderada	Em fração de oxigênio (FiO ₂) < 0,30	Em FiO ₂ < 0,30
DBP grave	Em FiO ₂ ≥ 0,30 e/ou pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) ou ventilação mecânica (VM)	Em FiO ₂ ≥ 0,30 e/ou CPAP ou VM

* Na data de reavaliação, a necessidade de oxigênio e ou/ suporte ventilatório (CPAP nasal ou VM) suplementar não deve refletir um evento agudo, mas um estado basal em que o RN esteja recebendo terapia por vários dias.

Sendo assim, fica evidente a falta de uma definição universalmente aceita para o diagnóstico da doença. No entanto, como podemos observar os diferentes critérios para DBP têm se baseado em um critério clínico individual, a necessidade de oxigênio suplementar, a qual serve como um marcador de doença pulmonar crônica. O desenvolvimento de um critério diagnóstico objetivo e que reflete a gravidade da lesão pulmonar constitui-se prioridade em pesquisas futuras.

1.2.2- A “nova displasia broncopulmonar”

A DBP foi inicialmente descrita como uma lesão pulmonar em prematuros submetidos ao oxigênio e a ventilação mecânica (NORTHWAY, ROSAN, PORTER, 1967). A lesão pulmonar nesta época foi descrita como secundária a um processo de lesão e reparação apresentando edema alveolar precoce e intersticial, inflamação, grave fibrose do parênquima e lesão de vias aéreas como achado histopatológico principal.

Após o desenvolvimento de modelos experimentais utilizando animais prematuros, observaram-se novos achados histopatológicos. A análise morfométrica revelou um processo de bloqueio do desenvolvimento pulmonar normal, com redução do número de alvéolos e da área da superfície alveolar, insuflação não uniforme dos espaços aéreos distais, presença de edema intersticial, reação inflamatória e fibrose septal. Também foi observado o aumento da densidade e disposição anormal da elastina, assim como acúmulo de musculatura lisa tanto ao redor dos vasos como das vias aéreas terminais (ALBERTINE *et al.*, 1999).

HUSSAIN, SIDDIQUI, STOCKER (1998) caracterizaram a “nova DBP” com base nos achados patológicos de crianças que morreram por DBP, onde estes autores evidenciaram a ausência de metaplasia epitelial, de hipertrofia muscular, presença de menos fibrose e insuflação mais uniforme. Interessante que o pulmão desses RN com a “nova DBP” não apresentam às lesões descritas no passado, mas apresentam primariamente uma diminuição da septação alveolar e diminuição do desenvolvimento da microvasculatura pulmonar, o que contribui para o aumento da resistência vascular encontrada nesses pacientes. O achado mais consistente inclui a hipoplasia alveolar, a fibrose sacular variável e mínima lesão das vias aéreas. Este novo achado indica uma interferência no desenvolvimento anatômico normal do pulmão que pode evitar o crescimento e desenvolvimento pulmonar subsequente.

A partir destes dados podemos concluir que na DBP predomina uma alteração da arquitetura pulmonar, com diminuição importante do número de alvéolos e dilatação de estruturas distais de trocas gasosas, caracterizando o bloqueio no desenvolvimento pulmonar normal. Este conceito obtido a partir de modelos experimentais é compatível com os achados clínicos, onde a DBP ocorre mais freqüentemente em RNMBP, com menores necessidades de oxigênio e de VM do que anteriormente.

Desta forma, em contraste com a DBP clássica que foi fortemente associada a lesão mecânica e toxicidade pelo oxigênio, as formas mais atuais desta condição, observada nos prematuros extremos, é o resultado de vários fatores, como a imaturidade pulmonar e a ineficiência da musculatura e da caixa torácica, levando à necessidade de um tempo mais prolongado de permanência no respirador, o que aumenta a possibilidade de colonização das vias aéreas por bactérias, iniciando assim uma reação inflamatória. As lesões da “nova DBP” apresentam-se com menos fibrose, há aeração mais uniforme e, principalmente, diminuição do número de alvéolos e capilares (BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003; BANCALARI, 2006).

Portanto, o conceito atual é de que a DBP seja a consequência de uma alteração no desenvolvimento pulmonar normal, modificando a alveolização e o amadurecimento dos pulmões do RN prematuro, provavelmente por um defeito na formação dos septos secundários (JOBE & BANCALARI, 2001; COALSON, 2003; SUGUIHARA & LESSA, 2005; MONTE *et al.*, 2005).

1.2.3- Incidência

A incidência da DBP varia segundo diferentes autores, estando esta variabilidade ligada à caracterização da população estudada, ao tipo de atendimento a ela oferecido e ao método diagnóstico utilizado (AVERY *et al.*, 1987; ABMAN & BANCALARI, 1987; HAZINSKI, 1990; EGRETEAU *et al.*, 2001; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003).

Um outro fator contribuinte para as diferenças de incidência da DBP relatada nos artigos inclui mudanças recentes na população de risco. Isto pode ser devido em parte pelo uso de esteróides pré-natal, essencialmente eliminando a DMH grave em RN mais maduros. Ao mesmo tempo, que os esteróides são, em parte, responsáveis pelo aumento da sobrevivência de RNMBP que são aqueles com maior risco de desenvolver DBP.

Segundo VAN MARTER *et al.* (2000) devido à ampla variação na incidência de DBP entre as UTIN, elementos diferentes no cuidado dos RNMBP necessitam de ser identificados e subsequentemente avaliados.

Em um estudo multicêntrico entre recém-nascidos pré-termo (RNPT) de muito baixo peso de 501-1500g e que haviam recebido VM por mais de 48h, foi constatada uma taxa de sobrevivência de 54% e uma incidência variável de 23-83% de RN dependentes de O₂ e ou VM, aos 28 dias de vida (KRAYBILL, BOSE, D'ERCOLE, 1987).

Mais recentemente, em um estudo realizado na universidade de Miami envolvendo 505 RN com PN inferior a 1000g, no período de 1995-2000, com o critério de dependência de O₂ aos 28 dias de vida, a incidência de DBP foi 47,1%, por outro lado, considerando a idade corrigida de 36 semanas, a frequência diminuía para 25% (BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003).

Embora a incidência seja bastante variável entre os diversos centros de neonatologia, muitos autores têm observado que a maioria dos RN com DBP, que requerem O₂ suplementar aos 28 dias têm PN < 1000g, com prevalência de até 70%. Ao mesmo tempo, a doença é menos freqüente naqueles RN maiores de 1500g (HAZINSKI, 1990; HAGAN *et al.*, 1995; SVENNINGSEN, BJORKLUND, LINDROTH, 1997; ROMAGNOLI *et al.*, 1998; MARGOTTO, 1999; YODER, ANWAR, CLARK, 1999; FITZGERALD, 2000; AGHAI *et al.*, 2002; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003; MARGOTTO, 2004; SUGUIHARA & LESSA, 2005).

Como as taxas de sobrevida dos RNMBP continuam a crescer, a DBP vem tendo grande destaque entre as doenças respiratórias crônicas, pois sua incidência está diretamente associada ao grau de prematuridade e as variáveis ligadas a ela (BANCALARI, 1985; FENTON *et al.*, 1996; BANCALARI, 2001).

YOUNG *et al.* (1999) relataram uma incidência de DBP em RN que necessitaram de VM > 48h e sobreviveram às 36 semanas de idade pós-conceptual de: 57% em RN com peso variando entre 500-750g, 41% entre 751-1000g, 19% entre 1000-1250g e 8% para RN com PN entre 1250-1500g.

Recentemente, a incidência de DBP (definida pelo critério de 28 dias), mostrou ser inversamente relacionada à IG e ao PN variando de 67% para RN pesando entre 500-750g para menos de 1% em RN pesando entre 1251-1500g (BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003).

De acordo com WALSH & HAZINSKI (1996), cerca de 90% a 95% dos RN com DBP estão abaixo de 34 semanas de gestação, sendo 75% menores que 30 semanas e cerca de 5% a 10% próximo ao termo. Apesar dos casos originais ocorrerem em crianças relativamente mais maduras, a DBP é hoje incomum em RN após 32 semanas de gestação. Resultados similares também foram verificados por YODER *et al.* (1999) em que 97% de todos RN com diagnóstico de DBP às 36 semanas tinham IG menor ou igual (\leq) 29 semanas e $PN \leq 1000g$.

Os dados dos trabalhos relacionados anteriormente mostram que a incidência da DBP é inversamente proporcional à IG e ao PN.

1.2.4- Fisiopatologia

A DBP desenvolve-se a partir de uma lesão pulmonar aguda, seguida por uma série de eventos de lesão e recuperação que culminam em uma doença pulmonar crônica.

O estímulo inicial, ativando o processo inflamatório, pode ser a ação de radicais livres secundários a terapia por O_2 , barotrauma, volutrauma, agentes infecciosos, ou outros estímulos desencadeantes desta doença sobre um pulmão imaturo (HULSMANN & VAN DEN ANKER, 1997; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003).

As células lesadas liberam agentes quimiotáticos que estimulam a migração de células inflamatórias polimorfonucleares (PMN) e macrófagos, produção de citocinas e liberação de uma variedade de mediadores inflamatórios (BANCALARI & SOSENKO, 1990; GRONECK & SPEER, 1997).

Entre os produtos liberados, estão as substâncias derivadas de lipídios das membranas celulares que são metabolizados em ácido araquidônico. O ácido araquidônico pode ser catalisado pela via da lipoxigenase e produzir leucotrienos e fator ativador plaquetário. Alternativamente, pode ser catalisado pela via cicloxigenase dando origem a tromboxano, prostaglandina ou prostaciclina.

Estes produtos em quantidades elevadas no fluido broncoalveolar de RN com DBP têm propriedades vasoativas e inflamatórias potentes que atuam na via aérea e no sistema vascular, alterando a permeabilidade capilar. Para GRONECK *et al.* (1994),

a alteração da permeabilidade é um dos mais importantes fatores da fisiopatologia no desenvolvimento da DBP.

Com o aumento da permeabilidade alvéolo-capilar ocorre perda de água (H₂O) e proteínas para a luz alveolar com conseqüente edema pulmonar. O edema pulmonar interfere no sistema surfactante ocasionando obstrução não homogênea de vias periféricas. Como resultado final, criam-se áreas de colapso e hiperdistensão.

O processo inflamatório exacerbado e a produção alterada de citocinas em RN prematuros que regulam os processos inflamatórios podem ser os responsáveis, pelo processo crônico (BAGCHI *et al.*, 1994).

A liberação de elastase e colagenase (enzimas proteolíticas) diretamente dos neutrófilos ativos, destrói a elastina e a estrutura de colágeno no pulmão, favorecendo o surgimento de enfisema pulmonar. O colágeno confere resistência ao tecido pulmonar, enquanto a elastina e os proteoglicanos interagem de maneira complexa e sofisticada no parênquima pulmonar, conferindo sustentação e estabilização funcional, fazendo com que qualquer força exercida sobre o pulmão seja distribuída através de todo o órgão prevenindo a hiperinsuflação alveolar (WEIBEL & CRYSTAL, 1997).

MERRIT *et al.* (1983), em seu estudo, demonstraram que os altos níveis de elastase em aspirados traqueais estavam associados com o desenvolvimento de enfisema intersticial pulmonar e que este poderia ser um mecanismo importante de dano pulmonar.

A principal defesa contra a ação da atividade de elastase é o inibidor α -1-*antitripsina*, que pode ser inativado por radicais de O₂. Esses achados foram confirmados por KORONES (1996) que observou que o sistema de defesa antiproteases fica significativamente prejudicado quando RN são expostos a concentrações de O₂ acima de 60%, por mais de seis dias.

A atividade aumentada da elastase acompanhada por função comprometida de antiproteases no RNPT resulta em um desequilíbrio que pode contribuir para lesão pulmonar (PIERCE *et al.*, 1997).

BRUCE *et al.* (1991) correlacionaram a deposição de fibras elásticas na região distal das cristas septais como sendo um fator sinalizador para o desenvolvimento do septo secundário e, portanto, da alveolização. Desta forma, os autores acreditam que na DBP as alterações da elastina em sua deposição e estrutura sejam um dos fatores que levariam à hipoalveolização e à desorganização da arquitetura pulmonar. Além disso, sabe-se que a presença das fibras elásticas no interior do septo em formação são importantes para a organização das fibras colágenas.

Dependendo do grau de agressão, após dias a semanas desse processo, há resposta regenerativa do pulmão com recrutamento de fibroblastos e subsequente desenvolvimento de fibrose e hiperplasia, com um grande impacto sobre a arquitetura e função pulmonar (YAMAMOTO *et al.*, 1994; BURON *et al.*, 1999; SMETS *et al.*, 1999; FITZGERALD *et al.*, 2000).

WISPE *et al.* (1990) sugerem que esta proliferação de tecido fibroso seja conseqüente à lesão da matriz pulmonar, alterando o microambiente de fibroblastos em atividade que, além de excessiva, tem propriedades bioquímicas e mecânicas anormais.

Portanto, a imaturidade pulmonar é o foco de atenção nos trabalhos sobre DBP a fim de permitir o estudo de como o nascimento prematuro e a sobrevivência em condições desfavoráveis (exposição ao oxigênio, volutrauma) alterariam o desenvolvimento pulmonar normal.

Considerando que a diminuição de alvéolos é um achado importante em RN prematuros que morrem de DBP, JOBE & BANCALARI (2001) acreditam que o conhecimento do processo e regulação da septação e vascularização no desenvolvimento alveolar serão fundamentais para entender a fisiopatologia da DBP.

No entanto, muitos aspectos da fisiopatologia da DBP ainda precisam ser elucidados. A busca de um mecanismo específico envolvido pode ser a chave para medidas profiláticas e terapêuticas. Em contrapartida, os estudos realizados até o momento permitem concluir que existe uma rede de células, citocinas e substâncias envolvidas na gênese da DBP, como pode ser visto na Figura 1.

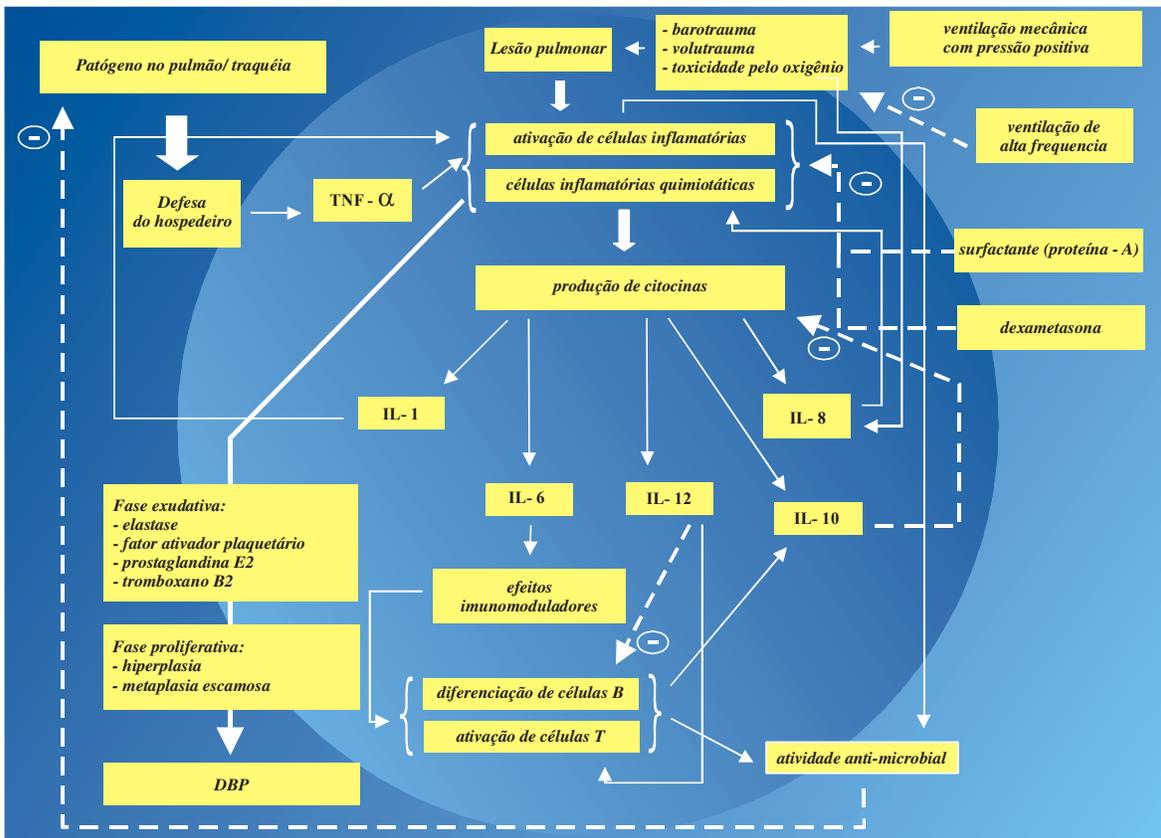


Figura 1- Aspectos patofisiológicos da DBP segundo DE DOOY, MAHIEU, VAN BEVER (2001).

1.2.5- Etiopatogenia

A DBP tem sido considerada uma doença de etiologia não totalmente estabelecida, sendo resultante de múltiplos fatores que atuam sobre um sistema pulmonar imaturo, sujeito a várias agressões e, ao mesmo tempo, com mecanismos de defesa ainda não desenvolvidos (NORTHWAY, 1992; BANCALARI, 2006).

1.2.5.1- Fatores maternos

As características gestacionais de risco e sua associação com a DBP referem-se a doenças e complicações freqüentemente observadas durante a gravidez.

A presença de corioamionite tem sido associada a trabalho de parto prematuro e aumento no risco de infecção neonatal (HILLIER *et al.*, 1988; BARTON *et al.*, 1999; BRACCI & BUONOCORE, 2003). Infecção de pulmão e ou traquéia adquirida antes mesmo do parto pode causar inflamação, lesando o pulmão e aumentando o risco de DBP (WATTERBERG *et al.*, 1996; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003).

Segundo ANDREWS *et al.* (1995), o índice de colonização assintomática do córioâmnion e do líquido amniótico aumenta à medida que diminui a IG em que ocorre o parto. Neste estudo, os autores relataram culturas positivas do corioâmnion em 73% das mulheres que apresentaram parto prematuro antes de 30 semanas e em 83% naquelas cujos RN pesaram menos de 1000g ao nascer. As bactérias colonizadoras iniciam um processo inflamatório em cascata e a liberação de numerosas citocinas, prostaglandinas e outras substâncias bioativas que podem induzir o amadurecimento cervical, o trabalho de parto prematuro e a rupturas das membranas. Essa resposta inflamatória pode também prejudicar a evolução do neonato, podendo causar dano neurológico, paralisia cerebral, enterocolite necrosante e DBP.

Em relação à doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), a literatura apresenta resultados conflitantes. Nos casos menos graves da DHEG é descrito um amadurecimento pulmonar intra-uterino conseqüente ao aumento do cortisol plasmático, levando a menor índice e gravidade de problemas respiratórios, menores necessidades de VM e oxigenioterapia, resultando em um melhor curso neonatal para o RN, portanto, com um menor risco de DBP (GLUCK & KULOVICH, 1973).

CUNHA (2002), em seu estudo sobre os fatores maternos e neonatais na incidência de DBP verificou que a DHEG comportou-se inicialmente de maneira protetora à incidência de DBP. Desta forma, foi considerado que esta hipertensão poderia estar refletindo uma doença menos grave em que nestes casos é descrito RN mais maduros, o que diminuiria a incidência da DBP. No entanto, quando se controla as variáveis de confundimento, PN e IG, o efeito protetor apesar de permanecer não foi significativo do ponto de vista estatístico (RTI: 0,4; IC95%: 0,2-1,1).

Por outro lado, outros estudos têm associado a DHEG com uma maior incidência de DBP (SCHIFF *et al.*, 1993; CARVALHO, FAUNDES, SANTOS, 1997).

Todavia, estes resultados menos satisfatórios, estão principalmente relacionados ao tempo de aparecimento da DHEG e a sua gravidade: quanto mais precoce o início da doença e mais grave, maior o número de nascimentos prematuros, bem como baixo peso, retardo de crescimento intra-uterino e maior incidência de DMH, todos estes fatores que podem contribuir diretamente ou indiretamente para o desenvolvimento da DBP (HEINONEN *et al.*, 1985; HAKULINEN *et al.*, 1988; TUBMAN *et al.*, 1991; SCHIFF *et al.*, 1993; WITHAGEN, VISSER, WALLENBURG, 2001; EGRETEAU *et al.*, 2001).

No entanto, a associação de DBP e DHEG não tem sido estabelecida definitivamente e os estudos que têm reavaliado este aspecto, ainda mostram dados discrepantes.

Em relação à idade materna, realização de pré-natal, número de consultas não têm sido motivo de análise em investigações sobre fatores associados ou de risco para DBP. No entanto, estes fatores poderiam influenciar a incidência de DBP na medida que podem interferir na taxa de prematuridade (SCHOOLL, HEDIGER, BELSKY, 1994).

Estudando a relação entre a ocorrência de DBP e o tratamento pré-natal com corticóide, VAN MARTER *et al.* (1990) publicaram que RN prematuros, filhos de mães que não receberam corticosteróides, apresentavam risco de 2,7 vezes para o desenvolvimento de DBP.

Um grande estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos pelo “National Institutes of Health” (NIH) entre 1976 e 1981 (COLLABORATIVE STUDY ON ANTENATAL STEROID THERAPY, 1981) encontrou uma significativa redução da DMH após a corticoterapia em 720 RN cujas mães tinham sido randomizadas para a utilização ou não de corticóide (dexametasona). A frequência de DMH nos RN do grupo submetido à administração antenatal de dexametasona foi de 13% versus 18% no grupo placebo.

Os resultados da metanálise conduzida por CROWLEY, (1995), englobando 15 estudos que envolveram mais de 3500 gestantes, indicaram uma redução de quase 50% na frequência de DMH com o uso de corticóide, de 22,6% para 13,3%, redução esta que, de acordo com WARD (1994), é significativa tanto estatística como clinicamente.

Em relação ao mecanismo pelo qual o corticóide pode diminuir a incidência de DBP, LIGGINS (1969) publicou a primeira evidência do uso de corticóide pré-natal interferir no processo de desenvolvimento pulmonar, levando uma maior maturação pulmonar fetal. Outros estudos, em modelos animais, têm também demonstrado aceleração da maturação pulmonar em adição ao aumento da produção de surfactante endógenos (DE LEMOS, SHERMETA, KNELSON, 1970; KESSLER, TRUOG, MURPHY, 1982).

Desta forma, o uso de corticóide pré-natal estimula a maturação pulmonar, aumentando a produção de surfactante e acelerando o desenvolvimento das estruturas alveolares e capilares, o que reduz a gravidade de DMH, a necessidade de ventilação mecânica e conseqüentemente o risco para DBP.

Quanto ao tipo de parto, apesar do parto cesárea ser mais evidenciado no grupo sem DBP a maioria dos trabalhos publicados não tem correlacionado este fator do ponto de vista estatístico com a DBP, ainda que sistematicamente avaliado (KRAYBILL *et al.*, 1989; KORHONEN *et al.*, 1999; CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2003).

1.2.5.2- Prematuridade

O único consenso unânime, na literatura, é sobre o principal fator de risco para o desenvolvimento da DBP, que é a imaturidade pulmonar e as variáveis ligadas a ela.

Com o nascimento prematuro, o crescimento e o desenvolvimento do pulmão é rompido e o pulmão imaturo é exposto a estímulos adversos no momento em que é mais suscetível (deficiência de surfactante e mecanismos antioxidantes inadequados), a lesão relacionada a agentes oxidantes e pressões ventilatórias (FRANK, 1985; KORONES, 1996).

Segundo MARGOTTO (2004), o pulmão fetal não começa alveolarizar até por volta de 32 semanas de IG e a alveolização continua após o nascimento até próximo do final do segundo ano de vida, quando a criança passa a ter 300 milhões de alvéolos. Entre 32 semanas e a termo, por volta de 1/3 do número de alvéolos da fase adulta se forma nesta janela de tempo. A interferência neste processo de rápida formação de alvéolos causará um grave prejuízo no desenvolvimento pulmonar.

De acordo com SUGUIHARA & LESSA (2005), a histopatologia da lesão pulmonar é diferente nos RN porque o pulmão do prematuro extremo encontra-se em um estágio de desenvolvimento menos avançado. O grau de desenvolvimento de um pulmão de 24-26 semanas é muito diferente do que o de 30-32 semanas de idade gestacional. Com 24 semanas, o pulmão encontra-se no estágio de desenvolvimento canalicular, que se estende de 16 a 26 semanas de idade gestacional e se caracteriza pela diferenciação dos pneumócitos tipo 2, pelo início do desenvolvimento da circulação pulmonar e o de sáculos finos que futuramente formarão os alvéolos. Nesse estágio, o pulmão começa a ser viável para troca gasosa. Com 30 semanas, o pulmão encontra-se no estágio sacular. Esse período desenvolve-se entre 26-28 a 32-36 semanas de idade gestacional e caracteriza-se pelo aumento desses sáculos e diminuição do espaço intersticial. O estágio alveolar estende-se de 32-36 semanas de idade gestacional até mais ou menos 2 anos de vida. Assim, o parto prematuro e o estabelecimento da respiração interrompem o desenvolvimento normal dos alvéolos e da vasculatura pulmonar destes RN.

Adicionalmente, o grau de agressão imposto a um pulmão imaturo parece ser determinante na doença respiratória aguda e subsequente desenvolvimento da DBP (HOLTZMAN & FRANK, 1992).

Além disso, tem sido amplamente comprovado que RN com DBP têm um peso médio e uma IG média menor que àqueles sem a doença (BANCALARI & TILO, 1986; PALTA *et al.*, 1991; CORCORAN *et al.*, 1993; FARSTAD & BRATLID, 1994; ROJAS *et al.*, 1995; CLEMENT, 1996; CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2001a; EGRETEAU *et al.*, 2001, CUNHA, 2002).

Da mesma maneira, que o risco de DBP aumenta claramente com a diminuição do PN e IG (CORCORAN *et al.*, 1993; HAGAN *et al.*, 1995; KORHONEN *et al.*, 1999; YOUNG *et al.*, 1999; VAN MARTER *et al.*, 2000; VERY, 2002; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003; CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2003; TAPIA *et al.*, 2006).

Desta forma, a associação entre RNMBP e DBP reflete o papel importante da prematuridade no desenvolvimento da DBP, sendo a doença mais freqüente quanto mais imaturo for o RN.

1.2.5.3- Outros fatores neonatais

Os RN de sexo masculino têm maior risco de desenvolver DBP (O'BRODOVICH & MELLINS, 1985; KRAYBILL *et al.*, 1989; PALTA *et al.*, 1991; TODD, JANA, JOHN, 1997), da mesma maneira que, estes RN apresentam maior risco para desenvolver DMH em relação aos RN do sexo feminino, em que o amadurecimento do pulmão fetal ocorre mais precocemente (BEPPU, 1998). No entanto, outras publicações mais recentes, não encontraram diferenças significativas em relação ao sexo (MANKTELOW *et al.*, 2001; VERY, 2002; CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2003).

Associação de DBP com as condições de nascimento do RN avaliadas pelo Apgar têm sido descritas. PALTA *et al.*, em 1991, verificaram que RN com baixo escore de Apgar de 1º minuto apresentavam maior risco de DBP (OR: 2,02; IC 95% 1,64-2,47). De maneira similar, HAKULINEN *et al.* (1988) observaram que o melhor preditor para o desenvolvimento de DBP foi a necessidade de O₂ a 100% por mais de 24 h, presença de pneumonia e Apgar de 5º minuto < 7, já que 69% dos RN com DBP tinham Apgar de 5º minuto < 7 (p = 0,01). Apesar destes dois estudos sugerirem o índice de Apgar de 1º e 5º minutos inferiores a 7 como fator de risco para DBP, estas pesquisas apresentaram problemas metodológicos sérios.

No estudo de PALTA *et al.* (1991) dos RN selecionados para o estudo, 40% destes precisaram ser excluídos por motivos de transferência, morte antes dos 30 dias de vida e não obtenção do termo de consentimento dos pais. Os autores sugeriram que os resultados para comparação necessitariam de uma avaliação cuidadosa na interpretação dos dados, visto que os RN excluídos tiveram um impacto substancial nos achados deste estudo. No estudo de HAKULINEN *et al.* (1988) ocorreu falta de controle dos fatores de confusão, PN e IG, na análise estatística, considerando que o índice de Apgar no RNPT pode estar mais baixo em função do desenvolvimento neurológico do RN (APGAR, 1953).

Em contrapartida, outros trabalhos que avaliam a associação de fatores neonatais com DBP não têm encontrado significância estatística para esta variável (KRAYBILL *et al.*, 1989; FARSTAD & BRATLID, 1994; ROJAS *et al.*, 1995; PARKER, LINDSTROM, COTTON, 1996; FENTON *et al.*, 1996; TODD, JANA, JOHN, 1997; KORHONEN *et al.*, 1999; CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2003).

Em relação adequação peso/idade, o RN pequeno para idade gestacional (PIG) parece apresentar menor risco de DBP, tendo em vista que uma possível aceleração na maturação pulmonar nos RN PIG poderia protegê-los da DBP. Vários estudos têm demonstrado este efeito protetor em relação a incidência de DBP (HAKULINEN *et al.*, 1988; KAYATA, GREER, BOYLES, 1989; PALTA *et al.*, 1991).

KORHONEN *et al.* (1999) confirmaram este achado ao demonstrar que 35% dos RN do grupo sem DBP utilizando critério diagnóstico de 28 dias eram PIG ($p = 0,01$). Ainda no mesmo estudo, quando analisado em modelo de regressão logística, o RN PIG foi associado a DBP como fator protetor (OR: 0,39; IC 95% 0,18-0,85). No entanto, CUNHA (2002) não encontrou uma incidência significativamente menor da doença para os RN PIG (1,1; IC 95%: 0,6-2,0).

Quanto à participação dos distúrbios respiratórios na gênese da DBP, são vários os relatos de correlação entre DBP e os quadros de DMH. A ocorrência de DMH originou um risco 5,2 vezes maior para o desenvolvimento de DBP (KORNHAUSER *et al.*, 1994; FARSTAD & BRATLID, 1994).

Outro fator como, a insuficiência precoce da adrenal, parece estar envolvido na patogenia da DBP. Crianças com um nível mais baixo de cortisol, na primeira semana de vida tem uma incidência aumentada de inflamação pulmonar e DBP, uma vez que o tratamento precoce com baixas doses de hidrocortisona aumentou a sobrevivência de crianças sem DBP (WATTERBERG *et al.*, 1999).

1.2.5.4- Toxicidade pulmonar pelo oxigênio

Na literatura, estudos experimentais têm demonstrado o efeito lesivo de concentrações elevadas de O_2 sobre o parênquima pulmonar.

BROOKSBY, DENNIS, STALEY (1966) já haviam observado lesão pulmonar com presença de bolhas na superfície pleural, hiperplasia bronquiolar, enfisema e alterações de vasos e capilares em ratos expostos a 100% de O_2 por 4 semanas.

VAN ASBECK, HOIDAL, VERCELLOTI (1985) demonstraram associação entre altas concentrações de O₂ e aumento na permeabilidade capilar, desenvolvimento de edema e traqueobronquite necrosante.

Posteriormente SHAFFER, O' NEILL, BRADT (1987), utilizando ratos expostos a 100% de O₂ por 8 dias, observaram lesão pulmonar progressiva, até enfisema.

Resultado similar foi constatado por RANDELL, MERCER, YOUNG (1990) ao demonstrarem que ratos expostos à concentração de O₂ de 95% por 7 dias, apresentavam anormalidades pulmonares que incluíam alargamento de ductos alveolares, edema intersticial com aumento da celularidade composta, principalmente de macrófagos e fibroblastos.

COALSON, WINTER, DE LEMOS (1995) também em modelo animal, reportaram que frações de oxigênio (FiO₂) elevadas podem impedir a septação pulmonar no estágio sacular, resultando em hipoalveolização e desenvolvimento capilar anormal, sugerindo uma alteração no processo de desenvolvimento pulmonar normal.

Mais recentemente, DAVIS (2002) publicou que leitões ventilados com 100% de O₂ por 48h produziu resposta inflamatória e lesão pulmonar.

Estes trabalhos demonstram que a exposição a elevadas concentrações de O₂ pode produzir alterações morfológicas pulmonares semelhantes àquelas observadas na DBP.

Sob condições normais, existe um equilíbrio entre a produção de radicais livres e defesas antioxidantes que protegem as células. Este equilíbrio pode ser perturbado por produção aumentada de radicais livres sob condições de hiperóxia, reperusão-isquêmica associada com asfixia ou inflamação.

A exposição a elevadas concentrações de O₂ induz a produção aumentada de radicais livres de O₂ (íon superóxido, radicais peróxidos, radical hidroxila, oxigênio livre). O estresse oxidativo aumentado pode resultar em lesão pulmonar, a não ser que o pulmão seja capaz de compensar por defesas antioxidantes proporcionalmente aumentadas.

O RNPT pode ser mais suscetível a dano pelos radicais livres por não possuir concentrações adequadas de enzimas antioxidantes ao nascimento.

FRANK & GROSECLOSE (1984) documentaram que o desenvolvimento das enzimas antioxidantes (superóxido-dismutase, catalase, enzima de conversão do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio e glutathione peroxidase) em pulmões de coelhos, aumenta 150%, no último trimestre da gestação, coincidindo com a maturação do sistema surfactante.

O nascimento prematuro, antes do desenvolvimento de enzimas antioxidantes em quantidade suficiente, pode expor o RN a concentrações supra-fisiológicas de radicais livres de O_2 e aumentar o risco de lesão pulmonar.

No RNPT ocorre um desequilíbrio entre um agente agressor oxidante sobre um tecido com capacidade antioxidante limitada, sendo esta maior quanto menor for a IG e o PN. Este desequilíbrio pode resultar em dano pulmonar.

Os metabólitos do O_2 podem causar efeitos tóxicos por meio de dois mecanismos de ação, pela ação direta sobre a célula endotelial ou pela produção de fatores que favorecem a liberação de substâncias quimiotáticas pelos macrófagos alveolares, que estimulam a migração de PMN e aumentam sua aderência ao endotélio, iniciando uma reação em cadeia que pode resultar em destruição tecidual, com redução do número de alvéolos, superfície interna pulmonar e desenvolvimento vascular (HOLTZMAN & FRANK, 1992).

FRANK & SOSENKO (1991) demonstraram que alteração do surfactante pulmonar, lesão de pneumócitos tipo I e do tipo II, e de células ciliares também estavam presentes em RN submetidos a altas concentrações de O_2 . A deficiência de surfactante, já existente na prematuridade pode agravar, ainda mais, a lesão pulmonar, acarretando aumento do risco de atelectasias, redução da complacência e desequilíbrio da relação ventilação-perfusão que complicam as trocas gasosas e o manejo da VM.

A concentração precisa de O_2 que é tóxica para o pulmão depende da maturação pulmonar, da duração da exposição ao O_2 e da suscetibilidade individual ao O_2 , a qual é relacionada ao ritmo metabólico e ao nível de antioxidantes endógenos protetores (DINIZ, 1999). Mesmo FiO_2 0,21 com PaO_2 110mmHg é hiperoxêmico para um RN prematuro que vive em uma situação de relativa hipóxia ($PaO_2 < 40$ mmHg) intra-útero (FRANK, 1992).

Na descrição inicial da doença NORTHWAY, ROSAN, PORTER (1967) observaram que todos RN que desenvolveram DBP tinham recebido elevadas concentrações de O₂ por mais de 150 h.

EDWARDS, DYER, NORTHWAY (1977) encontraram que a ocorrência de DBP foi diretamente relacionada à duração da exposição à concentração de O₂ acima de 40%.

CORCORAN *et al.* (1993) constataram que a média da FiO₂ máxima entre RN ventilados durante a primeira semana de vida foi significativamente maior para os RN com DBP comparado aos RN sem a doença ($p < 0,001$). Ainda no mesmo estudo, FiO₂ > 0,60 por mais de 24h esteve associada à DBP (OR: 2,87; IC 95% 1,11-7,42). Resultados semelhantes também foram verificados por VAN MARTER *et al.* (2000) que encontraram que altas concentrações de FiO₂ aumentam o risco para DBP.

Mais recentemente, TIN *et al.* (2001) demonstraram que RN que receberam suplemento de oxigênio para manter a saturação entre 88-98% desenvolveram mais DBP do que aqueles que receberam oxigênio para manter a saturação entre 70-90%.

Esses trabalhos permitem inferir que tanto a concentração de O₂ quanto o seu tempo de utilização, estão intimamente relacionados ao desenvolvimento de DBP.

1.2.5.5- Ventilação mecânica: barotrauma/volutrauma

A DBP é uma complicação freqüente em RN prematuros ventilados mecanicamente (CORCORAN *et al.*, 1993; MARGOTTO, 1999; BANCALARI & DEL MORAL, 2001; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003; DONN & SINHA, 2003).

Chamando a atenção para a possível importância de que eventos pós-natais precoces pudessem contribuir para a injúria pulmonar CARLTON *et al.* (1997) observaram que o pulmão de animais prematuros contém poucos macrófagos maduros ou granulócitos, mas estes aparecem assim que a VM é iniciada. O aparecimento de granulócitos em lavados alveolares correlaciona-se com edema pulmonar e com o surgimento de indicadores

precoces de injúria ocorrendo em paralelo com o decréscimo dos granulócitos circulantes. RN prematuros que apresentam queda dos granulócitos com aproximadamente uma hora de vida, têm um elevado risco de desenvolver DBP.

COALSON *et al.* (1999) desenvolveram um modelo com babuínos extremamente imaturos (125 dias de gestação) submetidos à VM não agressiva e sem a presença da hiperoxia, demonstrando o bloqueio do desenvolvimento alveolar normal e a desorganização da arquitetura pulmonar. A iniciação de VM em animais prematuros previamente tratados com surfactante causou uma resposta inflamatória sugerindo que qualquer VM no pulmão de prematuro pode ser lesiva (NAIK *et al.*, 2000).

Os estudos citados anteriormente mostram que não é necessário ventilar um RN prematuro por muito tempo para causar lesão pulmonar, apenas alguns ciclos ventilatórios já podem desencadear uma reação inflamatória.

Desta forma, IRAZUZTA (2004) enfatiza que a VM não é somente uma terapia de suporte para a insuficiência respiratória, mas um componente do processo contínuo: dano-reparo-recuperação da lesão.

Segundo HISLOP (2001) RN prematuros que não necessitam de VM o crescimento, o desenvolvimento das vias aéreas e a multiplicação alveolar continuam normalmente.

A lesão induzida pelo ventilador tem sido associada ao barotrauma, quando pressões excessivas utilizadas durante a VM podem causar escapes de ar e ao “volutrauma”, quando o volume corrente administrado distende excessivamente áreas pulmonares, ocasionando estiramento e ruptura tecidual, seguida de extravasamento capilar, edema alveolar, anormalidades na produção e distribuição do surfactante. Assim a aplicação repetitiva de forças de pressão ou distensão excessivas, produz distorção arquitetural e inflamação em regiões instáveis do pulmão (PIVA *et al.*, 2000; DONN & SINHA, 2003; VIANA *et al.*, 2004; SUGUIHARA & LESSA, 2005).

A VM, em especial, com pressão positiva para tratamento da DMH atuando sobre o pulmão imaturo, já lesado, relaciona-se mais freqüentemente ao barotrauma que está associado à deficiência do surfactante (DE LEMOS & COALSON, 1992).

Com a deficiência de surfactante, as forças de tensão superficial são elevadas o que contribui para áreas de atelectasia não homogêneas, havendo áreas com complacência muito reduzidas em oposição à outras com complacência próximas ao normal. A atelectasia leva a uma redução do número de interfaces juncionais, com cada uma delas tendo que suportar maior pressão ou distensão. As unidades alveolares não recrutadas adequadamente sofrem abertura inspiratória e colapso expiratório de maneira cíclica, levando a liberação de mediadores inflamatórios (DONN & SINHA, 2003; MARINI & GATTINONI, 2004; CHU, WHITEHEAD, SLUTSKY, 2004).

Dependendo do padrão ventilatório adotado, pode-se induzir a lesões pulmonares progressivas (RANIERE & SLUTZ, 1999; VIANA *et al.*, 2004).

Sendo assim, o emprego de pressões inspiratórias capazes de expandir os alvéolos atelectásicos pode, no entanto, causar alterações patológicas sobre outras aéreas não comprometidas do pulmão, ocasionando ruptura da membrana alvéolo-capilar, com formação de dilatações císticas dos canais alveolares, que podem evoluir para enfisema intersticial, pneumotórax ou pneumomediastino (ACKERMAN, CARLSON, KEICHL, 1984).

BARRINGTON & FINNER (1998) demonstraram que o índice de enfisema intersticial e pneumotórax geralmente resultante da hiperdistensão estavam fortemente associados com o aumento de risco para DBP.

No que diz respeito a gravidade da lesão, ela parece se correlacionar com a intensidade de pressão máxima usada. Segundo CORCORAN *et al.* (1993), pressões inspiratórias positiva (PIP) acima de 25 centímetros de água (cmH₂O) induzem lesões pulmonares mais graves, uma vez que a probabilidade de desenvolver DBP é diretamente proporcional à agressividade da VM.

Outro aspecto difícil de diferenciar é se a lesão aguda que leva ao desenvolvimento de DBP é causada por barotrauma ou pelos efeitos tóxicos da suplementação de O₂. Esse fator é confuso, porque quanto mais grave for o quadro respiratório inicial, maior também será a necessidade do O₂ inalado (PROCIANOY, 1998).

DAVIS *et al.* (1991) demonstraram que as alterações fisiológicas, bioquímicas, celulares e histológicas de lesão pulmonar aguda que precedem o desenvolvimento da DBP, eram mínimas em leitões RN sujeitos a VM sob pressão positiva com ar ambiente, mas eram muito mais significativas quando submetidos à 100% de O₂ e VM, sendo estes efeitos aditivos e possivelmente sinérgicos.

Por outro lado, mais recentemente, tem sido considerado que grandes variações de volume dos pulmões, mais que a própria pressão em si, sejam os principais responsáveis pelas lesões pulmonares durante a VM. Altos volumes correntes causam danos ao endotélio dos capilares pulmonares, ao epitélio alveolar e de vias aéreas, causando extravasamento de fluidos, proteínas e sangue para as vias aéreas, alvéolos e interstício. Assim, há interferência na dinâmica pulmonar, inibição do surfactante e promoção da inflamação pulmonar (MARGOTTO, 2004; SUGUIHARA & LESSA, 2005).

DREYFUSS, SOLER, BASSET (1988) demonstraram que ratos ventilados com grande volume corrente durante 20 minutos apresentavam significativo edema pulmonar, enquanto os ratos ventilados com pequeno volume corrente e PIP elevado não apresentavam edema pulmonar.

De maneira similar HERNANDEZ & LOGUS (1989), utilizando coelhos ventilados com PIP de 45 cm H₂O, observaram que naqueles em que havia restrição da caixa torácica com faixa elástica não se detectava alterações histológicas dos pulmões, ao contrário dos coelhos sem restrição de caixa torácica e com PIP de 30 cm H₂O, que tinham evidentes lesões histológicas pulmonares.

Outros estudos, em modelos animais com uso de volumes correntes excessivos e a conseqüente supradistensão cíclica de alvéolos, mesmo que em pulmões saudáveis, está relacionado à instalação de dano pulmonar, resultando na liberação de várias citocinas pró-inflamatórias e na produção de componentes da matrix celular e fatores de crescimento. Estas lesões inflamatórias podem se associar à DBP (DREYFUSS, SOLER, BASSET, 1985; EHRENKRANZ & MERCURIO, 1992; NAIK *et al.*, 2000; IRAZUZTA, 2004).

Uma das especulações na forma de avaliar o impacto da ventilação e relacioná-la ao risco de DBP refere-se aos níveis de PaCO₂. Estudos retrospectivos sugerem que a DBP ocorre mais freqüentemente nos RN com hipocapnia (KRAYBILL *et al.*, 1989; GARLAND *et al.*, 1995).

KRAYBILL *et al.* (1989) em um estudo multicêntrico, estudando 235 RN com peso 751-1000g, tratados sem surfactante exógeno, observaram que o melhor preditor de DBP era a PaCO₂ < 40 mmHg entre 48 e 96 h de vida. Nos 10 centros a incidência de DBP era inversamente proporcional aos níveis da PaCO₂ entre 48 e 96 h de vida. Da mesma forma, outro estudo retrospectivo, com prematuros que receberam surfactante exógeno, evidenciou que o risco de DBP estava intimamente relacionado com o nível de PaCO₂ pré-surfactante, independente da gravidade do quadro respiratório. A análise dos resultados concluiu que o risco era três vezes maior quando a PaCO₂ estava entre 30 e 39mmHg e 5,6 vezes quando a PaCO₂ < 29mmHg, quando comparado aos RN com PaCO₂ ≥ 40mmHg (GARLAND *et al.*, 1995).

Esses achados mostram que a VM não é apenas terapia, mas também um fator decisivo na progressão e desenvolvimento da lesão pulmonar e subsequente DBP e com sucesso e fracasso intrinsecamente dependente da estratégia utilizada.

1.2.5.6- Infecção

A infecção desempenha papel especialmente importante nos RNMBP que desenvolvem DBP, depois de terem recebido tempo prolongado de VM (BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003).

ROJAS *et al.*, (1995) demonstraram que a ocorrência de infecção nosocomial está associada com um aumento no risco para o desenvolvimento de DBP (OR: 4,4; IC95% 1,3-14,5). Isto pode ser explicado pelo fato de que a infecção leva a uma progressiva deteriorização na função pulmonar do RN e um aumento na sua necessidade ventilatória e de oxigenoterapia acompanhado pelos sinais de falência respiratória, podendo finalmente desenvolver DBP.

Muitos estudos têm relacionado colonização traqueal com *Ureaplasma urealyticum* e o desenvolvimento de DBP (CASSEL, WAITES, GROUSE, 1988; HOLTZMAN, HAGEMAN, YOGEV, 1989; ABELE *et al.*, 1998).

Estes achados foram confirmados recentemente por BAIER, LOGGINS, KRUGER (2001) que verificaram que a DBP se desenvolveu em 88% dos RN colonizados com *U. urealyticum* comparado com 41% daqueles com cultura negativa. Esse micoplasma poderia causar infecção pulmonar crônica, com o RN necessitando de suporte respiratório prolongado o que resulta em maior lesão pulmonar.

Outro mecanismo relaciona a produção, por esse microorganismo, de fosfolipases que catalisariam a liberação de ácido araquidônico a partir de depósitos de fosfolípidos de membrana e de seu metabolismo, com elevação de leucotrienos, aumentando ainda mais a lesão pulmonar por recrutamento de PMN e aumento de permeabilidade vascular (WATTERBERG *et al.*, 1996).

Colonização de pulmões por citomegalovírus após o nascimento também tem sido associada com o aumento de risco para DBP (SAWYER, EDWARDS, SPECTOR, 1987).

Outras viroses têm sido investigadas, tais como enterovírus e parvovírus, e sua associação com o desenvolvimento de DBP. Um estudo demonstrou significativa associação entre infecção por adenovírus e o desenvolvimento de DBP (COUROUCLI *et al.*, 2000).

Desta maneira, mecanismos de defesa pouco desenvolvidos nos pulmões de RN prematuros tornando-os mais suscetíveis à colonização e subsequente infecção, podem contribuir para o agravamento do quadro pulmonar e a ocorrência de DBP (WRIGHT, 1997; MARSHALL *et al.*, 1999; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003).

1.2.5.7- Inflamação

A inflamação parece desempenhar um papel importante na gênese da DBP. A resposta inflamatória é complexa e envolve um processo dinâmico entre citocinas pró e antiinflamatórias (BRACCI & BUONOCORE, 2003).

Segundo GRONECK *et al.* (1994) um significativo aumento na quantidade de células inflamatórias e várias citocinas têm sido encontradas na via aérea de RN que desenvolvem DBP.

Citocinas pró-inflamatórias são necessárias para recrutamento e ativação de leucócitos, mas estas se liberadas de forma descontrolada podem induzir lesão tecidual excessiva (KOTECHA *et al.*, 1996; NIU *et al.*, 1998; JOBE & BANCALARI, 2001; IRAZUZTA, 2004).

No RNPT, a lesão pulmonar pode ser causada por uma falha da modulação e controle da resposta inflamatória. STANDIFORD & HUFFNAGLE (1997) verificaram em RN que, subseqüentemente, desenvolvem DBP ocorre elevação de concentrações de citocinas pró-inflamatórias no fluido amniótico e em amostra de lavado broncoalveolar.

Por outro lado, JONES *et al.* (1996) constataram que em condições de inflamação pulmonar, o RNPT pode ser incapaz para ativar a interleucina-10 (IL-10). A IL-10 é uma citocina produzida pelos macrófagos, células-T e células-B cuja função é antiinflamatória.

O mecanismo inflamatório da DBP envolvendo as principais IL pode ser visto na Figura 1.

Sendo assim, esses dados sugerem que as citocinas desempenham papel adjuvante, aparecendo como conseqüência ou fator contribuinte da lesão pulmonar, com subseqüente aumento no risco de DBP.

1.2.5.8- Edema Pulmonar

O edema pulmonar contribui significativamente para o desenvolvimento da DBP. BROWN, STARK, SOSENKO (1978) observaram que RN que desenvolveram DBP tinham recebido uma maior ingesta hídrica nos primeiros cinco dias de vida quando comparado com RN que não desenvolveram a doença.

Adicionalmente, SPITZER, FOX, DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1981) publicaram dados sugerindo que RN com DMH que apresentaram débito urinário diminuído nos primeiros dias de vida poderiam ser de alto risco para desenvolver DBP. Desta maneira, esses estudos sugerem que um aumento na quantidade de líquido pulmonar pode aumentar o risco de DBP em RNPT.

Ainda considerando o aumento de fluido intersticial, tem sido amplamente comprovado que recém-nascidos com persistência do canal arterial (PCA) têm elevada incidência de DBP (HSCOET, HAMON, DIDIER, 1994; ROJAS *et al.*, 1995; GONZALEZ, SOSENKO, CHANDAR, 1996; KINALI *et al.*, 1999; KORHONEN *et al.*, 1999; CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2001b; MARGOTTO, 2004, TAPIA *et al.*, 2006).

Levando em consideração estes aspectos, VAN MARTER *et al.* (1990) demonstraram associação entre ingestão hídrica liberal, PCA e edema pulmonar com a ocorrência de DBP. O provável mecanismo aventado por eles seria da ingesta hídrica aumentada com aumento do débito pulmonar, causando a reabertura do canal arterial, com conseqüente edema pulmonar intersticial que podem acarretar diminuição da complacência pulmonar. Estes eventos podem levar à necessidade de VM com altas pressões ventilatórias e altas concentrações de O₂, aumentando o risco para DBP.

Segundo DEL MORAL *et al.* (2001) um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar pode induzir a migração e a ativação de neutrófilos no pulmão e contribuir para a progressão da cascata inflamatória. Estes fatores interrelacionados podem explicar a forte associação entre PCA e o aumento do risco para DBP.

1.2.5.9- Genética

Tem-se observado que RN com uma forte história familiar de atopia e asma, têm maiores chances de desenvolver DBP. NICKERSON & TAUSSING, em 1980, encontraram história familiar positiva de asma, em 77% de RN com DMH, que subseqüentemente desenvolveram DBP, comparado com somente 33% do grupo controle.

BERTRAND *et al.* (1985) avaliaram a relação de prematuridade, DMH, e a necessidade de VM à uma história familiar de hiperreatividade de via aérea. A gravidade da doença pulmonar estava diretamente relacionada ao grau de prematuridade e a duração da exposição ao O₂. Porém, irmãos e mães de RN com DMH apresentavam significativa evidência de reatividade de via aérea, sugerindo que todos os três fatores

possam estar envolvidos. Por outro lado, HAGAN *et al.* (1995) não encontraram relação entre asma e DBP, mas reportaram que famílias com história de asma estão associadas com o aumento na gravidade da DBP.

Atualmente, os estudos genéticos sobre DBP têm mostrado avanços promissores, como a descoberta de fatores de crescimento que participam do desenvolvimento pulmonar e vascular fetal e neonatal, dos quais se destacam o fator de crescimento do tecido conectivo, o fator de crescimento endotelial vascular, o fator de crescimento de transformação-beta, as angiopoetinas e as endotelinas, entre outros.

O Laboratório de Pesquisa da Divisão de Neonatologia da Universidade de Miami também está trabalhando nessa linha de pesquisa, e, recentemente, observou-se um significativo aumento do fator de crescimento do tecido conectivo nos pulmões de ratos recém-nascidos ventilados com volume corrente alto, comparados aos ventilados com volume corrente normal e aos não ventilados (CAPASSO *et al.*, 2004).

Nesse sentido, talvez a descoberta dos genes que regulam a reação inflamatória e as lesões deletérias do oxigênio possa gerar terapias que proporcionarão um desenvolvimento alveolar e vascular adequados do pulmão do prematuro extremo, reduzindo, assim, a incidência de DBP.

1.2.5.10- Aumento da resistência das vias aéreas

Alguns RN que desenvolvem DBP têm aumento da resistência pulmonar na primeira semana de vida, sugerindo que a obstrução de via aérea seja um marcador dos RN com maior risco para a doença (GERHARDT, HEHRE, FELLER, 1987).

GOLDMAN, GERHARDT, SONNI (1983), realizaram testes de função pulmonar em 19 RN que foram ventilados mecanicamente para DMH em média de 4 para 5 dias de idade, e verificaram que 8 RN neste grupo desenvolveram DBP com valores médios de resistência pulmonar significativamente mais altos que naqueles RN que não desenvolveram a doença.

No que diz respeito à causa da hiperreatividade brônquica, não está clara, mas pode ser secundária a inflamação, alteração tônico-neurogênica, mudanças estruturais, hiperplasia e metaplasia epitelial, edema de mucosa, hipertrofia da musculatura lisa, aumento do muco e fatores genéticos (STOCKER, 1988).

Desta maneira várias pesquisas têm especulado que a mensuração da resistência pulmonar na primeira semana de vida em RNPT com significativa doença pulmonar, poderia ser um preditor sensível para identificar quais RN seriam de alto risco para desenvolver DBP (COATES *et al.*, 1994; FITZGERALD *et al.*, 2000).

1.2.5.11- Nutrição

O RNPT tem necessidades nutricionais aumentadas por necessidades metabólicas e de crescimento rápido. O não fornecimento dessa quantidade extra pode desenvolver um estado catabólico que é provavelmente um fator importante de contribuição para o desenvolvimento da DBP (HOLTZMAN & FRANK, 1992).

A grande frequência com que doenças respiratórias incidem no grupo de RNMBP, geralmente os que apresentam maior risco para desenvolver DBP, cria impedimento para o estabelecimento de um regime alimentar eficiente nestes RN. Além disso, a alimentação de RN com doenças pulmonares pode desencadear deterioração transitória da função respiratória e das condições de oxigenação (FARREL & AVERY, 1975; MEZZACAPPA, 2000).

Outro aspecto, é que os RN apresentam reserva calórico-protéica corpórea limitada, já que o armazenamento de gordura e glicogênio nestes RN supre muito pouco reservas calóricas para proteger contra curtos períodos de ingesta calórica insuficiente. Sendo assim, RNMBP são mais vulneráveis a desnutrição.

SOSENKO, INNIS, FRANK (1991) observaram que a desnutrição em geral e a baixa oferta de proteínas em particular, aumenta a vulnerabilidade dos prematuros a injúria pulmonar induzida por oxidantes. Baixos níveis de glutathion podem prejudicar a resposta

antioxidante e a desnutrição protéica pode interferir com o crescimento pulmonar e síntese de DNA.

Recentemente, em um estudo da rede neonatal do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, DUARA *et al.* (2004) demonstraram que a incidência de DBP foi significativamente menor nos prematuros alimentados com leite materno, comparados aos que receberam fórmula láctea (OR:0,64; IC95%:0,44-0,93; $p < 0,03$). Esse resultado deve-se provavelmente à qualidade imunológica e à alta concentração de antioxidantes do leite materno.

Levando em consideração estes aspectos, nutrição inadequada pode potencializar os efeitos deletérios de O_2 e barotrauma, função de músculos respiratórios, prejudicar a reparação pulmonar, retardar o crescimento de tecido pulmonar, além de aumentar a suscetibilidade a infecções. Cada um desses fatores, se comprometidos, podem contribuir direta ou indiretamente para o desenvolvimento de DBP (BANCALARI & SOSENKO, 1990).

Entre a IG de 26-28 semanas até próximo ao termo, o feto humano passa por um período de rápido crescimento pulmonar, resultando em um aumento de 6 vezes mais o volume, com desenvolvimento de aproximadamente 50 milhões de alvéolos, e aumento de aproximadamente 10 vezes na superfície de troca gasosa (MERKUS, HAVE-OPBROEK, QUANJER, 1996).

Desta maneira, o RNPT nascido antes desta fase rápida de crescimento pulmonar, e freqüentemente recebendo nutrição inadequada, pode apresentar danos para o crescimento pulmonar. Inibição do crescimento pulmonar tem sido associado com a ingesta calórica inadequada em modelos animais. FRANK & GROSECLOSE (1982) verificaram que ratos RN desnutridos tinham diminuído índices de crescimento (diminuição do peso pulmonar, diminuição dos níveis de proteína e conteúdo de DNA), enquanto ratos desnutridos e expostos à hiperóxia tiveram um impacto maior no crescimento pulmonar.

De forma semelhante tanto a quantidade de nutriente quanto o tipo são importantes nesse processo.

FORMAN, ROTMAN, FISHER (1983) demonstraram que enzimas antioxidantes podem desempenhar um papel fundamental na proteção do pulmão contra lesão pulmonar a hiperóxia e diminuição do risco para DBP.

O efeito protetor dos ácidos graxos polinsaturados contra injúria pulmonar foi demonstrado experimentalmente em animais (SOSENKO, INNIS, FRANK, 1991). Entretanto, estudo randomizado e controlado da administração precoce de ácidos graxos polinsaturados em prematuros não mostraram proteção contra DBP em RNPT (SOSENKO, RODRIGUEZ-PIERCE, BANCALARI, 1993). A ausência de efeito protetor foi atribuída a presença de produtos tóxicos da peroxidação lipídica nas preparações lipídicas. Contudo os novos preparados de lipídios diminuíram esses fatores e novos trabalhos merecem ser feitos.

A vitamina A, nutriente essencial na promoção da regeneração e integridade do epitélio pulmonar, também pode ser deficiente em RNPT, visto ser transferido da mãe para o feto predominantemente durante o último trimestre da gestação. Desta forma, concentrações baixas desta vitamina têm sido associada com aumento na incidência de DBP (HUSTEAD *et al.*, 1984; SHENAI *et al.*, 1987; HOLTZMAN & FRANK, 1992; VERMA *et al.*, 1996).

TYSON *et al.* (1999) recentemente demonstraram uma diminuição significativa da DBP em RNMBP suplementados com vitamina A. Nutrientes adicionais como o inositol, aminoácidos contendo enxofre e o selênio podem prover um efeito protetor adicional ao RN contra a DBP (HALLMAN *et al.*, 1992).

Portanto, deficiência nutricional parece contribuir de maneira crucial para o desenvolvimento de DBP e adequada e específica suplementação nutricional pode desenvolver papel importante na proteção contra a lesão pulmonar crônica.

Como se verificou, a literatura internacional é bastante extensa e inconclusiva no que diz respeito aos pressupostos fatores de risco para DBP. No entanto, estas variáveis devem ser analisadas em cada serviço, pois podem variar de acordo com a realidade da população estudada, do tipo de atendimento fornecido ao RN e do critério diagnóstico utilizado.

2- JUSTIFICATIVA

A DBP tem se tornado cada vez mais freqüente nas UTIN e é responsável por parcela significativa da morbimortalidade no período neonatal. Esta doença apresenta vários aspectos ainda não totalmente elucidados. Exemplos são a não padronização dos critérios diagnósticos, controvérsias quanto aos fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da DBP, não existindo um consenso sobre a melhor maneira de assistir aos prematuros, visando diminuir a incidência desta doença grave e debilitante.

A DBP tem grande importância clínica e de saúde pública, já que atualmente é reconhecida como uma das principais causas de doença respiratória crônica na infância, levando a hospitalizações freqüentes e prolongadas com altos índices de mortalidade e alterações do crescimento pômdero-estatural e desenvolvimento neuro-psicomotor. Tamanho impacto justifica o grande investimento nas pesquisas para identificar suas causas e buscar alternativas para prevenção e tratamento.

Apesar da alta freqüência e morbidade da DBP nas UTIN existem, em países em desenvolvimento, poucos estudos prospectivos e controlados sobre os fatores de risco relacionados a essa doença.

A proposta do presente estudo foi buscar elucidar em uma unidade neonatal terciária, as doenças neonatais e os fatores da assistência pós-natal que sejam de risco para o desenvolvimento da DBP, permitindo, assim, um melhor conhecimento sobre a doença e, ao mesmo tempo, contribuir para medidas futuras de prevenção que possam reduzir sua incidência, minimizar suas complicações, diminuindo custos hospitalares com economia de recursos e benefícios à saúde do RN, oferecendo-lhe melhores condições de sobrevivência e, sobretudo, com boa qualidade de vida.

Envolver-se na pesquisa de uma doença, cujo entendimento é recente torna-se extremamente gratificante e fornece o incentivo e entusiasmo necessário para tentar cada vez mais avançar em sua compreensão.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

Avaliar doenças e fatores da assistência neonatal associados ao desenvolvimento de DBP em RN com PN inferior a 1500g tratados com ventilação mecânica, durante a primeira semana de vida, que pudessem ser considerados como fatores de risco para a doença.

3.2- Objetivos específicos

- Verificar a associação do PN e IG com DBP;
- Avaliar e quantificar a associação dos parâmetros ventilatórios: FiO₂ máxima (máx.) e seu tempo de uso, PIP (máx.) e seu tempo de uso, níveis mínimos de PaCO₂, uso de surfactante exógeno dentro da 1^a semana de vida com DBP;
- Avaliar e quantificar a associação do diagnóstico de doenças neonatais: PCA, sepse e DMH dentro da 1^a semana de vida com DBP;
- Avaliar e quantificar a associação da ingesta hídrica total (ml/kg/dia) no 3^o e 7^o dias de vida com DBP.

4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1- Critérios de seleção dos recém-nascidos

A investigação foi realizada em RN vivos no Serviço de Neonatologia do CAISM - UNICAMP.

Foram incluídos no estudo todos os RN com peso de nascimento < 1500g submetidos à ventilação mecânica, na primeira semana de vida, que sobreviveram aos 28 dias de vida pós-natal durante o período de setembro de 2000 a novembro de 2002.

Os respiradores limitados a pressão, ciclados a tempo e com fluxo contínuo (Sechrist Model IV-100B, Sechrist e Inter 3, Intermed) foram utilizados na terapia ventilatória. A ventilação mecânica foi indicada para os RN com inadequada troca gasosa, hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$) e hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) em suplementação de oxigênio. Os ventiladores foram ajustados para manter $\text{PaO}_2 > 50 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ e a saturação de oxigênio, por oximetria de pulso, entre 87% e 96%.

Todos RN foram mantidos em incubadora com aquecimento por convecção.

4.2- Tamanho amostral

Realizou-se um estudo piloto com 50 RN com PN < 1500g, tratados com ventilação mecânica na primeira semana de vida. Para o cálculo do tamanho amostral utilizou-se a metodologia proposta por HULLEY & CUMMINGS (1988) para estudos analíticos.

Os valores foram obtidos a partir da proporção de RN com DBP com PN $\leq 1000\text{g}$ [78,6% (22/28)] e da proporção de RN com DBP com PN $> 1000\text{g}$ [50% (11/22)], mediante uma diferença entre estas proporções. Estes dados permitiram estabelecer que seriam necessários 41 RN com DBP e igual número de RN sem DBP, considerando e fixando $\alpha = 5\%$ e $\beta = 20\%$.

O mesmo cálculo foi realizado para idade gestacional (≤ 30 versus > 30 semanas) e PaCO_2 obtendo-se respectivamente, $n = 24$ RN e $n = 33$ RN em cada grupo. No entanto, optou-se pelo maior tamanho amostral. Os cálculos necessários para estabelecer o tamanho da amostra encontram-se no Anexo 1.

4.3- Critérios de exclusão e descontinuação

Foram excluídos do estudo RN < 1500g com malformações maiores e RN com síndromes cromossômicas incompatíveis com a sobrevivência.

Utilizaram-se como critérios de descontinuação os óbitos anteriores a 28 dias de vida e os RN transferidos para outros serviços em que ocorreu perda de seguimento, na idade pós-natal já referida, por não satisfazerem o tempo de vida mínimo para o critério diagnóstico utilizado.

4.4- Variáveis

4.4.1- Variáveis independentes

Peso ao nascimento: refere-se ao peso do RN em gramas, na sala de parto, realizado pela equipe médica imediatamente após o nascimento, utilizando balança eletrônica marca Filizola, modelo ID 1500, com precisão de 10g e carga máxima de 15 quilos (kg), aferida regularmente. Para efeito de análise posterior foram admitidas as categorias:

- PN maior que 1000g e menor que 1500g
- PN menor ou igual a 1000

Idade gestacional: a idade gestacional de todos os RN foi estabelecida pelo método de BALLARD *et al.* (1991) e confirmada com referência ao último período menstrual. Nos casos em que o exame clínico do RN fossem discordantes da amenorréia mais do que duas semanas, foi utilizada a amenorréia. Para efeito de análise posterior foram admitidas as categorias:

- IG \leq 30 semanas
- IG > 30 semanas

FiO₂ máx: considerada como a maior fração de O₂ administrada ao recém-nascido utilizada no tratamento da doença pulmonar aguda durante a primeira semana de vida. Para efeito de análise posterior foram admitidas as categorias:

- FiO₂ ≥ 0,60

- FiO₂ < 0,60

Tempo de uso da FiO₂ máx: correspondeu todo o tempo em que o RN permaneceu com a maior FiO₂, em horas, durante a primeira semana de vida.

PIP máx: foi definido como a maior pressão inspiratória positiva utilizada no tratamento da doença pulmonar aguda durante a primeira semana de vida. Para efeito de análise posterior foram admitidas as categorias:

- PIP ≥ 21cmH₂O

- PIP < 21cmH₂O

Tempo de uso da PIP máx: correspondeu todo o tempo em que o RN permaneceu com a maior PIP, em horas, durante a primeira semana de vida.

Níveis mínimos de PaCO₂: refere-se ao menor nível de PaCO₂ medido por gasometria de sangue arterial ou arterializado, encontrado durante a primeira semana de vida.

Uso de surfactante exógeno: Survanta[®] (Abbott laboratórios do Brasil LTDA) foi utilizado como terapêutica de resgate para DMH nos casos de RN ventilados necessitando de suplementação de oxigênio com uma FiO₂ maior que 40% com PaO₂ < 50 mmHg ou PaCO₂ > 55 mmHg e imagem radiológica compatível de DMH. Foram admitidas duas categorias sim/não.

Doença de membrana hialina: desconforto respiratório neonatal com necessidade de oxigenioterapia e ou assistência respiratória para manter uma PaO₂ > 50mmHg, durante as primeiras 24 horas, confirmado por padrão radiológico compatível de infiltrado reticulo granular difuso e broncogramas aéreos.

Pneumotórax: foi diagnosticado radiologicamente. Foram admitidas duas categorias sim/não.

Sepse: doença infecciosa diagnosticada clinicamente e por exames laboratoriais (leucograma e proteína C reativa alterados), com confirmação ou não por hemoculturas. Foram admitidas duas categorias sim/não. Na categoria sim foram admitidas duas subcategorias confirmada/não confirmada.

Persistência do canal arterial: abertura de canal arterial suspeitado clinicamente como presença de taquicardia, precórdio hiperativo, pulsos amplos, sopro sistólico ou sistodiastólico, em conjunto com o aumento de área cardíaca e sinais de hiperfluxo pulmonar ao exame radiológico de tórax com confirmação pela ecocardiografia. Foram admitidas duas categorias sim/não.

Ingesta hídrica total (ml/kg/dia) no 3° e 7° dias de vida: foi definida como o total de soluções colóides e cristalóides recebido pelo RN, incluindo medicações e nutrição enteral no dia, dividido pelo peso do dia do RN. Foi categorizada de acordo com o valor mediano.

Uso de corticóide pré-natal: uso pré-natal de pelo menos uma dose de corticóide, no mínimo 24 horas antes do parto e no máximo sete dias antes do parto, com objetivo de maturação do sistema surfactante pulmonar, admitidas duas categorias sim/não.

4.4.2- Variável dependente

Displasia broncopulmonar: foi definida de acordo com o critério de BANCALARI *et al.* (1979) que inclui: RN necessitando de ventilação mecânica com pressão positiva durante a primeira semana de vida, por pelo menos três dias, com persistência de sinais e sintomas de doença respiratória crônica e dependência de O₂ suplementar, por no mínimo, até o 28^o dia de idade pós-natal para manter PaO₂ > 50 mmHg, acompanhado de anormalidades ao raio X de tórax. Foram admitidas duas categorias sim/não.

4.4.3- Outras variáveis descritivas

DHEG: diagnóstico pré-natal realizado na vigência da gestação atual de níveis de pressão arterial superiores a 140 x 90 mmHg após a 20ª semana de gestação tratados ou não, admitidas duas categorias sim/não.

Índice de Apgar: índice de vitalidade do RN medido através da escala de pontuação descrita por APGAR (1953), de 0 a 10 pontos, ao primeiro e quinto minuto de vida e realizado pelo médico residente do berçário. Para efeito de análise posterior foram admitidas as categorias:

- Apgar ≥ 7

- Apgar < 7

Adequação do peso para a idade gestacional: caracterização da nutrição do RN ao nascer, utilizando-se a curva de crescimento de BATTAGLIA & LUBCHENCO (1967) e o valor da IG em semanas inteiras, considerando-se:

- Adequado para a idade gestacional (AIG), quando o peso ao nascimento esteve entre o percentil 10 (P10) e percentil 90 (P90) para a IG.

- Pequeno para a idade gestacional (PIG), quando o peso de nascimento foi $< P10$ para a IG.

Sexo: corresponde ao sexo do RN, determinado no momento do nascimento. Admitidas duas categorias: feminino/masculino.

4.5- Desenho do estudo

Entre setembro de 2000 a novembro de 2002 realizou-se um estudo de coorte, analítico e observacional, não havendo qualquer medida de intervenção nos RN com PN inferior a 1500g tratados com ventilação mecânica do CAISM/UNICAMP.

4.6- Coleta e processamento dos dados

A coleta dos dados foi realizada pela própria pesquisadora. Para cada um dos RN foi preenchido um protocolo (Anexo 2), desenvolvido para o estudo com as informações de identificação dos RN e os dados referentes às variáveis independentes e dependente, sendo este modelo único para todos.

Os dados foram revisados manualmente pela pesquisadora em relação à legibilidade e qualidade das informações. A seguir, foram inseridos duas vezes em um banco de dados, em microcomputador, utilizando-se o programa Epi-Info 6.0.

Logo após foi realizado teste de consistência para avaliar possíveis erros de digitação e, em casos de inconsistência, aqueles foram corrigidos.

4.7- Análises dos dados

Na análise estatística para descrever o perfil da amostra segundo as diversas variáveis em estudo foram utilizadas tabelas de frequência para variáveis categóricas e estatísticas descritivas (médias e desvio padrão) para as variáveis contínuas.

Para comparar as diferenças estatísticas entre os grupos com e sem DBP foram utilizados o teste Qui-quadrado (χ^2) para as variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas, sendo considerado em 5% ($p < 0,05$) o nível de significância.

Para avaliar a associação de cada fator com DBP foi calculado o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95% através da análise de regressão logística univariada, via modelo Cox (SKOV *et al.*, 1998).

Para determinar os principais fatores de risco para DBP foi realizada análise de regressão logística multivariada com as variáveis independentes mais significativas ($p < 0,25$), usando o critério “Stepwise”, conforme a metodologia proposta por HOSMER & LEMESHOW (1989). As variáveis contínuas entraram no modelo de regressão logística categorizadas de acordo com a mediana.

Toda a análise estatística foi realizada utilizando o “software” SAS (SAS Institute, Cary NC), versão 8.2.

4.8- Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia do CAISM–UNICAMP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) (Anexo 3) e obedeceu rigorosamente aos princípios determinados pela Declaração de Helsink (1990). Ainda, conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde de 1996, foi solicitado o consentimento por escrito dos pais, mediante a declaração de consentimento pós-informação (Anexo 4), em duas vias, ficando uma cópia em poder da família.

5- RESULTADOS

No período compreendido entre setembro de 2000 a novembro de 2002, foram estudados 228 RN com PN < 1500g, dos quais 47 faleceram durante os primeiros 28 dias de vida pós-natal e foram excluídos das análises. Entre as causas de óbito teve-se cardiopatia (3), enterocolite necrosante (4), falência da supra-renal (1), hemorragia pulmonar (4), prematuridade extrema (16), choque cardiogênico (2) e 17 casos de sepse. O peso médio \pm DP e a idade gestacional média \pm DP desses RN que evoluíram a óbito foram respectivamente $836,3 \pm 243,7$ g e $27,2 \pm 3,2$ semanas (Anexo 5). Dos 181 sobreviventes, 95 desses não necessitaram de ventilação mecânica na primeira semana de vida. Os 86 RN restantes preencheram os critérios de inclusão, sendo que 45 apresentaram DBP e 41 RN não desenvolveram a doença (Figura 2). A incidência de DBP, no período estudado, nos RN com PN < 1500g, do CAISM-UNICAMP foi de 19,7 % (45/228) (Figura 3).

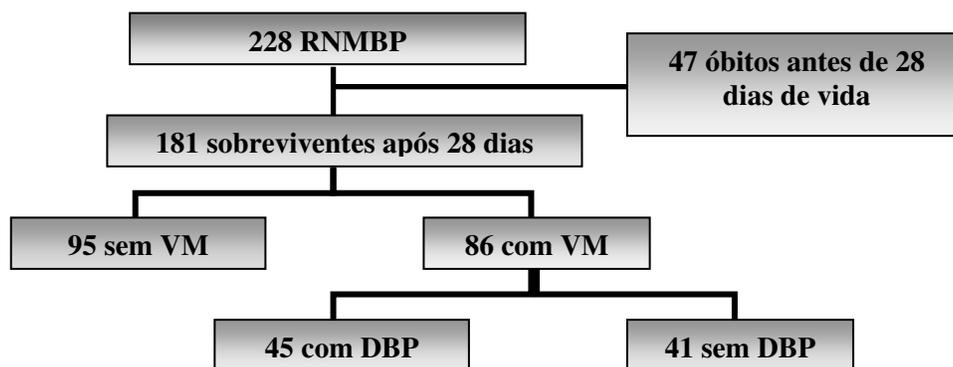


Figura 2- Diagrama de fluxo de inclusão dos recém-nascidos com PN < 1500g para o estudo entre o período de setembro de 2000 a novembro de 2002.

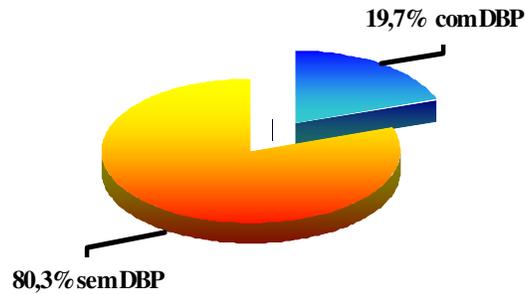


Figura 3- Incidência de DBP nos RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a novembro de 2002.

5.1- Comparação entre os grupos

A média do PN e da IG nos grupos dos RN estudados, com e sem DBP, diferiram significativamente (Tabela 2).

Tabela 2- Idade gestacional e peso ao nascimento, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002. Valores apresentados em média \pm DP.

	Sem DBP (n = 41)	Com DBP (n = 45)	p ^π
Idade gestacional (semanas)	30 \pm 2,2	28 \pm 1,9	<0,001
Peso nascimento (g)	1111,1 \pm 184,3	954,9 \pm 228,3	0,001

^π valor de p corresponde à aplicação do teste de Mann-Whitney; DBP = displasia broncopulmonar; n = número de RN; g = gramas

As características clínicas maternas e neonatais entre os grupos foram semelhantes, exceto pelo predomínio de RN com PN \leq 1000g e idade gestacional menor no grupo com DBP. Ainda que não tenha sido estatisticamente significativa, a doença hipertensiva específica da gravidez foi menos freqüente no grupo com DBP (p = 0,057) (Tabela 3).

Tabela 3- Características maternas e neonatais, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002. Valores apresentados em números absolutos e porcentagens.

	DBP (n=45)	Sem DBP (n=41)	p*
Peso de nascimento			
≤ 1000g	28(62,2%)	13(31,7%)	0,005
>1000g -≤ 1500g	17(37,8%)	28(68,3%)	
Idade gestacional			
≤ 30semanas	37(82,2%)	17(41,5%)	<0,001
> 30semanas	8(17,8%)	24(58,5%)	
Sexo			
Masculino	23(51,1%)	24(58,5%)	0,490
Feminino	22(48,9%)	17(41,5%)	
Adequação peso/idade			
AIG	27(60%)	20(48,8%)	0,297
PIG	18(40%)	21(51,2%)	
Apgar 1º minuto			
< 7	25(55,6%)	23(56,1%)	0,960
≥ 7	20(44,4%)	18(43,9%)	
Apgar 5º minuto			
< 7	8(17,8%)	5(12,2%)	0,470
≥ 7	37(82,2%)	36(87,8%)	
DHEG			
Não	34(75,6%)	23(56,1%)	0,057
Sim	11(24,4%)	18(43,9%)	
Corticoide pré-natal†			
Não	12(26,7%)	7(18,4%)	0,373
Sim	33(73,3%)	31(81,6%)	

^π valor de p corresponde à aplicação do teste Qui-quadrado; DBP = displasia broncopulmonar; PIG = pequeno para idade gestacional; AIG = adequado para idade gestacional; n = número de RN; g = gramas; DHEG = doença hipertensiva específica da gravidez. † 3 casos ignorados

Em relação às doenças neonatais, houve significância estatística com relação à persistência do canal arterial, em que 44,4% dos RN no grupo com DBP apresentaram PCA contra 12,2% no grupo sem DBP ($p < 0,001$) e ao pneumotórax. Houve tendência, do grupo com DBP apresentar maior frequência de sepse comparado ao grupo sem DBP (Tabela 4).

Tabela 4- Doenças neonatais, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002. Valores apresentados em números absolutos e porcentagens.

	DBP (n=45)	Sem DBP (n=41)	p*
Sepse			
Não	21(46,7%)	27(65,8%)	
Sim	24(53,3%)	14(34,2%)	0,074
PCA			
Não	25(55,6%)	36(87,8%)	
Sim	20(44,4%)	5(12,2%)	<0,001
Distúrbio respiratório			
Não	12(26,7%)	12(29,3%)	
Pneumonia/TTRN	6(13,3%)	12(29,3%)	0,129
DMH	27(60%)	17(41,4%)	
Pneumotórax			
Não	36(80%)	39(95,1%)	
Sim	9(20%)	2(4,9%)	0,036

*valor de p corresponde à aplicação do teste Qui-quadrado; DBP = displasia broncopulmonar; n = número de RN; TTRN = taquipnéia transitória do recém-nascido; DMH = doença das membranas hialinas; PCA = persistência do canal arterial

No grupo com DBP quase a totalidade (93,3%) necessitaram de $FiO_2 \max \geq 0,60$ ($p = 0,003$), observou-se que este grupo também permaneceu por um tempo de $FiO_2 \max$ significativamente maior comparado ao grupo sem a doença ($p = 0,034$). A análise da ventilação mecânica mostrou que quase 2/3 (62,2%) dos RN do grupo com DBP necessitaram de $PIP \max \geq 21$ cmH₂O, em contrapartida o grupo sem DBP quase 2/3 utilizaram uma $PIP \max < 21$ cmH₂O ($p = 0,009$). Entretanto, os valores médios observados dos níveis mínimos da PaCO₂ e tempo de PIP max foram semelhantes entre os grupos. As diferenças não foram, no entanto, estatisticamente significativas (Tabela 5).

Tabela 5- Características do tratamento ventilatório, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002.

	DBP (n=45)	Sem DBP (n=41)	p
FiO ₂ max	0,90 ± 0,18	0,71 ± 0,27	<0,001*
FiO₂ max			
< 0,60	3(6,7%)	13(31,7%)	
≥ 0,60	42(93,3%)	28(68,3%)	0,003†
Tempo de FiO ₂ max (horas)	6,2 ± 7,8	3,6 ± 4,7	0,034*
PIP max (cmH ₂ O)	22,8 ± 3,8	20,3 ± 3,8	0,002*
PIP max (cmH₂O)			
< 21	17(37,8%)	27(65,8%)	
≥ 21	28(62,2%)	14(34,2%)	0,009†
Tempo de PIP max (horas)	13,8 ± 22,4	11,8 ± 11,7	0,765*
PaCO ₂ (mmHg)	24,9 ± 7,1	27,3 ± 9	0,250*

n = número de crianças; DBP = displasia broncopulmonar; FiO₂ max = fração de oxigênio inspirado máxima; PIP max = pressão inspiratória positiva máxima; PaCO₂ = pressão arterial de dióxido de carbono; cmH₂O = centímetros de água; mmHg = milímetros de mercúrio; *valores de p correspondem à aplicação do teste de Mann Whitney; † valores de p correspondem à aplicação do teste qui-quadrado

No grupo com DBP 51,1% utilizaram surfactante ($p = 0,011$). Os valores médios do volume hídrico recebido tanto no 3º e 7º dias foram significativamente mais elevados no grupo com DBP comparado ao grupo sem a doença ($p = 0,025$). Comparando a frequência do volume hídrico recebido no 7º dia entre os dois grupos, encontramos que volume hídrico $> 131\text{ml/kg/dia}$ foi significativamente mais freqüente no grupo com DBP (62,2%) (Tabela 6).

Tabela 6- Intervenções neonatais, segundo a presença de DBP nos 86 RN com PN $< 1500\text{g}$ ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002.

	DBP (n=45)	Sem DBP (n=41)	p
Surfactante			
Não	22(48,9%)	31(75,6%)	
Sim	23(51,1%)	10(24,4%)	0,011†
Volume 3º dia (ml/Kg/dia)	111 ± 20,9	102 ± 16,1	0,025*
Volume 3º dia (ml/Kg/dia)			
≤ 107	19(42,2%)	26(63,4%)	
> 107	26(57,8%)	15(36,4%)	0,049†
Volume 7º dia (ml/Kg/dia)	133,7 ± 17,9	128,2 ± 11,4	0,025*
Volume 7º dia (ml/Kg/dia)			
≤ 131	17(37,8%)	28(68,3%)	
> 131	28(62,2%)	13(31,7%)	0,005†

n = número de crianças; DBP = displasia broncopulmonar; ml/Kg/dia = mililitros por quilograma por dia; * valores de p correspondem à aplicação do teste de Mann Whitney; † valores de p correspondem à aplicação do teste qui-quadrado;

5.2- Análise univariada

A seguir serão apresentados os resultados dos fatores estudados associados com a DBP na análise univariada.

A idade gestacional e o peso de nascimento apresentaram como fatores independentes fortemente associados com o desenvolvimento de DBP. Sendo que RN mais prematuros e com menor peso tiveram maior risco de DBP do que aqueles RN com IG superior a 30 semanas e PN > 1000g (Tabela 7).

Tabela 7- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo a idade gestacional e peso de nascimento.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
Idade gestacional (semanas)			
> 30	ref.		
≤ 30	2,74	1,28 - 5,89	0,010
Peso ao nascimento (gramas)			
> 1000	ref.		
≤ 1000	1,81	1,20 - 2,73	0,007

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência; p = p-valor

Quando foi analisado o uso de corticóide pré-natal, verifica-se que este não foi um fator protetor significativamente associado à DBP.

Tabela 8- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo o uso de corticóide pré-natal.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
Corticóide pré-natal			
Não	ref.		
Sim	0,82	0,42 - 1,58	0,547

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência;

p = p-valor

Pode-se observar que a fração de oxigênio inspirada máxima foi uma variável estatisticamente associada com a presença de DBP, apresentando um risco relativo significativamente maior para os RN com FiO₂ máxima ≥ 0,60. Entretanto, o tempo de fração de oxigênio inspirada máxima a cada hora de uso adicional não influenciou no risco de DBP (Tabela 9).

Tabela 9- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo a fração de oxigênio inspirada máxima e seu tempo de uso.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
FiO2 máxima			
< 0,60	ref.		
≥ 0,60	2,03	1,40 – 2,94	0,015
Tempo de FiO2 máxima a cada hora de uso			
	1,04	0,99 – 1,07	0,060

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência; p = p-valor

A pressão inspiratória positiva máxima esteve altamente ligada à DBP. O risco relativo para DBP em RN que necessitaram de PIP ≥ 21 cmH₂O foi quase duas vezes maior do que naqueles com uma PIP mais baixa. Em contrapartida, o tempo de PIP máxima a cada hora de uso adicional não foi um fator significativamente associado à DBP (Tabela 10).

Tabela 10- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo a pressão inspiratória positiva máxima e seu tempo de uso.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
PIP máxima			
< 21cmH ₂ O	ref.		
≥ 21 cmH ₂ O	1,73	1,12 – 2,65	0,013
Tempo de PIP máxima a cada hora de uso	1,00	0,99 – 1,02	0,729

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência; p = p-valor; PIP = pressão inspiratória positiva; cmH₂O = centímetros de água

Os níveis mínimos da PaCO₂ não estiveram significativamente relacionados à DBP (Tabela 11).

Tabela 11- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo níveis mínimos da PaCO₂.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
PaCO₂			
a cada mmHg diminuído	1,02	0,95 – 1,02	0,200

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência; p = p-valor; PaCO₂ = pressão arterial de dióxido de carbono; mmHg = milímetro de mercúrio;

O uso de surfactante esteve significativamente associado a um aumento de risco para DBP (Tabela 12).

Tabela 12- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo o uso de surfactante.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
Surfactante			
Não	ref.		
Sim	1,68	1,14 – 2,48	0,013

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência;

p = p-valor

Quanto aos tipos de distúrbios respiratórios estudados, a doença das membranas hialinas não esteve associada à DBP. Do mesmo modo que a taquipnéia transitória e pneumonia não se correlacionaram com a doença (Tabela 13).

Tabela 13- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo distúrbios respiratórios.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
Doença das membranas hialinas			
Não	ref.		
Sim	1,23	0,62 – 2,42	0,394
Taquipnéia transitória e pneumonia			
Não	ref.		
Sim	0,67	0,25 – 1,78	0,293

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência; p = p-valor

O risco relativo para DBP em RN que tiveram pneumotórax foi quase duas vezes maior comparado com aqueles sem a doença (Tabela 14).

Tabela 14- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo pneumotórax.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
Pneumotórax			
Não	ref.		
Sim	1,71	1,18 – 2,45	0,027

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência;

p = p-valor

Entre as doenças neonatais relacionadas à DBP, o diagnóstico de PCA esteve altamente associado à incidência de DBP (Tabela 15).

Tabela 15- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo doenças neonatais.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
Sepse			
Não	ref.		
Sim	1,44	0,80 – 2,59	0,082
Persistência do canal arterial			
Não	ref.		
Sim	1,95	1,36 – 2,80	<0,001

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência; p = p-valor

O risco relativo para DBP foi discretamente maior para RN com um volume hídrico no 3º dia mais elevado, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Em contrapartida, volume hídrico recebido no 7º dia superior a 131ml/kg/dia foi fator de risco significativo para DBP (Tabela 16).

Tabela 16- Risco relativo para DBP nos 86 RN com PN < 1500g ventilados na primeira semana de vida do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, segundo ao volume hídrico.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
Volume hídrico no 3º dia (ml/kg/dia)			
≤ 107	ref.		
> 107	1,50	0,83 – 2,71	0,058
Volume hídrico no 7º dia (ml/kg/dia)			
≤ 131	ref.		
> 131	1,81	1,18 – 2,78	0,007

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência; p = p-valor;
ml/Kg/dia = mililitros por quilograma por dia

5.3- Análise multivariada

A seguir serão apresentados os resultados finais da análise múltipla por regressão logística.

Observou-se que prematuridade, presença de PCA, elevados níveis de PIP e volume hídrico no 7º dia foram os principais fatores de risco para DBP (Tabela 17).

Tabela 17- Fatores associados à DBP na análise múltipla por regressão logística.

VARIÁVEL	RR	IC 95%	p
Idade gestacional (semanas)			
> 30	ref.		
≤ 30	2,76	1,23 – 6,19	0,014
Pressão inspiratória positiva máxima (cmH₂O)			
< 21	ref.		
≥ 21	1,92	1,04 – 3,54	0,037
Volume hídrico recebido no 7º dia (ml/Kg/dia)			
≤ 131	ref.		
> 131	2,09	1,14 – 3,85	0,018
Persistência do canal arterial			
Não	ref.		
Sim	1,94	1,03 – 3,65	0,039

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; ref. = referência; p = p-valor; ml/Kg/dia = mililitros por quilograma por dia

Identificou-se que RN com IG ≤ 30 semanas, com aporte hídrico no 7º dia > 131ml/Kg/dia, com diagnóstico de persistência do canal arterial e sob ventilação mecânica mais agressiva foram àqueles que apresentaram maior risco para o desenvolvimento de DBP (96,4%). A tabela 18 evidencia de modo prático e acessível às razões de probabilidade para DBP com os principais fatores de risco envolvidos.

Tabela 18- Risco para DBP segundo associação entre idade gestacional, pressão inspiratória positiva máxima, volume hídrico no 7º dia e persistência do canal arterial.

Idade gestacional (semanas)	Volume hídrico no 7º dia (ml/Kg/dia)	PCA	PIPmax. (cmH ₂ O)	Risco para DBP
≤ 30	> 131	Sim	≥ 21	0,9641
≤ 30	> 131	Sim	< 21	0,8234
≤ 30	> 131	Não	≥ 21	0,8197
≤ 30	≤ 131	Sim	≥ 21	0,7960
> 30	> 131	Sim	≥ 21	0,7006
≤ 30	> 131	Não	< 21	0,5906
> 30	≤ 131	Sim	≥ 21	0,5888
≤ 30	≤ 131	Sim	< 21	0,5634
≤ 30	≤ 131	Não	≥ 21	0,5590
> 30	> 131	Sim	< 21	0,4667
> 30	> 131	Não	≥ 21	0,4626
≤ 30	≤ 131	Não	< 21	0,3474
> 30	> 131	Não	< 21	0,2766
> 30	≤ 131	Sim	< 21	0,2595
> 30	≤ 131	Não	≥ 21	0,2568
> 30	≤ 131	Não	< 21	0,1434

PIPmax = pressão inspiratória positiva máxima; PCA = persistência do canal arterial; DBP = displasia broncopulmonar; ml/Kg/dia = mililitros por quilograma por dia; cmH₂O = centímetros de água

6- DISCUSSÃO

O desenho deste estudo foi de coorte, com o propósito de identificar doenças e fatores da assistência neonatal associados ao desenvolvimento de DBP, que pudessem ser considerados como fatores de risco para a doença, numa população de RN com PN inferior a 1500g tratados com ventilação mecânica, durante a primeira semana de vida, no período de setembro de 2000 a novembro de 2002, no Serviço de Neonatologia do CAISM/UNICAMP.

Para efeito da análise estatística deste trabalho, a atribuição do risco relativo permitiu prever a ocorrência de DBP nos RN, ainda que a presença do fator não signifique necessariamente que irá ocorrer a enfermidade. Neste sentido, um determinado fator de risco não é obrigatoriamente a causa da doença, mas sim um marcador indireto de probabilidade, pois podem existir associações com outros determinantes da doença (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1992).

Os resultados da análise univariada mostraram como fatores significativamente associados à DBP a IG \leq 30 semanas, o PN \leq 1000g, pneumotórax, história de persistência do canal arterial, terapia surfactante, níveis elevados de FiO₂, PIP e volume hídrico no 7º dia.

Após o estudo individual das variáveis, na análise univariada, foi aplicada a análise multivariada por regressão logística ao conjunto das variáveis independentes mais significativas ($p < 0,25$). Esta análise em conjunto teve a finalidade de determinar os principais fatores associados à DBP, porém levando em conta possíveis interações entre esses fatores e permitiu, a partir de um grande conjunto, obter um subconjunto menor de variáveis que contribuíram significativamente para a ocorrência de DBP. No modelo final permaneceram a IG \leq 30 semanas, o PCA e os níveis elevados de PIP e de volume hídrico no 7º dia.

Por se tratar de serviço de referência terciária, o CAISM/UNICAMP, concentra grande parte do risco obstétrico e neonatal da cidade de Campinas e região. Estas características explicam a elevada incidência de RNMBP, 4,3%, em nosso serviço (CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2003).

Foi encontrado nos RN que evoluíram para o óbito, antes dos 28 dias de vida, um predomínio de RN < 1000g, com peso médio de 836g, população na qual a mortalidade ainda permanece elevada o que pode refletir sobre a incidência global de DBP (FENTON *et al.*, 1996; BARTON, HODGMAN, PAVLOVA, 1999; VERY, 2002).

Segundo SILVEIRA, SCHLABENDORFF, PROCIANOY (2001), é possível que o melhor avaliador da mortalidade ainda seja representado pelo PN, quando se refere aos prematuros extremos.

O grupo de estudo constitui-se de RNMBP, nos quais a incidência de DBP, entre estes RN de alto risco para o desenvolvimento da doença foi de 19,7% (45/228), utilizando-se o critério de BANCALARI *et al.* (1979) aplicado aos RN de nosso serviço.

A incidência da DBP varia amplamente, segundo diferentes autores, estando esta variabilidade ligada à caracterização da população estudada, ao tipo de atendimento a ela oferecido e ao método diagnóstico utilizado. Por outro lado, embora, a incidência seja bastante variável entre os diversos centros de neonatologia, tem-se observado que a grande maioria dos RN com DBP têm PN < 1000g (MARGOTTO, 1999; KORHONEN *et al.*, 1999; EGRETEAU *et al.*, 2001; AGHAI *et al.*, 2002; LATINI *et al.*, 2003; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003; SUGUIHARA & LESSA, 2005; MONTE *et al.*, 2005; BANCALARI, 2006; TAPIA *et al.*, 2006).

Nossos resultados em relação à incidência da DBP são inferiores aos publicados recentemente por TAPIA *et al.*, (2006), que encontraram 24,4% de DBP em RNMBP, no período de 2000-2003 utilizando o critério de O₂ aos 28 dias de vida e aos de duas grandes bases de dados do Canadá e dos Estados Unidos que publicaram 26% e 23% respectivamente entre os RNMBP com DBP (LEE, MCMILLAN, OHLSSON, 2000; LEMONS *et al.*, 2001). A diferença entre os valores de incidência dos estudos citados, com os nossos dados, podem refletir a maior mortalidade observada nos RNMBP em nossa população.

A DBP é uma doença bem descrita em bebês prematuros e a IG e o PN são fatores de risco inversamente proporcionais à sua incidência (KRAYBILL, BOSE, D'ERCOLE, 1987; FARSTAD & BRATLID, 1994; GONZALEZ, SOSENKO,

CHANDAR, 1996; TODD, JANA, JOHN, 1997; ROMAGNOLI *et al.*, 1998; YOUNG *et al.*, 1999; KORHONEN *et al.*, 1999; EGRETEAU *et al.*, 2001; CUNHA, 2002; LATINI *et al.*, 2003; MONTE *et al.*, 2005).

LENOIR *et al.* (1994) publicaram que a DBP ocorreu em 72% dos RN que apresentavam IG < 26 semanas, 50% para àqueles entre 26-27 semanas, 28% para àqueles entre 28-29 semanas e 13% para àqueles entre 30-31 semanas. Isto sinaliza o efeito da prematuridade como um dos maiores determinantes de DBP em RNPT.

Mais recentemente, em estudo de coorte prospectivo, realizado na Finlândia, entre 1990- 1994 envolvendo RN com PN < 1501g, verificou que o risco de DBP para RN com PN ≤ 1000g foi maior comparada aos RN com PN entre 1000 a 1500g (p < 0,0001; OR 5,81; IC 95%, 2,52-13,5). Da mesma forma que RN com IG ≤ 30 semanas também apresentaram maior risco da doença quando comparados aos RN com IG > 30 semanas (p < 0,0001; OR 3,36; IC 95%, 1,53-7,41) (KORHONEN *et al.*, 1999).

Outro estudo realizado na Universidade de Miami ao aplicar método semelhante, a análise de regressão logística revelou que ambos, PN e IG, tiveram grande influência sobre a probabilidade dos RN de desenvolverem DBP comparado com os outros fatores (BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003).

No contexto do presente trabalho, os achados deste estudo não foram surpreendentes na medida em que se constatou que RN mais prematuros e de mais baixo peso ao nascer foram os fatores neonatais fortemente associados à DBP tanto em análise univariada quanto multivariada.

Esses dados enfatizam que a DBP como uma complicação da prematuridade poderá se perpetuar como uma morbidade freqüente e um importante problema para a saúde pública, já que as taxas de sobrevida dos RNMBP continuam a crescer.

Os maturadores pulmonares, classicamente o corticosteróide, constituíram-se na primeira intervenção farmacológica utilizada para melhorar a morbimortalidade de RN prematuros, prevenindo os quadros de DMH (LIGGINS & HOWIE, 1972; COLLABORATIVE STUDY ON ANTENATAL STEROID THERAPY, 1981; CROWLEY, 1995; AMORIM, 1998).

Com isso, também têm sido descritos outros efeitos favoráveis além da redução da frequência de DMH. Alguns estudos têm demonstrado resultados positivos no decréscimo da incidência de DBP com o uso de corticóide (DOYLE, KITCHEN, FORD, 1986; VAN MARTER *et al.*, 1990).

Em contrapartida, uma recente publicação por ALBUQUERQUE *et al.* (2002) mostrou um interessante achado. Este estudo envolvendo 218 gestantes das quais 110 receberam betametasona e 108 placebo, a frequência de DMH foi significativamente menor no grupo que recebeu corticóide (23%) que no grupo placebo (43%), comportando-se como um fator protetor (OR 0,53; IC 95%, 0,35-0,82). No entanto, apesar do risco para DBP também ter sido menor no grupo tratado, esta diferença não foi estatisticamente significativa (OR 0,20; IC 95%, 0,02-1,68). Os autores questionam os resultados já que os limites do intervalo de confiança foram bastante amplos e, na realidade, seria necessário um número muito maior de RN para que fosse possível verificar se existia uma diferença significativa entre os grupos.

Adicionalmente, segundo o estudo realizado pela REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS (2004) crianças cujas mães receberam corticosteróide precisaram ser tratadas menos vezes com surfactante exógeno ($p < 0,01$) e precisaram menos de VM ($p < 0,01$) e oxigenoterapia ($p < 0,02$). No entanto, o diagnóstico de DBP foi comparável nos dois grupos em relação ao uso ou não de corticosteróide antenatal ($p < 0,82$).

Ainda assim, EGRETEAU *et al.* (2001) estudando os fatores associados à DBP em um coorte de RN com IG < 32 semanas, não encontraram correlação de uma menor incidência da doença nos filhos de mães que receberam corticóide pré-natal. Os autores acreditam que os efeitos benéficos da corticoterapia poderiam ser demonstrados se a frequência de tratamento tivesse sido maior, uma vez que desses RN somente 51% receberam corticóide pré-natal.

Se, por um lado, o conhecimento atual da eficácia dessa terapêutica indica que todas as mães em risco de parto prematuro deveriam ser tratadas, por outro, isso nem sempre é possível. Tanto em países desenvolvidos como em países em

desenvolvimento, os índices de utilização do corticosteróide antenatal ainda estão muito aquém do desejável (REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS, 2004).

Enquanto os estudos de DOYLE, KITCHEN, FORD (1986) e VAN MARTER *et al.* (1990) apontam para menor risco, outras pesquisas sugerem que, como demonstrado aqui, o risco de DBP não diminuiu com o uso do corticóide pré-natal (MARSHALL *et al.*, 1999; EGRETEAU *et al.*, 2001; ALBUQUERQUE *et al.*, 2002; REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS, 2004).

Analisando-se os estudos, o uso de corticóide acelera a maturação do parênquima pulmonar, aumenta a produção de surfactante e complacência pulmonar e por conseguinte diminui o risco e a gravidade de DMH. Com estes resultados teoricamente se esperaria um menor risco para o desenvolvimento de DBP. No entanto, de acordo com os estudos citados anteriormente, não houve uma redução clara da DBP com o uso de corticóide pré-natal, isso provalvemente se deve ao fato de que os efeitos benéficos desta intervenção possam estar mascarados pelo aumento na sobrevida dos RNMBP, que são aqueles de maior risco para o desenvolvimento da doença.

Desta forma, acredita-se que por ser um medicamento de baixo custo e constituir um raro exemplo de uma tecnologia que produz substancialmente economia de custos em adição a expressiva melhora da saúde do RN, o corticóide deve ser estimulado em casos de trabalho de parto prematuro sem perspectiva de controle, podendo desta forma contribuir na prevenção da DBP.

Observou-se neste estudo na análise univariada, mas não na multivariada uma associação entre altas concentrações de oxigênio e DBP. HOLTZMAN & FRANK (1992) demonstraram maior risco de DBP em RN expostos a FiO_2 acima de 0,60. COALSON, WINTER, DE LEMOS (1995) utilizando modelo animal, publicaram que à toxicidade pelo oxigênio pode resultar em interrupção do processo de desenvolvimento alveolar e vascular pulmonar normais, estas alterações são consistentes àquelas encontradas em RN com DBP.

Estes resultados coincidem com estudos mais recentes de VAN MARTER *et al.* (2000) e VERY (2002), sugerindo que a exposição a elevadas concentrações de oxigênio leva à produção aumentada de radicais livres que podem levar a

morte celular e lesão tecidual nos pulmões de RN prematuros, particularmente mais vulneráveis. Sabe-se que o sistema antioxidante que inativa os metabólitos tóxicos do oxigênio se desenvolve no último trimestre de gestação. Portanto, esta situação favorece a ocorrência de lesão pulmonar causando a migração de leucócitos e a liberação de mediadores inflamatórios, com isto predispondo o RN ao desenvolvimento de DBP.

O predictor dominante para o desenvolvimento da DBP segundo VAN MARTER *et al.* (2000) é o uso da VM durante o primeiro dia (OR 13,4; IC95%, 5,9-30,7). Esses dados permitem inferir que decisões específicas sobre a prática de cuidado respiratório adotado no 1º dia de vida influenciam a evolução do prematuro de muito baixo peso.

Uma das causas de lesão pulmonar induzida pela ventilação refere-se ao baro/volutrauma. Os pulmões dos RN prematuros são muito sensíveis à lesão pela VM porque eles são estruturalmente imaturos e freqüentemente deficientes de surfactante, preenchidos por líquidos e não sustentados por uma parede torácica estável.

Na descrição inicial sobre DBP, NORTHWAY, ROSAN, PORTER (1967) especularam que esta doença seja, principalmente, uma consequência da toxicidade pelo oxigênio e barotrauma. A hipótese do barotrauma na patogênese da DBP é biologicamente plausível devido ao fato da capacidade residual funcional do pulmão do RN pré-termo ser pequena e a PIP necessária para inflar o pulmão deficiente de surfactante pode ser até 5 vezes maior que a pressão fisiológica suficiente para inflar um pulmão normal (VAN MARTER *et al.*, 2000). O uso de altas pressões para ventilar áreas de baixa complacência pode produzir stress e ruptura alveolar em outras áreas não comprometidas, pneumotórax, aumento na produção de mediadores pró-inflamatórios e isso levar a instalação de dano pulmonar, podendo acarretar o desenvolvimento de DBP (BANCALARI & DEL MORAL, 2001; DONN & SINHA, 2003; IRAZUZTA, 2004; VIANA *et al.*, 2004, CHU, WHITEHEAD, SLUTSKY, 2004).

Nossos dados suportam esta hipótese ao demonstrar, através da análise de regressão logística multivariada, que a PIP assumiu grande força estatística, sendo considerada um fator significativo na ocorrência de DBP.

Em contrapartida, o estudo de MARSHALL *et al.* (1999) não encontrou associação entre o uso de PIP e DBP. Os autores sugerem que ausência desta associação é decorrente do uso de surfactante alterando a evolução clínica da DMH, modificando as características dos RN de risco para DBP. Neste estudo a média da PIP no grupo com DBP foi menor ($17,8 \pm 4,2$) comparado a média da PIP em nosso trabalho ($22,8 \pm 3,8$). Assim, os resultados de MARSHALL *et al.* (1999) oferecem evidências de que evitando níveis de PIP elevados podemos estar reduzindo o risco de DBP.

Diante desta realidade, uma das estratégias para se ventilar o RN visando à redução da incidência da DBP seria o uso de pressões baixas e volumes correntes baixos, evitando dessa maneira a sobre-distensão pulmonar. Reduzindo o barotrauma além de maximizar as trocas gasosas, otimiza-se o método de assistência ventilatória.

Em análise univariada, o pneumotórax esteve estatisticamente associado à DBP. Dos 11 RN com este distúrbio respiratório, 9 (81,8%) apresentaram DBP. A literatura tem dado suporte para este achado, que aponta esta complicação, como preditiva de DBP. KORHONEN *et al.* (1999) encontraram que o grupo com DBP apresentou maior frequência de pneumotórax comparado ao grupo sem DBP (45% versus 25%, $p < 0,0059$), respectivamente. Resultados semelhantes também têm sido reportados por outros autores (CORCORAN *et al.*, 1993; VAN MARTER *et al.*, 2000).

Em contraste com estudos anteriores (AVERY *et al.*, 1987; GARLAND *et al.*, 1995) não encontramos associação entre os níveis mínimos de PaCO₂ e o desenvolvimento de DBP. Hipocarbica pode ser indicativo de se estar ventilando de maneira excessiva, aumentando a probabilidade de DBP.

A relação inversa entre PaCO₂ e DBP foi primeiramente identificada por AVERY *et al.* (1987) em estudo envolvendo 8 centros neonatais nos Estados Unidos, o qual demonstrou que a menor incidência de DBP ocorreu no centro que primariamente utilizou pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) com níveis de PaCO₂ de 55-60 mmHg. KRAYBILL *et al.* (1989) encontraram que fatores associados com DBP incluíram IG, PN e PaCO₂ < 40 mmHg entre 48 e 96 horas de vida. GARLAND *et al.* (1995) evidenciaram que o risco de DBP estava intimamente relacionado

com o nível de PaCO₂ pré-surfactante. Na análise dos resultados, concluiu que o risco era 3 vezes maior quando a PaCO₂ estava entre 30 e 39 mmHg e 5,6 vezes quando a PaCO₂ ≤ 29 mmHg, quando comparado aos RN com PaCO₂ ≥ 40mmHg. ERICKSON *et al.* (2002) encontraram que RN com valores de PaCO₂ < 30 mmHg nas primeiras 24 horas de vida tinham aumento de risco para DBP (OR 2,21; IC 95%, 1,05-4,57).

Em contrapartida, nosso estudo e outros recentes (PALTA *et al.*, 1991; MARSHALL *et al.*, 1999; MARIANI, CIFUENTES, CARLO, 1999; VAN MARTER *et al.*, 2001; CARLO *et al.*, 2002; DONN & SINHA, 2003) não confirmam a associação da hipocarbica e DBP em RN ventilados. No entanto, para se obter conclusões finais sobre o nível seguro da PaCO₂ e de estratégias ventilatórias, para minimizar a incidência da DBP, são necessários novos estudos prospectivos e controlados.

Nas últimas duas décadas a introdução da terapia surfactante representou esperança para a redução da DBP, baseada no conceito teórico da menor agressão pulmonar. Isto se explica pelo fato que o uso de surfactante promove maior estabilidade das unidades alveolares e manutenção da capacidade residual funcional, como conseqüência observa-se um aspecto pulmonar mais homogêneo com necessidade de parâmetros ventilatórios menos agressivos o que pode reduzir a lesão pulmonar induzida pela ventilação. Ao promover uma insuflação alveolar mais facilitada e reduzir inflamação pulmonar poder-se-ia diminuir o risco de aparecimento da DBP (BANCALARI & DEL MORAL, 2001; SUGUIHARA & LESSA, 2005).

Entretanto, a reposição com surfactante exógeno não tem demonstrado impacto significativo sobre a incidência da DBP. HORBAR, SOLL, SUTHERLAND (1989) utilizando surfactante bovino não demonstraram efeito na incidência de DBP aos 28 dias. LIECHTY *et al.* (1991) demonstraram uma redução significante da mortalidade para os RN com PN entre 750g e 1250g, porém não encontraram diferença na incidência de DBP. Por outro lado, MERCIER & SOLL (1993) publicaram que a administração profilática de surfactante diminuiu a mortalidade, além disso, houve um benefício significante, com o uso do surfactante, na evolução clínica da DMH, com diminuição da necessidade de oxigênio e

suporte ventilatório nos primeiros dias de vida, diminuindo a incidência de pneumotórax e displasia aos 28 dias. Esses diferentes resultados podem ser atribuídos ao tipo e origem do surfactante utilizado; método de administração (profilático/terapêutico); estratégia ventilatória utilizada concomitante a administração de surfactante (BANCALARI & DEL MORAL, 2001).

Neste estudo, o uso de surfactante na análise univariada aumentou o risco para o desenvolvimento de DBP, o que pode parecer conflitante. Isso pode ser explicado pelo fato de que o uso de surfactante se deu na modalidade de resgate, apenas em RN com DMH grave necessitando de $FiO_2 > 40\%$ e sob ventilação mecânica agressiva, o que seguramente selecionou uma população de maior risco para a DBP.

Na literatura são vários os autores que relacionam a DBP com a DMH (NORTHWAY, ROSAN, PORTER, 1967; HAKULINEN *et al.*, 1988; KORNHAUSER *et al.*, 1994; FARSTAD & BRATLID, 1994; TODD, JANA, JOHN, 1997; KORHONEN *et al.*, 1999; BANCALARI, 2001). Este pressuposto se baseia principalmente no fato da DMH estar ligada intrinsecamente à deficiência de surfactante, seja em decorrência tanto da imaturidade quanto da síntese inadequada do complexo surfactante. Assim, a diminuição da complacência pulmonar acarreta hipoventilação e desequilíbrio da relação ventilação-perfusão com comprometimento da troca gasosa, hipoxemia e acidose-metabólica, que por sua vez, contribui para o aumento da probabilidade da necessidade de suporte ventilatório, o qual agravaria a lesão pulmonar predispondo o RN a DBP (BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003; DONN & SINHA, 2003; SUGUIHARA & LESSA, 2005).

Com o aumento na necessidade de oxigênio e suporte ventilatório nos primeiros dias de vida, esperar-se-ia um aumento na ocorrência de DBP nos RN que apresentaram como distúrbio respiratório primário a DMH. No entanto, ao contrário do apregoado na literatura a DMH não esteve associada a aumento de risco para a DBP. Esses achados sugerem que a DBP é resultante de múltiplos fatores entre os quais a DMH, apesar de importante, é somente um deles.

Neste sentido, para a intervenção sobre a ocorrência da DBP associada aos distúrbios respiratórios, tem-se que considerar duas possibilidades: 1^a) a de prevenir os quadros respiratórios, que passam pelo controle da prematuridade e pelo uso pré-natal de corticóide; 2^a) em se tratando de RN já com problema respiratório, atuar na qualidade da atenção neonatal prestada.

Em contraste a outros estudos (ROJAS *et al.*, 1995; GONZALEZ *et al.*, 1996; TODD, JANA, JOHN, 1997; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003; TAPIA *et al.*, 2006) não encontramos associação entre sepse e DBP. MARSHALL *et al.* (1999) encontraram que RN com sepse apresentaram maior risco de DBP (OR 1,64; IC 95%, 1,02-2,62). O mecanismo pelo qual a infecção leva DBP não é totalmente elucidado, mas envolve o processo inflamatório, resultando em lesão tecidual pulmonar (BANCALARI & DEL MORAL, 2001; DONN & SINHA, 2003).

Infecções respiratórias específicas tais como *Ureaplasma Urealyticum* também têm sido associadas a DBP (CASSEL, WAITES, CROUSE, 1988). Recentemente, TODD, JANA, JOHN (1997), propuseram que sepse prolonga a duração da ventilação e leva DBP através dos mecanismos de toxicidade pelo oxigênio e barotrauma.

Em nosso estudo, os RN com DBP apresentaram mais sepse, mas não houve diferença estatística significativa com o grupo de RN sem DBP ($p = 0,074$). É provável que seria necessário uma maior casuística para ser possível identificar diferença significativa entre os grupos.

Pode-se, neste estudo, confirmar o que já foi relatado anteriormente por outros autores de que RN com história de PCA apresentam aumento de risco para DBP (VAN MARTER *et al.*, 1990; VAN MARTER *et al.*, 1992; PALTA *et al.*, 1991; GONZALEZ *et al.*, 1996; TODD, JANA, JOHN, 1997; MARSHALL *et al.*, 1999; BANCALARI & DEL MORAL, 2001; MARGOTTO, 2004).

Para avaliar o papel dos fatores neonatais e pós-natais na incidência de DBP BANCALARI, CLAURE, SOSENKO (2003) realizaram um estudo na Universidade de Miami envolvendo 505 RN com PN < 1000g e IG < 32 semanas, durante o período de 1995-2000, com o critério de dependência de O₂ aos 28 dias de vida. A análise de regressão

logística enfatizou o papel importante da PCA, sepse durante o primeiro mês de vida no desenvolvimento de DBP. Esta análise também confirmou a associação entre IG mais baixa e baixo peso ao nascer com aumento de risco para DBP.

O artigo do Grupo Colaborativo NEOCOSUR (TAPIA *et al.*, 2006) descreve o resultado de um amplo estudo epidemiológico para identificar alguns dos fatores de risco associados ao desenvolvimento da DBP em bebês de peso extremamente baixo ao nascer na América do sul. Nesse estudo, os autores confirmaram além do papel significativo da IG, PN, a associação entre a PCA e o maior risco de DBP (RR 1,42; IC 95%, 1,23 – 1,63). A definição de DBP nesse estudo se baseou na exigência de oxigenoterapia na idade corrigida de 28 dias.

Os valores do risco relativo aqui encontrados foram semelhantes aos da literatura. MARSHALL *et al.* (1999) encontraram um risco de DBP para os RN que apresentaram PCA na primeira semana de vida de 1,9; IC 95%, 1,2-3,1 comparável aos nossos resultados, cujo risco relativo foi 1,95; IC 95%, 1,36-2,80. Embora não especificamente investigada neste estudo, a associação entre PCA e DBP pode ser explicada pelo aumento de fluxo sanguíneo pulmonar produzindo edema, interferindo nas trocas gasosas e prolongando o tempo de ventilação mecânica com pressões mais elevadas e maiores frações de oxigênio, aumentando o risco de DBP (BANCALARI & DEL MORAL, 2001; BANCALARI, 2006; TAPIA *et al.*, 2006).

Ao observar-se a existência de uma associação entre ingesta hídrica e DBP, corroborou-se com os resultados observados por outros autores (VAN MARTER *et al.*, 1990; VAN MARTER *et al.*, 1992; PALTA *et al.*, 1991; MARSHALL *et al.*, 1999) que também descreveram um aumento de risco para DBP nos RN que receberam um maior volume hídrico durante a primeira semana de vida.

Encontramos uma forte associação entre volume hídrico recebido no 7º dia com DBP. Por outro lado, o volume hídrico no 3º dia não foi fator de risco para DBP. MARSHALL *et al.* (1999) publicaram associação entre volume hídrico no 3º dia e DBP. Nossos achados diferem daqueles de MARSHALL *et al.* (1999) em pelo menos dois aspectos. 1º) é que os valores obtidos da média do volume hídrico recebido no

3º dia no grupo com e sem DBP foram maiores comparado aos valores médios do grupo com e sem DBP de nosso trabalho (144 ± 44 e 128 ± 28 ml/kg/dia versus $111 \pm 20,9$ e $102 \pm 16,1$ ml/kg/dia), respectivamente. 2º) os RN que desenvolveram DBP perderam significativamente menos peso no 3º dia comparado aos RN sem a doença (58 ± 88 g versus 78 ± 71 g, $p < 0001$), respectivamente, sugerindo que a oferta hídrica excedeu às necessidades reais destes RN. Ingesta hídrica aumentada parece elevar o risco de PCA, o qual se relaciona com o desenvolvimento de DBP (VAN MARTER *et al.*, 1990; VAN MARTER *et al.*, 1992; BANCALARI, CLAURE, SOSENKO, 2003).

Suporte para o papel etiológico do tratamento hídrico na patogênese da DBP é sugerido pelo estudo randomizado de TAMMELA & KOIVISTO (1992). Nesta pesquisa, RN que aleatoriamente receberam um volume hídrico mais baixo durante o primeiro mês de vida apresentaram menor incidência de DBP. Estes dados são compatíveis com a hipótese de que a prática dos cuidados médicos pode influenciar o risco de DBP.

Infelizmente, a DBP é claramente o resultado de múltiplos fatores que podem influenciar negativamente o desenvolvimento do pulmão imaturo. Por essa razão, os fatores de assistência neonatal foram analisados no presente estudo por representarem aqueles em que a atuação do neonatologista tem maior probabilidade de interferir, prevenindo a DBP.

Trabalhos prospectivos, envolvendo fatores de risco devem ser estimulados porque podem trazer subsídios para melhoria da saúde de populações específicas.

Os resultados deste estudo nos permitem concluir que os principais fatores de risco para DBP foram idade gestacional, PIP, volume hídrico recebido no 7º dia e história de PCA. Finalmente, concluímos que RN com maior risco de desenvolverem DBP (96,4%) foram aqueles com $IG \leq 30$ semanas, $PIP \geq 21$ cmH₂O, recebendo um volume hídrico no 7º dia > 131 ml/Kg/dia e com diagnóstico de PCA durante a primeira semana de vida.

Concluindo, vários fatores de risco para DBP precisam de nossos esforços para que seus impactos sejam diminuídos. Diminuir os níveis de prematuridade é provavelmente o mais importante deles, embora seja um difícil desafio da medicina perinatal.

7- CONCLUSÕES

Os métodos e a casuística utilizados neste trabalho permitiram as seguintes conclusões em RN inferiores a 1500g tratados com ventilação mecânica na primeira semana de vida:

- 7.1- As variáveis associadas à DBP na análise univariada foram o PN \leq 1000G, IG \leq 30 semanas, FIO₂ \geq 0,60, PIP \geq 21CMH₂O, uso de surfactante, presença de PCA, pneumotórax e volume hídrico recebido no 7º dia.
- 7.2- As variáveis que não estiveram significativamente associados à DBP FORAM uso de corticóide, tempos de FIO₂ e PIP, níveis de PACO₂, SEPSE, DMH E volume hídrico recebido no 3º dia.
- 7.3- Na análise multivariada os principais fatores de risco para DBP foram IG \leq 30 semanas, PIP \geq 21CMH₂O, volume hídrico recebido no 7º dia e presença de PCA.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELE, M.; GENZEL-BOROVICZENY, O.; UHLIG, T.; ZIMMERMANN, A.; PETERS, J.; SCHOLZ, M. - Ureaplasma urealyticum colonization and bronchopulmonary dysplasia: a comparative prospective multicentre study. **Eur J Pediatr**, **12**:1004-1011, 1998.

ABMAN, S.H & BANCALARI, E. – Aspen Conference on bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Pulmonol**, **3**:185-196, 1987.

ACKERMAN, N.B.; CARLSON, J.J.; KEICHL, T.J. - Pulmonary interstitial emphysema in the premature baboon with hyaline membrane disease. **Crit Care Med**, **12**:512, 1984.

AGHAI, Z.H.; AREVALO, R.; LUMICAO, L.; LESSER, M.; SHI, Q.; JAIN, A.; KRAUSS, A.N.; AULD, P.A.; HANAUSKE-ABEL, H.M. – Basement membrane biomarkers in very low birth weight premature infants: association with length of NICU stay and bronchopulmonary dysplasia. **Biol Neonate**, **1**:16-22, 2002. (Abstract)

ALBERTINE, K.H.; JONES, G.P.; STARCHER, B.C.; BOHNSACK, J.F.; DAVIS, P.L.; CHO, S.C.; CARLTON, D.P.; BLAND, R.D.- Chronic lung injury in preterm lambs – Disordered respiratory tract development. **Am J Respir Crit Care Med**, **159**:945-958, 1999.

ALBUQUERQUE, I.C.C.; AMORIM, M.M.R.; MENESES, J.; KATZ, L.; SANTOS, L.C. – Avaliação do impacto da corticoterapia antenatal para a aceleração da maturidade pulmonar fetal nos recém-nascidos em maternidade escola brasileira. **RBGO**, **24**:655-661, 2002.

AMORIM, M.M.R. – **Uso de corticóide para aceleração da maturidade pulmonar fetal na pré-eclâmpsia grave**. Campinas, 1998. (Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP).

ANDREWS, W.W.; HAUTH, J.C.; GOLDENBERG, R.L.; GOMEZ, R.; ROMERO, R.; CASSELL, G.H. – Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. **Am J Obstet Gynecol**, **173**:606-612, 1995.

APGAR, V. - A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr Res Anesth Analg**, **32**:200-207, 1953.

AVERY, M.E.; TOOLEY, W.H.; KEELER, J.G.; HURD, S.S.; BRYAN, M.H.; COTTON, R.B.; EPSTEIN, M.F.; FITZHARDINGE, P.M.; HANSEN, C.B.; HANSEN, T.N.- Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. **Pediatrics**, **79**:26-30, 1987.

BANCALARI, E. - Bronchopulmonary dysplasia. In: MILDER, A.D. & MARTIN, R.J., ed. - **Neonatal and pediatric respiratory medicine**. London, Butterworths, 1985.

BANCALARI, E. – Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. **Am J Perinatol**, **18**:1-9, 2001.

BANCALARI, E.; ABNENOUR, G.E.; FELLER, R.; GANNON, J. - Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. **J Pediatr**, **95**:819, 1979.

BANCALARI, E. & DEL MORAL, T. - Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. **Biol Neonate**, **80**(suppl. 1): 7-13, 2001.

BANCALARI, E. & SOSENKO, I.R.S. - Pathogenesis and prevention of neonatal chronic lung disease: recent developments. **Pediatr Pulmonol**, **8**:109-116, 1990.

BANCALARI, E. & TILO, G. - Bronchopulmonary dysplasia. **Ped Clin North Am**, **33**:1-23, 1986.

BANCALARI, E.; CLAURE, N.; SOSENKO, I.R.S. – Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. **Semin Neonatol**, **8**:63-71, 2003.

BANCALARI, E. – Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. **J Pediatr (Rio J)**, **82**:2-3, 2006.

BAIER, R.J.; LOGGINS, J.; KRUGER, T.E. - Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 are increased in bronchopulmonary dysplasia: relation to isolation of ureaplasma urealyticum. **J Investig Med**, **49**(suppl.4): 362-369, 2001. (Abstract)

BAGHI, A.; VISCARDI, R.M.; TACIAK, V.; ENSOR, J.E.; MCCREA, K.A.; HASDAY, J.D. – Increase activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor-alpha in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Res**, **36**:244-252, 1994.

BALLARD, J.L.; KHOURY, J.C.; WEDIG, K.; EILERS-WALSMAN, B.L.; LIPP, R. - New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **J Pediatr**, **119**:417-423, 1991.

BARRINGTON, K.J. & FINNER, N.N. - Treatment of bronchopulmonary dysplasia. **Clin Perinatol**, **25**:77-202, 1998.

BARTON, L.; HODGMAN, J.E.; PAVLOVA, Z. – Causes of death in the extremely low birth weight infant. **Pediatrics**, **103**:446-451, 1999

BATTAGLIA, F.C. & LUBCHENCO, L.O. - A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. **J Pediatr**, **71**:159-163, 1967.

BEPPU, O.S. – Surfactante pulmonar. In: KOPELMAN, B.; MIYOSHI, M.; GUINSBURG, R. – **Distúrbios respiratórios no período neonatal**. São Paulo, Atheneu, 1998.

BERTRAND, J.M.; RILEY, P.; POPKIN, J.; DOATES, A.L. – The long term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**, **312**:742, 1985.

BRACCI, R. & BUONOCORE, G. – Chorioamnionitis: A risk factor for fetal and neonatal morbidity. **Biol Neonate**, **83**:85-96, 2003.

BROOKSBY, G.A.; DENNIS, R.L.; STALEY, R.W. - Effects of continuous exposure of rats to 100 percent oxygen at 450 mmHg. **Aerospace Med**, **37**:242-246, 1966.

BROWN, E.R.; STARK, A.; SOSENKO, I. - Bronchopulmonary dysplasia: possible relationship to pulmonary edema. **J Pediatr**, **92**:982, 1978.

BRUCE, M.C.; SCHUYLER, M.; MARTIN, R.J.; STARCHER, B.C.; TOMASHEFSKI, J.F.; WEDIG, K. Risk factors for degradation of lung elastic fibers in the ventilated neonate. **Am Rev Respir Dis**, **146**:204-212, 1991.

BURON, E.; GARROTE, J. A.; ARRANZ, E.; OYÁGUEZ, P.; FERNÁNDEZ - CALVO, J.L.; QUIRÓS, A.B. – Markers of pulmonary inflammation in tracheobronchial fluid of premature infants with respiratory distress syndrome. **Allergol et immunopathol**, **27**(suppl.1): 11-17, 1999.

CAPASSO, L.; LESSA, A.; WU, S.; CLAURE, N.; HEHRE, D.; RODRIGUEZ, M. – Effect of mechanical ventilation on connective tissue growth factor gene expression in newborn rats. **Pediatr Res**, **55**:527, 2004.

CARLO, W.A.; STARK, A.R.; WRIGHT, L.L.; TYSON, J.E.; PAPILE, L.A.; SHANKARAN, S.; DONOVAN, E.F.; OH, W.; BAUER, C.R.; SAHA, S.; POOLE, W.K.; STOLL, B.- Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. **J Pediatr**, **141**:370-375, 2002.

CARLTON, D.P.; ALBERTINE, K.H.; CHO, S.C.; LONT, M.; BLAND, R.D. – Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. **J Appl Physiol**, **83**:1307-1317, 1997.

CASSEL, G.H.; WAITES, K.B.; CROUSE, D.T. – Association of ureaplasma urealyticum infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very low birth weight infants. **Lancet**, **2**:240, 1988.

CARVALHO, M. A.; FAUNDES, A.; SANTOS, L.C. – Pregnancy-induced hypertension and hyaline membrane disease. **Int J Gynecol Obstet**, **58**:197-202, 1997.

CHU, E.K.; WHITEHEAD, T.; SLUTSKY, S.A.- Effects of cyclic opening and closing at low and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. **Crit Care Med**, **32**:168-174, 2004.

CLEMENT, A. - Bronchopulmonary dysplasia. **Rev Mal Respir**, **13**:243, 1996.
(Abstract, 3)

COALSON, J.J. – Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. **Semin Neonatol**, **8**:73-81, 2003.

COALSON, J.J.; WINTER, V.; DE LEMOS, R.A. – Decreased alveolization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. **Am J Respir Crit Care Med**, **152**: 640, 1995.

COALSON, J.J.; WINTER, V.; SILEER-KHODR, T. YODER, B.A. – Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. **Am J Respir Crit Care Med**, **160**: 1333-1346, 1999.

COATES, A.L.; VALLINIS, P.; MULLAHO, K.; SEDDON, P.; DAVIS, G.M. – Pulmonary impedance as an index of severity and mechanism of neonatal lung disease. **Pediatr Pulmonol**, **17**:41-49, 1994.

COLLABORATIVE GROUP ON ANTENATAL STEROID THERAPY – Effect of antenatal dexamethasone therapy on prevention of respiratory distress syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, **141**:276-287, 1981.

CORCORAN, J.D.; PATTERSON, C.C.; THOMAS, P.S.; HALLIDAY, H.L. – Reduction in the risk of bronchopulmonary dysplasia from 1980-1990: results of a multivariate logistic regression analysis. **Eur J Pediatr**, **152**:677-681, 1993.

COUROUCLI, X.I.; WELTY, S.E.; RAMASAY, P.L.; WEARDEN, M.E.; FUENTES-GARCIA, F.J.; NI, J.; JACOBS, T.N.; TOWBIN, J.A.; BOWLES, N.E. – Detection of microorganisms in the tracheal aspirates of premature infants by polymerase chain reaction: association of adenovirus infection with bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Res**, **47**:225-232, 2000.

CROWLEY, P. A. – Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972-1994. **Am J Obstet Gynecol**, **173**:322-335, 1995.

CUNHA, G.S.; MEZZACAPPA, F.F.; RIBEIRO, J.D. – Características perinatais e neonatais no desenvolvimento da displasia broncopulmonar. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, 7, Florianópolis, 2001a. **Anais**. p.236.

CUNHA, G.S.; MEZZACAPPA, F.F.; RIBEIRO, J.D. – Displasia broncopulmonar, oferta hídrica na 1ª semana de vida e canal arterial. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, 7, Florianópolis, 2001b. **Anais**. p.175.

CUNHA, G.S. – **Influência de fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar e os efeitos desta doença na evolução de recém-nascidos de muito baixo peso na maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher**. Campinas, 2002. [Dissertação – Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP].

CUNHA, G.S.; MEZZACAPPA, F.F.; RIBEIRO, J.D.– Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. **J Pediatr (Rio J)**, **79**:550-556; 2003.

DAVIS, J.M.; DICKERSON, B.; METLAY, L.; PENNEY, D.P. - Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal piglet. **Pediatr Pulmonol**, **10**:157, 1991.

DAVIS, J.M. – Role of oxidant injury in the pathogenesis of neonatal lung disease. **Acta Paediatr**, **437**:23-25, 2002.

DECLARACION DE HELSINK. RECOMENDACIONES PARA GUIAR A LOS MEDICOS EN LA INVESTIGACION BIOMEDICA EM SERES HUMANOS. Bol of Sanit Panam., 108 (5-6), 1990.

DE DOOY, J.J.; MAHIEU, L.M.; VAN BEVER, H.P. – The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. **Eur J Pediatr**, **160**:457- 463, 2001.

DE LEMOS, R.; SHERMETA, D.; KNELSON, J. – Acceleration of appearance of pulmonary surfactant in the fetal lamb by administration of glucocorticoids. **Am Rev Resp Dis**, **102**:459-461, 1970.

DE LEMOS, R.A. & COALSON, J.J. – Contributions of experimental models to our understanding of the pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. **Clin Perinatol**, **19**:521-539, 1992.

DEL MORAL, T.; CLAURE, N.; VANBUSKIRK, S.; BANCALARI, E.- Duration of patent ductus arteriosus as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Res**, **49**:282, 2001.

DINIZ, E.M.A. - Doença pulmonar crônica (Displasia broncopulmonar). In: ROZOV, T. – **Doenças Pulmonares em Pediatria – Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo, Atheneu, 1999. p.103-109.

DONN, S.M. & SINHA, S.K. - Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? **Semin Neonatol**, **8**:441-448, 2003.

DOYLE, L.; KITCHEN, W.; FORD, G. - Effects of antenatal steroid therapy on mortality and morbidity in very low birth weight infants. **J Pediatr**, **108**:287-292, 1986.

DREYFUSS, D.; SOLER, P.; BASSET, G. - High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure high tidal volume, and positive end expiratory pressure. **Am Rev Respir Dis**, **137**:1159-1164, 1988.

DREYFUSS, D.; SOLER, P.; BASSET, G. – Intermittent positive hyperventilation with high inflation pressure produces pulmonary microvascular injury in rats. **Am Rev Respir Dis**, **132**:880-884, 1985.

DUARA, S.; POINDEXTER, B.; SAHA, S.; EHRENKRANZ, R.; HIGGINS, R.; POOLE, K. – Human milk as protection against bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. **Pediatr Res**, **55**:527A, 2004.

EDWARDS, D.K.; DYER, W.M.; NORTHWAY, W.H. JR. - Twelve year experience with bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics**, **59**:839, 1977.

EGRETEAU, L.; PAUCHARD, J.Y.; SEMAMA, D.S.; MATIS, J.; LISKA, A.; ROMEO, B.; CNEUDE, F.; HAMON, I.; TRUFFERT, P. - Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks gestation: incidence and risk factors. **Pediatrics**, **108**:1-8, 2001.

EHRENKRANZ, R.A. & MERCURIO, M.R. - Bronchopulmonary dysplasia. In: SINCLAIR, J.C. & BRACKEN, M.B., ed. – **Effective care of the newborn infant**. Oxford, Oxford University Press, 1992. p.399-424.

ERICKSON, S.J.; GRAUAUG, A.; GURRIN, L.; SWAMINATHAN, M. - Hypocarbia in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. **J Paediatr Child Health**, **38**:560-562, 2002.

FARRELL, P.M. & TAUSSIG, L.M. - Bronchopulmonary dysplasia and related chronic respiratory disorders. In: **Conference on Pediatric Research**, 9, Columbus, 1986.

FARREL, P.M. & AVERY, M.E. - Hyaline membrane disease. **Am Review Resp Dis**, **111**:657-688, 1975.

FARSTAD, T. & BRATLID, D. - Incidence and prediction of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of premature infants. **Acta Paediatr**, **83**:19-24, 1994.

FENTON, A.C.; MASON, E.; CLARKE, M.; FIELD, D.J. - Chronic lung disease following neonatal ventilation II: changing incidence geographically defined population. **Pediatr Pulmonol**, **21**:24-27, 1996.

FITZGERALD, D.A.; MESIANO, G.; BROSSEAU, L.; DAVIS, G.M. - Pulmonary outcome in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, **105**:1209-1215, 2000.

FLECHER, R.H.; FLECHTER, S.W.; WAGNER, E.H. - **Epidemiologia clínica**. 2a ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1992.312p.

FRANK, L. – Oxidant injury to pulmonary endothelium. In: SAID, S.I., ed. - **Pulmonary circulation and acute lung injury**. New York, Futura, 1985. p.249-281.

FRANK, L. & GROSECLOSE, E.E. - Oxygen toxicity in newborn rats: the effects of undernutrition. **J Appl Physiol**, **53**:1248,1982.

FRANK, L. & GROSECLOSE, E.E. - Preparation for birth into an O₂ rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbits lung. **Pediatr Res**, **18**:240, 1984.

FRANK, L. & SOSENKO, I.R.S. - Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxia exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared to term rabbits. **Pediatrics**, **29**:292,1991.

- FRANK, L. – Bronchopulmonary dysplasia. - **Clin Perinatol**, **19**:541, 1992.
- FORMAN, H.J.; ROTMAN, E.I.; FISHER, A.B. - Roles of selenium and sulfur-containing amino acids in protection against oxygen toxicity. **Lab Invest**, **49**:148, 1983.
- GARLAND J.S.; BUCK, R.K.; ALLRED, E.N.; LENITON, A.- Hipocarbia before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. **Arch Pediatr Adolesc Med**, **149**:617, 1995.
- GERHARDT, T.; HEHRE, D.; FELLER, R. - Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. **Pediatr**, **110**:448, 1987.
- GLUCK, L. & KULOVICH, M.V. - Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, **115**:539-546, 1973.
- GOLDMAN, S.L.; GERHARDT, T.; SONNI, R. - Early prediction of chronic lung disease by pulmonary function testing. **J Pediatr**, **102**:613, 1983.
- GONZALEZ, A.; SOSENKO, I.R.S.; CHANDAR, J. – Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less. **J Pediatr**, **67**:167-171, 1996.
- GRONECK, P.; GOTZE-SPEER, B.; OPPERMANN, M.; EIFFERT, H.; SPEER, C.P.- Association of pulmonary inflammation and increase microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm infants. **Pediatrics**, **93**:712-718, 1994.
- GRONECK, P. & SPEER, C.P. - Pulmonary inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Pulmonol**, **16**:29-30, 1997.
- HAGAN, R.; MINUTILLO, C.; FRENCH, N.; REESE, A.; LANDAU, L.; LESOUEF, P. - Neonatal chronic lung disease, oxygen dependence, and a family history of asthma. **Pediatr Pulmonol**, **5**:227-283, 1995.
- HAKULINEN, A.; HEINONEN, K.; JOKELA, V.; KIEKARA, O. - Occurrence, predictive factors and associated morbidity of bronchopulmonary dysplasia in a preterm birth cohort. **J Perinatol Med**, **16**:437- 446, 1988.

HALLMAN, M.; BRY, K.; HOPPU, K.; LAPPL, M.; POHJAVUORI, M. - Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**, **326**:1233-1239, 1992.

HANSEN, T.W.R.; WALLACH, M.; DEY, A.N.; BOIVIN, P.; VOHR, B.; OH, H. - Prognostic value of clinical and radiological status on day 28 of life for subsequent course in very low birth weight babies with bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Pulmonol**, **15**:327-331, 1993.

HAZINSKI, T.A. - Bronchopulmonary dysplasia. In: CHERNICK, V., ed. - **Kending disorders of the respiratory tract in children**. 5.ed. Philadelphia, Saunders, 1990. p. 300-320.

HEINONEN, K.; MATILAINEN, H.; KOSKI, K.; LAUNIALA, K. - Intrauterine growth retardation (IUGR) in preterm infants. **J Perinatol Med**, **13**:171, 1985.

HERNANDEZ, T. & LOGUS, J.W. - Effects of high airway pressure, high tidal volume. **Am Ver Respir Dis**, 137, 1989.

HILLIER, S.L.; MARTIUS, R.F.; KOHN, M.; KIVIAT, N.; HOLMES, K.K.; ESCHENBACH, D.A.- A case-control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. **N England J Med**, **319**:972-978, 1988.

HISLOP, A.A.- Bronchopulmonary dysplasia: prenatal and postnatal influences. **Pediatric pulmonology**. **23**:107-109, 2001.

HOLTZMAN, T.B. & FRANK, L. - Bronchopulmonary dysplasia. **Clin Perinatol**, **3**: 19, 1992.

HOLTZMAN, R.B.; HAGEMAN, J.R.; YOGEV, R. - Ureaplasma urealyticum in bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr**, **114**:1061-1063, 1989.

HOSMER, D.W. & LEMESHOW, S. - Applied logistic regression. New York, John Wiley & Sons, 1989. p.307.

HORBAR, J.D.; SOLL, R.F.; SUTHERLAND, J.M. - A multicenter randomized placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**, **320**:959-965, 1989.

HSCOET, J.M.; HAMON, J.; DIDIER, F. - Patent foramen ovale with left to right shunt in bronchopulmonary dysplasia: coincidental or associated complication? **Acta Paediatr**, **83**:258-261, 1994.

HUDAK, B.B. & EGAN, E.A. - Impact of lung surfactant therapy on chronic lung diseases in premature infants. **Clin Perinatol**, **19**:591-602, 1992.

HULLEY, S.B. & CUMMINGS, S.R.- Designing clinical research. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988. p.219.

HULSMANN, A.R. & VAN DEN ANKER, J.N. - Evolution and natural history of chronic lung disease of prematurity. **Monaldi Arch Chest Dis**, **52**(suppl.3):272-277, 1997.

HUSSAIN, N.A.; SIDDIQUI, N.H.; STOCKER, J.R. - Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. **Human Pathol**, **29**:710-717, 1998.

HUSTEAD, V.A.; GUTCHER, G.R.; ANDERSON, S.A.; ZACHMAN, R.D. - Relationship of vitamin A status to lung disease in the preterm infants. **J Pediatr**, **105**:610, 1984.

IRAZUZTA, J. - Tecnologia: estratégias versus táticas de ventilação mecânica. **J Pediatr (Rio J)**, **80**:169-170, 2004.

JOBÉ, A.H. & BANCALARI, E. - Bronchopulmonary dysplasia. **Am J Respir Crit Care Med**, **163**:1723-1729, 2001.

JONES, C.A.; CAYABYAB, R.G.; KWONG, K.Y.; STOTTS, C.; WONG, B.; HAMDAN, H.; MINOO, P.; DE LEMOS, R.A. - Undetectable interleukin (IL-10) and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. **Pediatr Res**, **39**:966-975, 1996.

KAYATA, S.; GREER, F.R.; BOYLES, M. - Chronic lung disease of prematurity in the state of Wisconsin. **J Perinatol**, **9**:327-330, 1989.

KESSLER, D.; TRUOG, W.; MURPHY, J. - Experimental hyaline membrane disease in the premature monkey: effects of antenatal dexamethasone. **Am Rev Respir Dis**, **126**:62-69,1982.

KINALI, M.; GREENOUGH, A.; DIMITRIOU, G.; YUKSEL, B.; HOOPER, R. - Chronic respiratory morbidity following premature delivery – prediction by prolonged respiratory support requirement? **Eur J Pediatr**, **158**:493-496, 1999.

KORHONEN, P.; TAMMELA, O.; KOIVISTO, A.M.; LAIPPALA, P.; IKONEN, S. - Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. **Early Hum Dev**, **54**(suppl.3):245-258, 1999.

KORNHAUSER, M.; CULLEN, J.A.; BAUMGART, S.; MCKEE, L.J.; GROSS, G.W.; SPITZER, A. R. - Fatores de risco para displasia broncopulmonar após oxigenação por membrana extracorpórea. **Arch Pediatr Adolesc Med**, **148**:820-825, 1994.

KORONES, S.B. - Complications: bronchopulmonary dysplasia, air leak syndromes, and retinopathy of prematurity. In: GOLDSMITH, J.P. & KAROTKIN, H. ed. - **Assisted ventilation of the neonate**. 3.ed. Philadelphia, Saunders, 1996. p.327-352.

KOTECHA, S.; WILSON, L.; WANGOO, A.; SILVERMAN, M.; SHAW, R.J. - Increase in interleukin IL-1 beta and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. **Pediatr Res**, **40**:250, 1996. (Abstract)

KRAYBILL, E.N.; RUNYAN, D.K.; BOSE, C.L.; D'ERCOLE, A.J. - Chronic lung disease in infants with very low birth weight. **Am J Dis Child**, **141**: 784-788, 1987. (Abstract)

KRAYBILL, E.N.; RUNYAN, D.K.; BOSE, C.L.; KHAN, J.H. - Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000grams. **J Pediatr**, **115**: 115-120, 1989.

LATINI, G.; DE FELICE, C.; PRESTA, G.; ROSATI, E.; VACCA, P. - Minimal handling and bronchopulmonary dysplasia in extremely low-birth-weight infants. **Eur J Pediatr**, **162**:227-229, 2003.

LEE, S. K.; MCMILLAN, D.D.; OHLSSON, A. - Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network 1996-1997. **Pediatrics**, **106**:1070-1079, 2000.

LEMONS, J.A.; BAUER, C.R.; OH, W.; KORONES, S.B.; PAPILE, L.A.; STOLL, B.J.; VERTER, J.; TEMPOROSA, M.; WRIGHT, L.L.; EHRENKRANZ, R.A.; FANAROFF, A.A.; STARK, A.; CARLO, W.; TYSON, J.E.; DONOVAN, E.F.; SHANKARAN, S.; STEVENSON, D.K. - Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. **Pediatrics**, **107**:1-8, 2001.

LENOIR, S.; GRANDJEAN, H.; LELOUP, M.; CLARIS, O.; HASCOET, J.M.- Le group Osiris-France short and mid-term outcome of 1157 neonates with respiratory distress syndrome. **Arch Pediatr**, **11**:1004-1010, 1994. (Abstract)

LIECHTY, E.A.; DONOVAN, E.; PUROHIT, D.; GILHOOLY, J.; FELDMAN, B.; NOGOCHI, A. - Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. **Pediatrics**, **88**:19-28, 1991.

LIGGINS, G.C. - Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. **J Endocr**, **45**:515-523, 1969.

LIGGINS, G.C. & HOWIE, R. - A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. **Pediatrics**, **50**:515-525, 1972.

MANKTELOW, B.N.; DRAPER, E.S.; ANNAMALAI, S.; FIELD, D. - Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**. **1**(suppl.85): F-33-35, 2001.

MARBA, S.T.M. - **Hemorragia-periventricular: incidência em recém-nascidos vivos e sua associação com idade gestacional, peso, crescimento intra-uterino e óbito neonatal.** Campinas, 1993. [Dissertação – Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP].

- MARGOTTO, P.R. - Doença pulmonar crônica. In: MARGOTTO, P.R. - **Boletim informativo pediátrico** - Brasília, 1999. p. 216-222.
- MARGOTTO, P.R. - Displasia broncopulmonar. In: MARGOTTO, P.R. - **Assistência ao recém-nascido de risco** . 2.ed. São Paulo, Atheneu, 2004. p. 157-165.
- MARIANI, G.; CIFUENTES, J.; CARLO, W.A. - Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. **Pediatrics**, **104**:1082-1088, 1999.
- MARINI, J.J. & GATTINONI, L. - Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. **Crit Care Med**, **32**:250-255, 2004.
- MARSHALL, D.D.; KOTELCHUCK, M.; YOUNG, T.E.; BOSE, C.L.; KRUYER, L.; O'SHEA, M.; and the North Carolina Neonatologist Association. - Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: A North Carolina population-based study of very low birth weight infants. **Pediatrics**, **104**:1345-1350, 1999.
- MERCIER, C.E. & SOLL, R.F. - Clinical trials of natural surfactant extract distress syndrome. **Clin Perinatol**, **20**:711-735, 1993.
- MERRIT, T.A.; COCHRANE, C.G.; HOLCOMB, K. BOHL, B.; HALLMAN, M.; STRAYER, D. - Elastase and α -1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. **J Clin Invest**, **72**:656-662, 1983.
- MERKUS, P.J.M.; HAVE-OPBROEK, A.A.W.; QUANJER, P.H. - Human lung growth: a review. **Pediatric Pulmonol**, **21**:383-397, 1996.
- MEZZACAPPA, M.A.M.S. - **Esvaziamento gástrico na insuficiência respiratória aguda em recém-nascidos prematuros**. Campinas, 2000. (Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP).
- MONTE, L.F.; SILVA FILHO, L.V.; MIYOSHI, M.H.; ROZOV, T. - Displasia broncopulmonar. **J Pediatr (Rio J)**, **81**:99-110, 2005.
- NAIK, A.; KALLAPUR, S.; BACHURSKI, C.J.; MICHNA, J.; JOBE, A.H.; IKEGAMI, M.- Effects of different styles of ventilation on cytokine expression in preterm lamb lung. **Pediatr Res**, **47**:370, 2000. (Abstract)

NICKERSON, B.G. & TAUSSING, L.M. - Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics**, **65**:1140-1144, 1980.

NIU, J.O.; MUNSHI, U.K.; SIDDIQ, M.M.; PARTON, L.A. - Early increase in endothelin-1 in tracheal aspirates of preterm infants: correlation with bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr**, **132**:965, 1998. (Abstract)

NORTHWAY, W.H.JR.; ROSAN, R.C.; PORTER, D.Y. - Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. **N Engl J Med**, **276**:357-368, 1967.

NORTHWAY, W.H.JR. - An introduction to bronchopulmonary dysplasia. **Clin Perinatol**, **19**:489-495, 1992.

O' BRODOVICH, H.M. & MELLINS, R.B. - Bronchopulmonary dysplasia: unresolved neonatal acute lung injury. **Am Rev Respir Dis**, **32**:694-709, 1985.

PALTA, M.; GABBERT, D.; WEINSTEIN, M.R.; PETERS, M.E. - Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. **J Pediatr**, **119**:285-292, 1991.

PARKER, R.A.; LINDSTROM, D.P.; COTTON, R.B. - Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. **Semin Perinatol**, **3**:206, 1996. (Abstract)

PIERCE, R.A.; ALBERTINE, K. H.; STARCHER, S.C.; BOHNSACK, J.F.; CARLTON, D.P.; BLAND, R.D.- Chronic lung injury in preterm lambs: disordered pulmonary elastin deposition. **Am J Physiol**, **272**(suppl.3): L452-460, 1997.

PIVA, J.; CHATRKAW, P.; CHOONG, K.; FRNDOVA, H.; COX, P. - Ventilação de alta frequência por oscilação comparada à ventilação mecânica convencional associada à reposição de surfactante em coelhos. **J pediatr (Rio J)**, **76**:349-356, 2000.

PROCIANOY, R.S. - Displasia Broncopulmonar. **J Pediatr (Rio J)**, **74**(suppl.1):S95-S98, 1998.

PURSEY, V.A.; MACPHERSON, R.I.; CHERNICK, V. - Pulmonary fibroplasias following prolonged artificial ventilation of the newborn infant. **Can Med Assoc J**, **100**:451-457, 1969.

RANDELL, S.H.; MERCER, R.R.; YOUNG, S.L. - Neonatal hyperoxia alters the pulmonary alveolar and capillary structure of 40 day old rats. **Am J Pathol**, **136**:1259-1266, 1990.

RANIERE, V.M. & SLUTZ, A.S. - Respiratory physiology and acute lung injury: the miracle of lazarus. **Intensive Care Med**, **25**:1040-1043, 1999.

REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS. - Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termo. **J Pediatr (Rio J)**, **80**:277-284, 2004.

ROJAS, M.A.; GONZALEZ, A.; BANCALARI, E.; CLAURE, N.; POOLE, C.; SILVA-NETO, G. - Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. **J Pediatr**, **126**: 605-610, 1995.

ROMAGNOLI, C.; ZECCA, E.; TORTOROLO, L.; VENTO, G.; TORTOROLO, G. - A scoring system to predict the evolution of respiratory distress syndrome into chronic lung disease in preterm infants. **Intensive Care Med**, **24**:476-480, 1998.

SAWYER, M.H.; EDWARDS, D.K.; SPECTOR, S.A. - Cytomegalovirus infection and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. **Am J Dis Child**, **141**:303-305, 1987.

SCHIFF, E.; FRIEDMAN, S.A.; MERCER, B.M.; SIBAI, B.M. - Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, **169**:1096-1101, 1993.

SCHOLL, T.O.; HEDIGER, M.L.; BELSKY, D.H. - Prenatal care and maternal health during adolescent pregnancy: a review and meta-analysis. **J Adolesc Health**, **15**: 444-456, 1994.

SILVEIRA, R. C.; SCHLABENDORFF, M.; PROCIANOY, R.S. - Valor preditivo dos escores de SNAP e SNAP-PE na mortalidade neonatal. **J Pediatr (Rio J)**, **77**:455-460, 2001.

SHAFFER, S.G.; O' NEILL, D.; BRADT, S.K. - Chronic vascular pulmonary dysplasia associated with neonatal hyperoxia exposure in the rat. **Pediatr Res**, **21**:14-20, 1987.

SHENAI, J.P.; KENNEDY, K.A.; CHYTIL, F.; STAHLMAN, M.T. - Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr**, **111**:269-277, 1987.

SHENNAN, A.T.; DUNN, M.S.; OHLSSON, A.; LENNOX, K.; HOSKINS, E.M. - Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. **Pediatrics**, **82**:527, 1988.

SKOV, T.; DEDDENS, J.; PETERSEN, M. R.; ENDAHL, L. - Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. **Int J Epidemiol**, **27**:91-95, 1998.

SMETS, K.; SCHELFHOUT, V.; DE POTTER, C.R.; VANHAESEBROUCK, P. - Early prediction of chronic lung disease by tracheal aspirate cytology in ventilated newborns. **Eur J Pediatr**, **158**:234-237, 1999.

SOSENKO, I.R.; INNIS, S.M.; FRANK, L. - Intralipid increases lung polyunsaturated fatty acids and protects newborn rats from oxygen toxicity. **Pediatr Res**, **30**:413-417, 1991.

SOSENKO, I.R.; RODRIGUEZ-PIERCE, M.; BANCALARI, E. - Effect of early initiation of intravenous lipid administration of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. **J Pediatr**, **123**:975-982, 1993.

SPITZER, A.R.; FOX, W.W.; DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M. - Maximum diuresis a factor in predicting recovery from respiratory distress syndrome and the development of bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr**, **98**:476, 1981.

STAHLMAN, M.T. - Newborn intensive care: Success or failure? **J Pediatr**, **105**:162-167, 1984.

STANDIFORD, T.J. & HUFFNAGLE, G.B. - Cytocines in host defense against pneumonia. **J Invest Med**, **45**:335-345, 1997.

STOCKER, J.T.- Pathology of acute bronchopulmonary dysplasia. In: BANCALARI, E. & STOCHER, J.T., ed. - **bronchopulmonary dysplasia**. Hemisphere Publishing, 1988. p. 237.

SUGUIHARA, C. & LESSA, C.L. - Como minimizar a lesão pulmonar no prematuro extremo: propostas. **J Pediatr (Rio J)**, **81**:(suppl. 1):S69-S78; 2005.

SVENNINGSEN, N.W.; BJORKLUND, L.; LINDROTH, M. - Changing trend in perinatal management and outcome of extremely low birth weight infants. **Acta Paediatr**, **422**:89-91, 1997. (Abstract)

TAMMELA, O. K. T. & KOIVISTO, M. E. - Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improves the outcome of low birth weight infants. **Acta Paediatr**, **81**:207-212, 1992.

TAPIA, J. L.; AGOST, D.; ALEGRIA, A.; STANDEN, J.; ESCOBAR, M.; GRANDI, C.; MUSANTE, G.; ZEGARRA, J.; ESTAY, A.; RAMIREZ, R.; GRUPO COLABORATIVO NEOCOSUR. - Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. **J Pediatr (Rio J)**, **82**:15-20, 2006.

TIN, W.; MILLIGAN, D.W.; PENNEFATHER, P.; HEY, E. - Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, **84**:106-110, 2001.

TODD, D. A.; JANA, A.; JOHN, E. - Chronic oxygen dependency in infants born at 24-32 weeks gestacion: the role of antenatal and neonatal factors. **J Pediatric Child Health**, **5**:402-407, 1997.

TOOLEY, W.H. - Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr**, **95**:851-855, 1979.

TUBMAN, T.R.J.; ROLLINS, M.D.; PATTERSON, C.; HALLIDAY, H.L. - Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. **Arch Dis Child**, **66**:52-54, 1991.

TYSON, J.E.; WRIGHT, L.L.; OH, W.; KENNEDY, K.A.; MELE, L.; EHRENKRANZ, R.A.; STOLL, B.J.; LEMONS, J.A.; STEVENSON, D.K.; BAUER, C.R. - Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants: National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.. **N Engl J Med**, **340**:1962-1968, 1999.

VAN ASBECK, B.S.; HOIDAL, J.; VERCELLOTTI, G.M.; - Protection against lethal hyperoxia by tracheal insufflation of erythrocytes: role of red cell glutathione. **Science**, **227**:756, 1985.

VAN MARTER, L.J.; LEVITON, A.; ALLRED, E.N.; PAGANO, M.; KUBAN, K.C.H. - Hydration during the first days of life and the risk bronchopulmonary dysplasia in low weight infants. **J Pediatr**, **116**:942-949, 1990.

VAN MARTER, L.J.; LEVITON, A.; KUBAN, K.C.H.; PAGANO, M.; ALLRED, E.N. - Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. **Fetal and Neonatal Medicine**, **120**:938-946, 1992.

VAN MARTER, L.J.; LEVITON, A.; KUBAN, K.C.H.; PAGANO, M.; ALLRED, E.N. - Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics**, **86**:331-336, 1990.

VAN MARTER, L.J.; ALLRED, E.N.; PAGANO, M.; SANOCKA, U.; PARAD, R.; MOORE, M.; SUSSER, M.; PANETH, N.; LEVITON, A. - Do clinical markers of barotrauma and toxicity explain interhospital variation in rates of bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics**, **105**:1194-1201, 2000.

VERMA, R.P.; MCCULLOCH, K.M.; WORRELL, L.; VIDYASAGAR, D. - Vitamin A deficiency and severe bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. **Am J Perinatol**, **13**:389, 1996. (Abstract)

VERY low birth weight infant outcomes in 11 South American NICUs. - **J Perinatol**, **22**:2-7, 2002.

VIANA, M.E.G.; SARGENTELLI, G.A.; ARRUDA, A.L.M.; WIRYAWAN, B.; ROTTA, A.T. - O impacto de estratégias de ventilação mecânica que minimizam o atelectrauma em um modelo experimental de lesão pulmonar aguda. **J Pediatr (Rio J)**, **80**:189-96, 2004.

WALSH, W.F. & HAZINSKI, T.A. - Bronchopulmonary dysplasia. In: SPITZER, A.R., ed. - **Intensive care of the fetus and neonate**. St. Louis, Mosby, 1996. p. 641-656.

WARD, R.M. - Aceleração farmacológica da maturação do pulmão fetal. In: KOREN, G. & ITO, S. (Eds). **Clínicas de Perinatologia**, **3**:515-533, 1994. Rio de Janeiro, Interlivres. Trad. e adaptação do Vol. 21, N° 3, do original **Clinics in Perinatology**, W. B. Saunders Company, 1994.

WATTERBERG, K.L.; DEMERS, L.M.; SCOTT, S.M.; MURPHY, S. - Chorionamnionitis and early lung inflammation in infants in who bronchopulmonary dysplasia develops. **Pediatrics**, **97**:210-215, 1996.

WATTERBERG, K.L.; GERDES, J.S.; GIFFORD, K.L.; LIN, H.M. - Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. **Pediatrics**, **104**:1258-1263, 1999.

WEIBEL, E.R. & CRYSTAL, R.G. - Structural organization of the pulmonary interstium. In: CRYSTAL, R.G. & WEST, J.B., ed. - **The lung**. 5.ed. Philadelphia, Saunders, 1997. p. 685-695.

WISPE, J.R.; CLARK, J.C.; WARNER, B.B.; FAJARDO, D.; HULL, W.E.; HOLTZMAN, R.B.; WHITSETT, J.A. - Tumor necrosis factor-alpha inhibits expression of pulmonary surfactant protein. **J Clin Invest**, **86**:1954-1960, 1990.

WITHAGEN, M.I.; VISSER, W.; WALLENBURG, H.C. - Neonatal outcome of temporizing treatment in early-onset preeclampsia. **Eur J Obstet Reprod Biol**, **94**:211-215, 2001.

WRIGHT, J.R. - Immunomodulatory functions of surfactant. **Physiol Rev**, **77**:931-996, 1997.

WRIGHT, K. - Death postponement and increased chronic lung disease: the hidden costs of mortality reduction in the post-surfactant era. **J Assoc Acad Minor Phys**, **10**:82, 1999. (Abstract)

YAMAMOTO, T.; NOBLE, N.A.; MILLER, D.E.; BORDER, W.A. - Sustained expression of TGF- β 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. **Kidney Int**, **45**:916-927, 1994.

YODER, B. A.; ANWAR, M.U.; CLARK, R.H. - Early prediction of neonatal chronic lung disease: a comparison of three scoring methods. **Pediatric Pulmonol**, **27**:388-394, 1999.

YOUNG, T.E.; KRUYER, L.S.; MARSHALL, D.D.; BOSE, C.L. - Population-based study of chronic lung disease in very low birth weight infants in North Carolina in 1994 with comparisons with 1984: the North Carolina neonatologists association. **Pediatrics**, **104**:17, 1999.

YU, V.Y.H.; ORGILL, A.A.; LUIN, S.B.; BAJUK, B.; ASTBURY, J. - Growth and development of very low birth weight infants recovering from bronchopulmonary dysplasia. **Arch Dis Child**, **58**:791-794, 1983.

BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÃO

HERANI, M.L.G. – Normas para a apresentação de dissertações e teses. São Paulo, 1990.

9- ANEXOS

Cálculo do tamanho amostral

Realizou-se um estudo piloto com 50 RN tratados com ventilação mecânica na primeira semana de vida. As Tabelas 19 e 20 mostram a distribuição dos RN de acordo com PN e IG nos grupos com e sem DBP. A partir destas informações, procurou-se uma diferença entre as estimativas proporções considerando $\alpha = 5\%$ e $\beta = 20\%$, segundo a metodologia proposta por HULLEY & CUMMINGS (1988) para estudos analíticos.

Tabela 19- Distribuição da frequência de RN de acordo com PN nos grupos com e sem DBP.

Peso	Sem DBP n (%)	Com DBP n (%)	Total
≤ 1000g	6 (21,43%)	22 (78,57%)	28
> 1000g	11 (50,0%)	11 (50,0%)	22
Total	17	33	50

DBP = displasia broncopulmonar; n = número de recém-nascidos;
g = gramas

Os cálculos realizados para a variável PN foram delineados conforme descrito a seguir:

Tamanho amostral para diferença entre as proporções (estudo analítico-variável qualitativa)

Fixar:

p_1 = proporção de RN com DBP para os RN com PN > 1000g

p_2 = proporção de RN com DBP para os RN com PN ≤ 1000g.

alfa = nível de significância (bilateral)

beta = (1- poder do teste)

$p_1 = 0,500$

$p_2 = 0,785$

alfa = 0,05

beta = 0,20

Assim, o cálculo do tamanho amostral para cada grupo foi dado por:

$$n = \{ [(p_1 \times (1 - p_1)) + (p_2 \times (1 - p_2))] \times f(\alpha, \beta) \} / (p_2 - p_1)^2$$

onde $f(\alpha, \beta) = (z_\alpha + z_\beta)^2 = 7.84$ para $\alpha=0.05$ e $\beta=0.20$.

$$n = \frac{\{ [(0,500 \times (1 - 0,500)) + (0,785 \times (1 - 0,785))] \times 7,84 \}}{(0,784 - 0,500)^2}$$

$$n = \frac{\{ [(0,500 \times 0,500) + (0,785 \times 0,215)] \times 7,84 \}}{(0,284)^2}$$

$$n = \frac{\{ [0,25 + 0,169] \times 7,84 \}}{0,081} = \frac{\{0,419 \times 7,84\}}{0,081} = \frac{3,285}{0,081} = 40,55$$

Esses cálculos permitiram estabelecer que seriam necessários 41 RN no grupo com DBP e igual número de RN sem DBP, totalizando 82 RN.

Tabela 20- Distribuição da frequência de RN de acordo com a IG nos grupos com e sem DBP.

Idade gestacional	Sem DBP n (%)	Com DBP n (%)	Total
≤ 30 semanas	9 (24,32%)	28 (75,68%)	37
> 30 semanas	8 (61,54%)	5 (38,46%)	13
Total	17	33	50

DBP = displasia broncopulmonar; n = número de recém-nascidos

Os cálculos realizados para variável IG foram delineados conforme descrito a seguir:

Tamanho amostral para diferença entre proporções (estudo analítico-variável qualitativa)

Fixar:

p_1 = proporção de RN com DBP para os RN com IG > 30 semanas

p_2 = proporção de RN com DBP para os RN com IG ≤ 30 semanas.

alfa = nível de significância

beta = (1- poder do teste)

$p_1 = 0,385$

$p_2 = 0,757$

alfa = 0,05

beta = 0,20

Assim, o cálculo do tamanho amostral para cada grupo foi dado por:

$$n = \{ [(p_1 \times (1 - p_1)) + (p_2 \times (1 - p_2))] \times f(\alpha, \beta) \} / (p_2 - p_1)^2$$

onde $f(\alpha, \beta) = (z_\alpha + z_\beta)^2 = 7.84$ para $\alpha=0.05$ e $\beta=0.20$.

$$n = \frac{\{ [(0,385 \times (1 - 0,385)) + (0,757 \times (1-0,757))] \times 7,84 \}}{(0,757 - 0,385)^2}$$

$$n = \frac{\{ [(0,385 \times 0,615) + (0,757 \times 0,243))] \times 7,84 \}}{(0,372)^2}$$

$$n = \frac{\{ [(0,237 + 0,184) \times 7,84 \}}{0,138} = \frac{\{0,421 \times 7,84 \}}{0,138} = \frac{3,301}{0,138} = 23,92$$

Esses cálculos permitiram estabelecer que seriam necessários 24 RN no grupo com DBP e igual número de RN sem DBP, totalizando 48 RN.

Tabela 21- Valores médios \pm desvio padrão da PaCO₂, segundo a presença de DBP.

Grupo	Média da PaCO₂	Desvio padrão
Sem DBP	21,41	5,95
Com DBP	25,56	7,41

DBP = displasia broncopulmonar; PaCO₂ = pressão arterial de dióxido de carbono

Os cálculos realizados para variável PaCO₂ foram delineados conforme descrito a seguir:

Tamanho amostral para diferença entre médias (estudo analítico-variável quantitativa)

Fixar:

S = desvio-padrão do grupo sem DBP

d = diferença entre as médias dos grupos com e sem DBP

alfa = nível de significância

beta = (1- poder do teste)

S = 5,95

d = 4,15

alfa = 0,05

beta = 0,20

Assim, o cálculo do tamanho amostral para cada grupo foi dado por:

$$n = \{ 2 \times [(S)^2 / (d)^2] \times f(\alpha, \beta) \}$$

onde $f(\alpha, \beta) = (z_\alpha + z_\beta)^2 = 7.84$ para $\alpha=0.05$ e $\beta=0.20$.

$$n = \{ 2 \times [(5,95)^2 / (4,15)^2] \times 7,84 \}$$

$$n = \{ 2 \times [\frac{35,403}{17,223}] \times 7,84 \}$$

$$n = \{ 2 \times 2,056 \times 7,84 \} = \{ 4,111 \times 7,84 \} = 32,231$$

Esses cálculos permitiram estabelecer que seriam necessários 33 RN no grupo com DBP e igual número de RN sem DBP, totalizando 66 RN.

Com estas estimativas, optou-se pelo maior tamanho amostral (41 RN em cada grupo).

Protocolo para coleta dos dados

RN de _____ HC _____

Dados maternos:

Gesta _____ Para _____ Cesárea _____ Aborto _____

Pré-Natal: Sim n° de consultas _____ Não

Idade Gestacional: Amenorréia _____ Ecografia _____

Hipertensão arterial materna: Sim Não

DHEG: Pré-clâmpsia Eclâmpsia

Outra doença materna: _____

Trabalho de parto prematuro: Sim (idade gestacional _____ sem) Não

Corticóide pré-natal: Sim Não Ign Tocolítico: Sim Não Ign

Tipo do parto: Vaginal Cesárea indicação: _____

Dados do RN:

Data de nascimento ____/____/____ Data de alta ____/____/____ Sexo: M F

PN: _____ g I G: New Ballard _____ sem Capurro _____ sem

Apgar: 1° minuto _____ 5° minuto _____

Adequação do peso p/ I.G: AIG PIG

Distúrbio respiratório neonatal: Sim Qual: _____ Não

Surfactante exógeno: Sim Não Antibioticoterapia: Sim Não

Oxigenioterapia: Sim Não FiO₂ Máx _____ Tempo de uso _____

Indicação _____ Tempo total _____

Forma de administração do oxigênio: _____

Uso de CPAP: Sim Não CPAP Máx _____ cmH₂O Tempo de uso _____

Indicação: _____ Tempo Total _____

VM: Sim Não Indicação: _____

PEEP Máx _____ cmH₂O Tempo de uso _____

PIP Máx _____ cmH₂O Tempo de uso _____

FR Máx _____ Tempo de uso _____

Tempo total de VM _____

Nível de PaCO₂ mínimo: _____ mmHg

PCA: Sim dias de vida ao diagnóstico: ___ d Não

Tratamento do PCA: Clínico Cirúrgico Não

Volume hídrico (ml/kg/dia): 3° dia de vida _____ (ml/kg/dia)

7° dia de vida _____ (ml/kg/dia)

Complicações da assistência prestada ao RN: Sim Não

Pneumotórax: Sim (Hipertensivo/Localização _____) Não

Enfisema intersticial: Sim (Direita Esquerda Bilateral) Não

Atelectasia: Sim (Localização _____) Não

Pneumonia: Sim Não

Sepse: Sim Não Hemocultura: Positiva (_____) Negativa

Outras: Sim _____ Não

DBP: Sim Não

Tratamento instituído para DBP: Sim Não

Esquema curto de corticoterapia: Sim Não

Repetição de corticoterapia: Sim Não

Emprego de corticóide inalatório: Sim Não Tempo_____

Emprego de broncodilatador inalatório: Sim Não Tempo_____

Emprego de broncodilatador sistêmico: Sim Não Tempo_____

Complicações a longo prazo:

Crises de broncoobstrução: Sim Não

Atelectasias: Sim Não

Pneumonia: Sim Não

Dependência de O₂ na alta: Sim Não

Outras: _____

Dias de internação: _____ Peso na alta: _____

Ganho de peso/dia de internação: _____ (P alta – P nascimento / dias de internação)

Alta: Vivo Óbito Causa do óbito_____



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

✉ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas-S.P.
☎ 0 __ 19 7888936
fax 0 __ 19 7888925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 17/11/00

PARECER PROJETO: N° 263/2.000

IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "ANÁLISE DE FATORES DE RISCO PARA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM RECÉM-NASCIDO DE BAIXO PESO."

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Gicelle de Souza Cunha

INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/CAISM/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP : 15/08/2000

II - OBJETIVOS

A presente pesquisa tem por objetivo analisar a incidência e fatores predisponentes da Displasia Broncopulmonar em uma população de recém-nascidos com peso inferior a 1.500g, de uma maternidade terciária (CAISM-UNICAMP), na cidade de Campinas (SP).

III - SUMÁRIO

Trata-se de um projeto de pesquisa a ser desenvolvido como dissertação de mestrado. O estudo será descritivo e observacional, não havendo qualquer medida de intervenção. Os dados das pesquisas serão colhidos diariamente, no período da tarde, durante a assistência prestada aos pacientes, na UTI-Neonatal. Para cada um dos RN será preenchida uma ficha própria de coleta de dados, desenvolvida especialmente para o estudo com as informações de identificação dos sujeitos e os dados referentes às variáveis dependentes e independentes. Os dados serão revisados manualmente pelo pesquisador em relação à legibilidade e qualidade das informações. Serão alocados na pesquisa cerca de 103 sujeitos.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O protocolo é bem estruturado, com bibliografia adequada e pertinente. Trata-se de um estudo de caráter epidemiológico, prospectivo, sem riscos diretos para os sujeitos da pesquisa. Não haverá benefícios diretos para os pacientes envolvidos no estudo, porém o mesmo é de grande relevância podendo trazer importantes contribuições para o aprimoramento diagnóstico e mesmo prevenção da patologia em pauta. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que acompanha o protocolo de pesquisa é relativamente sucinto, porém é satisfatório para os propósitos a que se destina.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado os termos do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP, em 12 de setembro de 2.000


Prof. Dra. Carmen Silva Betuzzo
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Declaração de consentimento pós-informação

“FATORES DE RISCO PARA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO TRATADOS COM VENTILAÇÃO MECÂNICA NA PRIMEIRA SEMANA DE VIDA”

Responsável pela pesquisa: Gicelle de Sousa Cunha

Paciente: _____

A displasia broncopulmonar é a doença pulmonar crônica mais freqüente em recém-nascidos prematuros com peso de nascimento inferior a 1500g. Pretendemos colher alguns dados referentes à doença e a assistência prestada ao seu filho em relação a esta enfermidade.

O objetivo desta pesquisa é conhecer melhor os fatores de risco envolvidos na displasia broncopulmonar e possibilitar alternativas terapêuticas que possam beneficiar outros recém-nascidos acometidos da mesma doença. Não faremos nenhum procedimento, e seu filho receberá o tratamento que for indicado pela equipe médica, sem qualquer mudança de conduta em função do presente trabalho.

As informações serão mantidas em sigilo, garantindo a privacidade de seu filho.

A qualquer tempo o Sr (a) poderá suspender esta autorização, o que não incorrerá em nenhum prejuízo no tratamento que seu filho venha necessitar.

Estamos à disposição para esclarecer qualquer dúvida a respeito dessas ou outras informações necessárias.

Eu, _____ portador (a) do RG _____, e
_____ responsável legal pelo menor residente à rua
_____ nº _____, bairro _____ cidade
_____, CEP _____, fone (____) _____,

concordo com as colocações acima e quero colaborar com esta pesquisa.

Gicelle de Sousa Cunha

Responsável pelo paciente

Em casos de dúvidas ligar:

Comissão de Ética e Pesquisa: (0**19) 788- 89-36

Pesquisadora: (0**19) 3231-37-96

Idade gestacional e peso ao nascimento dos RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP submetidos à ventilação mecânica durante a primeira semana de vida no período de setembro de 2000 a novembro de 2002 que evoluíram a óbito de acordo com a média \pm DP, valores mínimos e máximos.

	n	Média \pm DP	Mínimo	Máximo
Idade gestacional (semanas)	47	27,2 \pm 3,2	21	35,3
Peso nascimento (g)	47	836,3 \pm 243,7	510	1370

n = número de RN; g = gramas

ORIGINAL ARTICLE

***Maternal and neonatal factors
affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia
in very low birth weight newborns***

Gicelle S. Cunha,¹ Francisco Mezzacappa Filho,² José D. Ribeiro³

Abstract

Objective: To determine the incidence of bronchopulmonary dysplasia, to identify maternal and neonatal factors associated with the disease, and to determine the correlation between bronchopulmonary dysplasia and the progress of newborns.

Methods: Data were prospectively collected on 153 infants born in Campinas (state of São Paulo, Brazil) from September 2000 to April 2002 weighing less than 1,500 g and treated at the University Hospital. The ratio of incidence rates with 95% CI, Breslow-Cox regression, Student's *t* test, linear regression and the Fisher's exact test were utilized.

Results: Among the 124 babies who survived until 28 days of age, 33 (26.6%) developed bronchopulmonary dysplasia. Birthweight $\leq 1,000$ g (5.6; 95% CI 3.0, 10.4) and gestational age ≤ 30 weeks (4.0; 95% CI 2.1, 7.2) were correlated with increased incidence of bronchopulmonary dysplasia. Breslow-Cox regression showed that other factors including gender, Apgar score, hyaline membrane disease, antenatal steroid therapy, pregnancy-induced hypertension, delivery route and maternal age were not associated with bronchopulmonary dysplasia. Mean duration of hospitalization and ventilator therapy in newborns with and without bronchopulmonary dysplasia was 78.8 days (SD = 26.67) vs. 43.0 days (SD = 14.49) ($p < 0.01$) and 27.2 days (SD = 21.26) vs. 3.7 days (SD = 3.02) ($p < 0.01$), respectively. Mean weight gain per day was lower in newborns with bronchopulmonary dysplasia ($p < 0.01$). Mortality in newborns with bronchopulmonary dysplasia was 21% ($p < 0.00005$).

Conclusions: Gestational age and birthweight were inversely proportional to incidence of bronchopulmonary dysplasia. After the onset of bronchopulmonary dysplasia, newborns with the disorder required longer periods of ventilator therapy and hospitalization, and presented inadequate weight gain and higher mortality rates than newborns without bronchopulmonary dysplasia.

JPediatr (Rio J). 2003;79(6):550-6: Bronchopulmonary dysplasia; prematurity; very low birth weight newborns; chronic lung disease of prematurity.

graduate student, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil.
professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil.
stant professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

received May 27 2003, accepted for publication Aug 20 2003.

Introduction

Recent advances in perinatal care have improved the survival of very low birth weight infants (VLBWI). The development of new treatments over the last few decades has reduced mortality, but their efficacy in reducing the occurrence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) remain controversial.¹ The incidence of BPD varies in published studies from 23 to 83%.² This can be explained by the acute respiratory insufficiency of the populations studied, the type of care afforded the newborn (NB), or the diagnostic criteria employed.

Bronchopulmonary dysplasia is the most common obstructive lung disease among premature NBs. Its incidence increases as birth weight (BW) and gestational age (GA) decrease.³⁻⁶ Northway *et al.*⁷ and later Bancalari *et al.*⁸ described BPD defining the disease according to oxygen requirements at 28 days.

Bronchopulmonary dysplasia is a disease whose etiology has not yet been fully established, being the result of multiple factors that act on the immature pulmonary system, subject to aggression from many different sources and, at the same time, having defense mechanisms that have not yet developed.⁹ In contrast, the only unanimous consensus is that pulmonary immaturity is a risk factor for the development of BPD.

In addition to prematurity, low BW, male sex, low Apgar scores and Hyaline membrane disease (HMD)¹⁰⁻¹² have all been associated with BPD. In contrast, the use of prenatal corticoids has been associated with a reduced BPD incidence.¹³

As BPD is associated with increased morbidity and mortality during the neonatal period and is also often the cause of prolonged hospitalization with serious social and economic consequences,¹⁴ deeper understanding of the disease will contribute to future preventative measures aimed at reducing its incidence, minimizing complications, diminishing hospital costs and improve infant health. This research aimed to discover the incidence of bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight infants, to assess the maternal and neonatal factors that are associated with the disease and to determine the correlation between bronchopulmonary dysplasia and the progress of these infants.

Methods

A prospective study was performed of a cohort of 153 NBs, treated at the Center for Integral Women's Health Care (CAISM- Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher) at the Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). All infants with a BW of less than 1,500 g, born live during the period between September 2000 and April 2002. Infants with major malformations or chromosomal syndromes were excluded. Infants that died or were transferred to other sectors with resultant

loss of monitoring before the 28th day were not included in the analysis as not satisfying the time period established for the diagnostic criteria employed.

The clinical diagnosis of BPD was defined as the need for supplementary oxygen at 28 days in order to maintain arterial oxygen pressure (PaO_2) $> 50 \text{ mmHg}$ ⁸ in association with consistent radiological findings. Chest x-ray was used between the 4th and 5th weeks of life for infants dependant upon oxygen. Radiographs were evaluated by a neonatologist and a pediatric radiologist. Variables related to the mother (age, number of consultations, prenatal care, hypertensive disorders of pregnancy, type of delivery and prenatal corticoid used), to the infant (BW, GA, Apgar score, type of respiratory disorder, sex, normality of weight/age ratio) and to the progress of the infant (weight/day gain, period of hospitalization, period of mechanical ventilation and mortality) were all analyzed.

Maternal age was banded into ≤ 19 and > 19 years. These age bands were chosen for study based on their difference as representing a group of adolescents compared with a group of mature women.¹⁵ For prenatal care the study employed a cut-off point of: < 3 and > 3 consultations. Prenatal corticoid use was defined as at least one corticoid dose at least 24 hours at most seven days prepartum.

Gestational age was established for all NB by the method established by Ballard *et al.*¹⁶ and confirmed by reference to last menstrual cycle. In cases in which the clinical examination did not agree with the date of amenorrhea by more than two weeks, amenorrhea was used. The normality of weight/age was classified in accordance with the Battaglia & Lubchenco growth curves.¹⁷ Apgar scores were grouped into two categories: NBs with an Apgar < 7 and NBs with an Apgar ≥ 7 .¹¹ Hypertensive disorders of pregnancy were defined as arterial pressure levels of 140/90 mmHg or more after the 20th week of gestation. The type of respiratory disease was taken to be the acute pulmonary disease that the NB developed during its first 72 hours of life. The criteria for HMD diagnosis included increased oxygen dependency during the first 24 hours confirmed by radiological patterns typical of diffuse "ground-glass" infiltration and with air bronchograms.

Weight/day gain was defined as the average obtained by subtracting birth weight from weight on discharge and dividing the result by the number of days of hospitalization. Mechanical ventilation duration was measured in days for NB that used neonatal respirators with any combination of parameters. Incomplete days were categorized as follows: $0 < x < 6\text{h} = 0.25$ day; $6 < x < 12\text{h} = 0.5$ day; $12 < x < 18\text{h} = 0.75$ day; $18 < x < 24\text{h} = 1$ day. Bronchopulmonary dysplasia was considered an independent variable in analyzing the infant progress variables.

All of the NB were maintained in incubators under a radiant heat source. Surfactant (Survanta®) was used as a salvation therapy for HMD in cases where ventilated NBs required oxygen supplementation at FiO_2 levels greater than 40% with $PaO_2 < 50$ mmHg or $PaCO_2 > 55$ mmHg and x-rays were typical of HMD. Ventilation therapy respirators were pressure-limited, time-cycled and continuous flow (Sechrist Model IV-100B, Sechrist and Inter 3, Intermed). Mechanical ventilation was indicated for NBs with inadequate gas exchange, hypercapnia ($PaCO_2 > 55$ mmHg) and hypoxemia ($PaO_2 < 50$ mmHg) when on supplementary oxygen. Ventilators were adjusted to maintain $PaO_2 > 50$ mmHg, $PaCO_2 < 55$ mmHg and oxygen saturation, by pulse oximetry, between 87% and 96%.

Infants that developed BPD were classified according to the severity of the disease as mild, moderate and severe, according to criteria formulated by Jobe & Bancalari.¹⁸

Sample size was calculated as 103 VLBWI for an α of 5% and a β of 20%. The study was approved by the Committee for Ethics in Research of the Medical Sciences Faculty at UNICAMP.

For each infant a form was filled out that had been designed for the study. Data was entered into a database using Epi-Info 6.0. Data was input twice in order to perform a consistency test and any inconsistencies corrected.

For the statistical analysis BPD incidence rates (IR) were calculated according to maternal and neonatal variables. For each of these variables, IR were compared between categories to give incidence rate ratios (IRR) with 95% confidence intervals (CI). The IRR for each variable was adjusted for BW, GA and, when necessary, according to HDP and type of delivery, by means of the Breslow-Cox regression model.¹⁹ The Student *t* test was used for continuous variables, with a 5% significance level ($p < 0.05$). These variables were adjusted for BW and GA via a linear regression model.²⁰ Fisher's exact test was used to compare mortality between groups. All statistical analysis was performed using the software SAS, version 8.2.

Results

The study began with 153 NB of whom 29 died before the 28th day of life and were excluded from the analysis. The causes of death were heart disease (three), otitis media (four), supra-renal failure (one), pulmonary hemorrhage (four), extreme prematurity (two), cardiogenic shock (one) and 14 cases of sepsis.

Average weight and standard deviation (SD) and average GA (SD) of the NB that died were 833.8 (253.3 grams) and 27.9 (2.3 weeks) respectively. Of the 124 NB that survived, 33 (26.6%) developed BPD. All of the NB that developed BPD had gestational ages of less than 32

weeks. Four NB (12.1%) developed mild BPD, 16 (48.5%) moderate and 13 (39.4%) severe.

Average BW and GA were significantly lower for the group with BPD compared with those without the disease: 913.3 ± 199.4 as against $1.242.1 \pm 181.6$ g and 28.9 ± 2.0 against 31.8 ± 2.0 weeks, respectively. Table 1 shows that GA and BW are strongly and independently associated with developing BPD.

Data on sex, intrauterine growth and first minute Apgar score were not associated with BPD incidence. The fifth minute Apgar score showed an association with increased BPD incidence which did not remain after adjustment for BW and GA. Hyaline membrane disease was the primary respiratory disorder in 71.4% of the NB that developed BPD, giving a significantly higher gross IRR amongst these NB. However, when the confounding variables, BW and GA were controlled, the adjusted IRR showed that HMD did not directly influence the incidence of BPD (Table 1).

The results in Table 2 indicate that the BPD IR is greater among NB whose mothers did not receive corticoid, with a gross IRR that double for untreated mothers. However, when this variable was adjusted for BW and GA, while the adjusted IRR was still higher for mothers that hadn't received corticoid, this difference was no longer statistically significant. It can be observed that HDP was initially a variable statistically correlated with BPD, presenting gross BPD IR and IRR significantly lower for NB whose mothers presented the disease. However, the fact that the mother presented HDP taken as a factor independently of BW and GA in the NB revealed an adjusted IRR below the 5% significance level. All 8 HDP cases that developed BPD were the children of mothers that presented preeclampsia. In terms of type of delivery, a gross IRR of 0.4 demonstrated a protective effect for NB whose mothers underwent caesarians. However, when the confounding variables, HDP, BW and GA were controlled, the adjusted BPD IRR differences were not significant. The effect of maternal age was not sustained when the variables BW, GA, HDP and type of delivery were controlled. Similarly, prenatal care and number of consultations did not influence BPD incidence.

Averages for days hospitalized and weight gain for the NB with and without BPD were: 78.8 ± 26.67 versus 43.0 ± 14.49 days ($p < 0.01$) and 13.3 ± 6.12 versus 18.5 ± 4.25 g/kg/day ($p < 0.01$), respectively. This association was maintained when the regression model was used to exclude the confounding variables, BW and GA ($p < 0.01$). The period of mechanical ventilation was significantly shorter for NB without BPD compared with NB with BPD 3.7 ± 3.02 as against 27.2 ± 21.26 days, respectively ($p < 0.01$). At 28 days of life, 7/33 (21.2%) of the NB in the BPD group had died and none had died in the group without BPD ($p < 0.00005$).

Table 1 - Ratio of incidence of BPD according to neonatal variables

	n	BPD	IR (%)	Whole RIR (95% CI)	Adjusted RIR (95% CI)
Gestational age					
> 3 weeks	86	12	14.0	ref.	
≤ 30 weeks	38	21	55.3	4.0 (2.1-7.2)	
Birthweight					
> 1,000 g	93	11	11.8	ref.	
750 - 1,000 g	27	18	66.7	5.6 (3.0-10.4)	
< 750 g	4	4	100	8.4 (4.8-14.7)	
Sex					
Female	61	14	23.0	ref.	
Male	63	19	30.2	1.3 (0.7-2.4)	
Weight/age adjustment					
SGA	64	16	25.0	ref.	
AGA	60	17	28.3	1.1 (0.6-2.0)	
Apgar index					
1 min					
≥ 7	54	11	20.4	ref.	ref.
< 7	70	22	31.4	1.5 (0.8-2.9)	1.0 (0.4-2.3)
5 min					
≥ 7	109	25	22.9	ref.	ref.
< 7	15	8	53.3	2.3 (1.3-4.1)	1.1 (0.4-2.6)
Type of respiratory disorders					
Others	27	4	14.8	ref.	ref.
HMD	28	20	71.4	4.8 (1.8-12.2)	2.1 (0.6-6.7)

n: number of children; IR: incidence rate; RIR: ratio of incidence rate; ref.: reference; CI: confidence interval; BPD: bronchopulmonary dysplasia; HMD: hyaline membrane disease; SGA: small for gestational age; AGA: adequate for gestational age.

Discussion

As a result of its status as a tertiary center of excellence, the CAISM concentrates a large proportion of the obstetric and neonatal risk of the city of Campinas and the surrounding region. These characteristics explain the elevated incidence of VLBWI (4.3% - 213/4,897) observed during the period under study.

In a recent prospective study the incidence of BPD defined by the need for O₂ at 28 days in VLBWI was 23% and 62% for those whose BW was < 1,000 g,²¹ while, in our study, these values were 26.6 and 71%, respectively.

The findings of this study confirm expectations to the extent that it confirmed that more premature and lower BW were the independent factors most strongly associated with the incidence of BPD. This data emphasizes that BPD as a complication of prematurity will continue to be a common

cause of morbidity and a significant public health problem since the rates of VLBWI survival continue to rise.

In contrast with previous studies,^{11,22} we did not find an association between first and fifth minute Apgar scores below 7 and BPD. These studies, however, presented serious methodological problems. It should also be pointed out that a premature NB may have a low Apgar score because of its neurological development. This fact may explain the result of our research that suggests that an association between the fifth minute Apgar score and BPD was confounded by BW and GA.

A number of different authors relate BPD with DMH.^{12,23} The absence of a direct association between HMD and BPD when IRR was adjusted for BW and GA in these results attracts attention. Knowing that these two variables constitute an approximation of an expression

Table 2 - Ratio of incidence rate for BPD according to maternal variables

	n	BPD	IR (%)	Whole RIR (95% CI)	Adjusted RIR (95% CI)
Prenatal corticoid					
Yes	110	26	23.6	ref.	ref.
No	13*	7	53.9	2.3 (1.2 - 4.2)	1.5 (0.6 - 3.6)
HDP					
Yes	55	8	14.6	ref.	ref.
No	69	25	36.2	0.4 (0.1 - 0.8)	0.4 (0.2 - 1.1)
Type of delivery					
Vaginal	30	14	46.7	ref.	ref.
Cesarean	94	19	20.2	0.4 (0.2 - 0.7)	1.1 (0.4 - 3.3)
Mother's age					
> 19 years	103	20	19.4	ref.	ref.
≤ 19 years	21	13	61.9	3.2 (1.9 - 5.3)	1.7 (0.7 - 3.7)
Prenatal care					
Yes	119	31	26.1	ref.	
No	5	2	40.0	1.5 (0.5 - 4.7)	
Number of prenatal consultations					
> 3	82	19	23.2	ref.	
≤ 3	42	14	33.3	1.4 (0.8 - 2.6)	

n: number of children; IR: incidence interval; RIR: ratio of incidence rate; ref.: reference; CI: confidence interval; BPD: bronchopulmonary displasia; HDP: hypertensive disorders of pregnancy; *1 ignored case

of the level of prematurity, the results permit the inference that association with them eliminates any independent effect in the genesis of BPD, thus remaining BW and GA as the greatest determinants of BPD in NB that develop HMD; a fact that is confirmed by the majority of work to be found in literature published to date.

Our findings in terms of the prenatal use of corticoid agree with the extensive meta-analysis by Crowley,²⁴ but are in contrast with a study by van Marter *et al.*¹³ In the current study, those mothers who did not receive treatment were those whose delivery was vaginal, who were admitted at an advanced stage of labor and gave birth to NB with lower BW and GA. This immaturity could have predisposed them to develop BPD.

In relation to HDP, results are conflicting. Kim *et al.*²⁵ found a lower incidence of BPD (11% versus 58%, $p < 0.04$) for NB whose mothers had moderate HDP compared to NB whose mothers had severe HDP (preeclampsia). It was shown that initially HDP behaved in a protective manner against the incidence of BPD, which could reflect a less severe disease in which NB are

more mature and there is a lower incidence of BPD. However, when confounding variables were controlled, the protective effect remained, but was no longer statistically significant. In a more detailed analysis it was found that all of the mothers whose children developed BPD had presented preeclampsia, and, due to compromised fetal or maternal conditions, the pregnancy had been interrupted, increasing prematurity and, consequentially, the risk of BPD.

In this study the protective effect of caesarian deliveries can be explained by the choice of this type of delivery because of diagnoses of maternal or fetal complications that may correlate with a more rigorous control of the pregnancy. This having been known to be the case, these mothers were better monitored and it was possible to use corticoid and/or other measures in order to prolong gestation and deliver their NB with greater GA and BW. Indeed, the type of delivery did not influence BPD incidence when controlled by BW and GA.

The greatest morbidity with NB is associated with neonatal care, which can be measured in terms of period

of hospitalization.¹⁴ There is an association between average hospitalization durations and the presence of BPD; it is significantly longer among NB with BPD.²² Rationally, it is to be expected that younger GA and also low BW would be factors leading to increased NB hospitalization periods.¹⁴ Notwithstanding, it became clear that, excluding both GA and BW, BPD was responsible for increasing the hospital stays of these NB.

As has been demonstrated by Korhonen *et al.*¹² our NB with BPD require significantly more time on mechanical ventilation than NB without BPD. The mortality of the group of NB with BPD was 21.2%. These results are similar to those published by Hakulinen *et al.*²² who found 22.8% among VLBWI with BPD and by Farstad & Bratlid²³ who published 17.4% and above those of Kornhauser *et al.*²⁶ who found 11%. However, in this last study, the NB had higher GA, a fact that greatly reduced mortality. In the present population, all deaths occurred in the group of NB with BPD.

The results of this study allow for the conclusion that the most effective means of reducing the incidence of BPD is to reduce the incidence of prematurity. Prospective work, involving risk factors should be stimulated as it reaps benefits in terms of improved health for specific populations. However, such work should concern itself with assessing confounding variables to check the independent contribution of each of the risk factors.

Acknowledgements

The authors would like to thank the nursing team, statistical support and the neonatologists at the Center for Integral Women's Health Care (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher) at the Universidade Estadual de Campinas. We would also like to thank Prof. Dr. Abimael Aranha Neto and Prof. Dr. Dirceu Solé for their valuable suggestions.

References

- Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2001; 85: 33-5.
- Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, D'ercole AJ. Chronic lung disease in infants with very low birth weight. *Am J Dis Child.* 1987;141:784-8.
- Corcoran JD, Patterson CC, Thomas PS, Halliday HL. Reduction in the risk of bronchopulmonary dysplasia from 1980-1990: results of a multivariate logistic regression analysis. *Eur J Pediatr.* 1993;152:667-81.
- van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanoeka U, Parad R, Moore M, *et al.* Do clinical markers of barotrauma and toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics.* 2000;105:1195-201.
- Todd DA, Jana A, John E. Chronic oxygen dependency in infants Born at 24-32 weeks gestation: the role of antenatal and neonatal factors [abstract]. *J Paediatr Child Health.* 1997;33: 402-7.
- Fitzgerald DA, Mesiano G, Brosseau L, Davis GM. Pulmonary outcome in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2000;105:1209-15.
- Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357-68.
- Bancalari E, Abnenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr.* 1979;95(5 Pt 2):819-23.
- Northway WHJR. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 1992;19:489-95.
- Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr.* 1989;115:115-20.
- Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 1991;119:285-92.
- Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 1999; 54:245-8.
- van Marter LJ, Leviton A, Kuban KCH, Pagano M, Allred EN. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1990;86:331-6.
- Barton L, Hodgman JE, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics.* 1999;103:446-51.
- Scholl TO, Hediger ML, Belsky DH. Prenatal care and maternal health during adolescent pregnancy: a review and meta-analysis. *J Adolesc Health.* 1994;15:444-56.
- Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119:417-23.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967; 71:159-63.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
- Skov T, Deddens J, Petersen MR, Endahl L. Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. *Int J Epidemiol.* 1998; 27:91-5.
- Draper NR, Smithy H. *Applied regression analysis.* New York: John Wiley & Sons; 1998.
- Collaborative Neocosur Multicenter Study Group. Very low birth weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol.* 2002;22:2-7.
- Hakulinen A, Heinonen K, Jokela V, Kiekara O. Occurrence, predictive factors and associated morbidity of bronchopulmonary dysplasia in a preterm birth cohort. *J Perinatol Med.* 1998;16: 437-46.
- Farstad T, Bratlid D. Incidence and prediction of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of premature infants. *Acta Paediatr.* 1994;83:19-24.
- Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trial, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:322-34.

25. Kim CR, Vohr BR, Oh W. Effects of maternal hypertension in very low birth weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996; 150:686-91.
26. Kornhauser M, Cullen JA, Baumgart S, Mckee LJ, Gross GW, Spitzer AR. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia after extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:820-5.

Corresponding author:

José Dirceu Ribeiro

Depto. Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Área de Imunologia-Alergia e Pneumologia

Centro de Investigação em Pediatria - CIPED

Rua Osório Alves, 612

CEP 13084-020 – Campinas, SP, Brazil

Tel.: +55 (19) 3788.8970 – Fax: +55 (19) 3289.8638

E-mail: dirceu@fcm.unicamp.br / ribeiroj@lexxa.com.br

Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in very Low Birth Weight Newborns Treated with Mechanical Ventilation in the First Week of Life

by Gicelle S. Cunha,^a Francisco Mezzacappa-Filho,^b and José D. Ribeiro^c

^aSchool of Medical Sciences, State University of Campinas, UNICAMP

^bDepartment of Pediatrics, School of Medical Sciences, Neonatology Unit, State University of Campinas, UNICAMP

^cDepartment of Pediatrics, School of Medical Sciences, State University of Campinas, UNICAMP

Summary

The purpose of this study was to identify the risk factors for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in a population of very low birth weight (BW) newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life who survived the 28 days. The effects of antenatal steroids, sepsis, patent ductus arteriosus (PDA), fluid management and ventilator support strategies were investigated. This was a prospective study of a cohort of 86 newborns with BW below 1500 g who were born alive between the period of September 2000 to November 2002, treated at the University Hospital of Medical School Campinas, Brazil. The BPD was defined as the oxygen dependence in the 28 days, with consistent radiology findings. A logistic regression analysis was realized to identify the risk factors associated to BPD. Among the very low BW newborns, 45 developed BPD. The univariate analysis showed that besides BW and gestational age (GA), other factors such as $\text{FiO}_2 \geq 0.60$ (RR : 2.03; 95% CI: 1.4–2.94), $\text{PIP} \geq 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ (RR : 1.73; 95% CI: 1.12–2.65), surfactant therapy (RR : 1.68; 95% CI: 1.14–2.48), fluid volume on day 7 $>131 \text{ ml/kg/day}$ (RR : 1.81; 95% CI: 1.18–2.78), presence of PDA (RR : 1.95; 95% CI: 1.36–2.8) and pneumothorax (RR : 1.71; 95% CI: 1.18–2.45) were associated to an increase in the risk of BPD. When the variables were analysed concomitantly, using the multivariate logistic regression model, the most important risk factors for the development of BPD were $\text{GA} \leq 30$ weeks (RR : 2.76; 95% CI: 1.23–6.19), $\text{PIP} \geq 21 \text{ cmH}_2\text{O}$ (RR : 1.92; 95% CI: 1.04–3.54), fluid volume on day 7 $>131 \text{ ml/kg/day}$ (RR : 2.09; 95% CI: 1.14–3.85) and presence of PDA (RR : 1.94; 95% CI: 1.03–3.65). The risk for BPD due to the association of these four factors was 96.4%. Finally, it was observed that the most important risk factors for BPD were prematurity, PDA and elevated levels of PIP as well as fluid volume.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, prematurity, very low birth weight newborns, chronic lung disease of prematurity, risk factors

Acknowledgements

The authors wish to thank the nursing team, the statisticians and the neonatologists at the Center for Women's Integral Health Care of State University of Campinas as well as the financial support offered by CAPES (an institution that coordinates post graduation and specialization courses).

Correspondence: José Dirceu Ribeiro, MD, PhD, Assistant Professor of Pediatric Pulmonology, Immunology-Allergy and Pneumology area, Center for Investigation in Pediatrics – CIPED, University Hospital of Medical School, State University of Campinas (UNICAMP), Rua Pedro Natalino Zaghi 80, Condomínio Residencial Barão do Café, CEP: 13 085 – 070, Campinas, SP, BRAZIL. E-mail: <dirceu@fcm.unicamp.br> / <ribeirojd@terra.com.br>.

Introduction

Recent advances in perinatal care have improved the survival rates of very low birth weight (VLBW) newborns. New therapies introduced during the past decade have reduced mortality, but their effectiveness in reducing the occurrence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains controversial.¹ Although the frequency of BPD and morbidity in neonatal intensive care units (NICU) is high, there are very few prospective and controlled studies conducted in developing countries on risk factors related to this disease.

The incidence of BPD ranges from 4.6% to 72%.² This broad range may be explained by the heterogeneity of the studied populations, of management practices or of disease definitions.

In addition to prematurity, low birth weight (BW), and hyaline membrane disease (HMD), multiple neonatal factors have been implicated in the pathogenesis of BPD. Among these are patent ductus arteriosus (PDA), sepsis, pneumothorax, increased volumes of fluid administered and increasing levels of ventilator and supplemental oxygen support.³⁻⁸ In contrast, prenatal use of corticosteroid and permissive hypercapnia have been associated with a decreased incidence of BPD.^{9,10}

This study was conducted with a view to identify the diseases and neonatal care associated with BPD, using a population-based cohort of VLBW newborns treated with mechanical ventilation during the first week of life.

Methods

A prospective cohort study of 86 newborns was conducted at the Center for Women's Integral Health Care (CAISM), State University of Campinas (UNICAMP). All babies with a BW below 1500 g who were placed on mechanical ventilation during the first week, during the period September 2000 to November 2002 were included in the study. The criteria for exclusion were babies with malformations and chromosomal syndromes.

BPD diagnosis was made by Bancalari criteria.¹¹ Data regarding maternal and neonatal clinical characteristics as well as medical interventions, including fluid management and ventilatory strategies were collected during the first week.

In this study, the Ballard *et al.*¹² method was used to determine the gestational age (GA) of all the newborns, which was confirmed with reference to the last menstrual period. PDA was confirmed by echocardiogram. The diagnosis of HMD was based a typical radiological pattern.

Sepsis was defined as an infectious disease, diagnosed clinically and through laboratory exams confirmed by hemoculture. The fluid volume on the day 3 and day 7 of life were defined as the total volume of colloid and crystalloid solutions including medications and enteral nutrition received by the newborn on that day, divided by the weight of the newborn on the same day.

The maximum fraction of inspired oxygen (MF_{IO₂}) was defined as the highest fraction of oxygen administered. The period during which MF_{IO₂} was used corresponded to the total time that the newborn remained on the highest fraction of oxygen, measured in hours. The highest inspiratory pressure that the newborn was subjected to was considered as the maximum positive inspiratory pressure (MPIP). The MPIP time corresponded to the total time that the newborn remained with the highest PIP. Pneumothorax was diagnosed radiologically. Minimum levels of partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO₂) corresponded the

lowest level of PaCO₂ measured by arterial blood gasometry. A surfactant (Survanta®, Abbott Laboratories of Brazil LTDA) was used as rescue therapy for HMD in the case of ventilated infants needing oxygen supplementation with a FiO₂ over 0.40, mean airway pressure >12 cm H₂O, Partial pressure of arterial oxygen PaO₂ <50 mmHg or PaCO₂ >55 mmHg and showing radiological changes typical of HMD. Time-cycled pressure-controlled, continuous flow respirators (Sechrist Model IV-100B, Sechrist and Inter 3, Intermed), were used in ventilatory therapy. Mechanical ventilation was indicated for newborns with inadequate gas exchange, hypercapnia (PaCO₂ >55 mmHg) and hypoxemia (PaO₂ <50 mmHg) in supplemental oxygen. The ventilators were adjusted to maintain PaO₂ >50 mmHg, PaCO₂ <55 mmHg and oxygen saturation, using pulse oximetry, between 87% and 96%.

Each of the newborns had a data record chart that was duly filled-in during the study. The data was stored in an electronic data bank utilizing the Epi-Info 6.04 program (CDC, Atlanta GA). The study received the approval of the Research Ethics Committee, Faculty of Medical Sciences.

The sample size calculated was 41 VLBW newborns for each group, considering $\alpha=5\%$ and $\beta=20\%$. In order to statistically describe the sample profile according to the various variables in the study, frequency tables for categorical variables and descriptive statistics for continuous variables were utilized. The Chi-square and the Mann-Whitney tests were used to compare the statistical differences between the groups with and without BPD, considering the significance level as 5% ($p < 0.05$). In order to evaluate the association of each factor with BPD, relative risk (RR) was calculated with a confidence interval (CI) of 95% using the Cox model.¹³ The *Stepwise* criterion¹⁴ was applied to perform multivariate logistic regression of the most significant independent variables ($p < 0.25$) in order to determine the most important risk factors for BPD. Continuous variables were entered to the logistic regression models as categorized variables. Overall statistical analysis was performed using the SAS (SAS Institute, Cary NC) software, version 6.12.

Results

The study evaluated 228 VLBW newborns, of which 47 died before 28 days and were excluded from the analyses. The mean weight with standard deviation (SD) and the mean GA (SD) in the newborns who died were respectively: 836.3 (243.7)g and 27.2 (3.2) weeks. Of the 181 newborns who survived, 95 did not need mechanical ventilation during the first week. The rest of the newborns (86) fulfilled the criteria for inclusion and BPD was

diagnosed in 19.7% of all VLBW newborns and 52.3% of the newborns studied. (Figure 1).

Tables 1, 2 and 3 demonstrate the clinical characteristics of newborns with and without BPD. The univariate analysis indicated that GA ≤ 30 weeks, BW ≤ 1000 g, pneumothorax, PDA

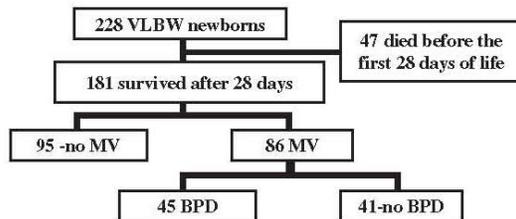


FIG. 1. Inclusion-flow diagram of newborns with birthweight less than 1500 g studied from September 2000 to November 2002. VLBW = very low birth weight; MV = mechanical ventilation; BPD = bronchopulmonary dysplasia.

history, surfactant therapy, high levels of FiO₂, PIP and fluid volume on day 7 were associated with increased risk for BPD. The RR and their respective CI for each independent variable associated with BPD are shown in Table 4.

Table 5 demonstrates the results of the combined analysis of variables using the multivariate logistic regression. GA, presence of PDA, high levels of PIP and fluid volume on day 7 were identified as the principal risk factors for BPD. The risk factors for BPD indicated by the univariate analysis and not indicated by the multivariate analysis were: FiO₂, surfactant therapy, pneumothorax and BW, the latter was not maintained due to the multicollinearity observed between GA and BW.

The subsequent analysis showed that newborns with GA ≤ 30 weeks, fluid volume on day 7 > 131 ml/kg/day, PDA diagnosis and PIP ≥ 21 cm H₂O, presented a higher risk for developing BPD (96.4%). Table 6 displays in a practical and easy manner the probability ratios for BPD involving the main risk factors.

TABLE 1
Comparison of maternal and neonatal characteristics of infants with and without BPD

	BPD (n = 45)	No BPD (n = 41)	p value
Birth weight (g)*	954.9 \pm 228.3	1111.1 \pm 184.3	0.001
Birth weight (g)†			
≤ 1000	28 (62.2%)	13 (31.7%)	
> 1000	17 (37.8%)	28 (68.3%)	0.005
Gestational age (weeks)*	28 \pm 1.9	30 \pm 2.2	<0.001
Gestational age (weeks)†			
≤ 30	37 (82.2%)	17 (41.5%)	
> 30	8 (17.8%)	24 (58.5%)	<0.001
Gender†			
Male	23 (51.1%)	24 (58.5%)	
Female	22 (48.9%)	17 (41.5%)	0.490
Weight/age adjustment†			
AGA	27 (60%)	20 (48.8%)	
SGA	18 (40%)	21 (51.2%)	0.297
Apgar scores†			
1 min < 7	25 (55.6%)	23 (56.1%)	
1 min ≥ 7	20 (44.4%)	18 (43.9%)	0.960
5 min < 7	8 (17.8%)	5 (12.2%)	
5 min ≥ 7	37 (82.2%)	36 (87.8%)	0.470
PIHD†			
No	34 (75.6%)	23 (56.1%)	
Yes	11 (24.4%)	18 (43.9%)	0.057
Antenatal steroids†‡			
No	12 (26.7%)	7 (18.4%)	
Yes	33 (73.3%)	31 (81.6%)	0.373

n = number of infants; BPD = bronchopulmonary dysplasia; SGA = small for gestational age; AGA = appropriate for gestational age; PIHD = pregnancy-induced hypertensive disease.

*Results are mean \pm standard deviation. †Values are expressed as number of infants with percentages in brackets.

‡3 cases ignored.

TABLE 2
Neonatal diseases in accordance to the presence of BPD

	BPD (n=45)	No BPD (n=41)	p value
Sepsis†			
No	21 (46.7%)	27 (65.8%)	0.074
Yes	24 (53.3%)	14 (34.2%)	
PDA†			
No	25 (55.6%)	36 (87.8%)	<0.001
Yes	20 (44.4%)	5 (12.2%)	
Respiratory disturbances†			
No	12 (26.7%)	12 (29.3%)	0.129
HMD	27 (60%)	17 (41.4%)	
Pneumonia/	6 (13.3%)	12 (29.3%)	
TTNB			
Pneumothorax†			
No	36 (80%)	39 (95.1%)	0.036
Yes	9 (20%)	2 (4.9%)	

n = number of infants; BPD = bronchopulmonary dysplasia; HMD = hyaline membrane disease; TTNB = transient tachypnea of the newborn; PDA = patent ductus arteriosus.

† Values are expressed as number of infants with percentages in brackets.

Discussion

As CAISM is a tertiary referral service, a majority of the obstetric and neonatal risk cases in the region of Campinas are treated at this hospital. Therefore, this service presents a high incidence of VLBW newborns (4.3%).¹⁵ There was a predominance of newborns with BW <1000 g among the newborns who died before completing 28 days. The mortality in this population is still high and may reflect on the global incidence of BPD.¹⁶

The BPD incidence observed in our cohort was greater than expected from the literature. However, the global incidence BPD among VLBW newborns was 19.7% (45/228). This result was lower than that recently published by the group Neocosur¹⁶ who found the incidence to be 23% and two other large data banks in Canada and the United States published a BPD incidence of 26%¹⁷ and 23%,¹⁸ respectively, in VLBW newborns. The difference between the incidence rates of the cited studies and our study may be due to the higher rate of mortality of VLBW newborns observed in our population.

The findings of this study confirmed expectations as it demonstrated that the variables BW and GA were risk factors strongly related to BPD. These data emphasize the fact that BPD continues to be

TABLE 3
Neonatal interventions and ventilatory management characteristics in accordance with the presence of BPD

	BPD (n=45)	No BPD (n=41)	p value
Surfactant†			
No	22 (48.9%)	31 (75.6%)	0.011
Yes	23 (51.1%)	10 (24.4%)	
MfiO ₂ *	0.90 ± 0.18	0.71 ± 0.27	<0.001
MfiO ₂ †			
<0.60	3 (6.7%)	13 (31.7%)	0.003
≥0.60	42 (93.3%)	28 (68.3%)	
Duration of MFiO ₂ (h)*	6.2 ± 7.8	3.6 ± 4.7	0.034
MPIP (cmH ₂ O)*	22.8 ± 3.8	20.3 ± 3.8	0.002
MPIP (cmH ₂ O)†			
<21	17 (37.8%)	27 (65.8%)	0.009
≥21	28 (62.2%)	14 (34.2%)	
Duration of MPIP (h)*	13.8 ± 22.4	11.8 ± 11.7	0.765
PaCO ₂ (mmHg)*	24.9 ± 7.1	27.3 ± 9	0.250
Fluid on day 3 (ml/Kg/day)*	111 ± 20.9	102 ± 16.1	0.025
Fluid on day 3 (ml/Kg/day)†			
≤107	19 (42.2%)	26 (63.4%)	0.049
>107	26 (57.8%)	15 (36.4%)	
Fluid on day 7 (ml/Kg/day)*	133.7 ± 17.9	128.2 ± 11.4	0.025
Fluid on day 7 (ml/Kg/day)†			
≤131	17 (37.8%)	28 (68.3%)	0.005
>131	28 (62.2%)	13 (31.7%)	

n = number of infants; BPD = bronchopulmonary dysplasia; MFiO₂ = maximum fraction of inspired oxygen;

MPIP = maximum peak inspiratory pressure; PaCO₂ = Partial pressure of arterial carbon dioxide.

*Results are mean ± standard deviation; †Values are expressed as number of infants with percentages in brackets.

TABLE 4
Relative risk for variables associated with BPD in all 86 babies

	RR	95% CI for RR	P value
Birth weight			
≤1000 g vs >1000 g	1.81	(1.20–2.73)	0.007
Gestational age			
≤30 vs >30 weeks	2.74	(1.28–5.89)	0.010
Antenatal steroids			
Yes vs no	0.82	(0.42–1.58)	0.547
MFiO ₂			
≥0.60 vs <0.60	2.03	(1.40–2.94)	0.015
Duration of MFiO ₂ (per hour of use)	1.04	(0.99–1.07)	0.060
MPIP			
≥21 vs <21 cmH ₂ O	1.73	(1.12–2.65)	0.013
Duration of MPIP(per hour of use)	1.00	(0.99–1.02)	0.729
PaCO ₂ (in each mmHg less)	1.02	(0.98–1.05)	0.200
Pneumothorax			
Yes vs no	1.71	(1.18–2.45)	0.027
Surfactant			
Yes vs no	1.68	(1.14–2.48)	0.013
Respiratory disturbances			
HMD vs no	1.23	(0.62–2.42)	0.394
Pneumonia + TTNB vs no	0.67	(0.25–1.78)	0.293
Sepsis			
Yes vs no	1.44	(0.80–2.59)	0.082
PDA			
Yes vs no	1.95	(1.36–2.80)	<0.001
Fluid on day 3			
>107 vs ≤107 ml/kg/day	1.50	(0.83–2.71)	0.058
Fluid on day 7			
>131 vs ≤131 ml/kg/day	1.81	(1.18–2.78)	0.007

RR = relative risk; CI = confidence interval; BPD = bronchopulmonary dysplasia; MFiO₂ = maximum fraction of inspired oxygen; MPIP = maximum peak inspiratory pressure; PaCO₂ = arterial carbon dioxide tension; TTNB = transient tachypnea of the newborn; PDA = patent ductus arteriosus; HMD = Hyaline membrane disease.

TABLE 5
Multivariate analysis of factors associated with BPD

Risk factor	RR	95% CI for RR	p value
Gestational age ≤30weeks	2.76	(1.23–6.19)	0.014
MPIP ≥ 21 cmH ₂ O	1.92	(1.04–3.54)	0.037
Fluid on day 7 >131 ml/kg/day	2.09	(1.14–3.85)	0.018
PDA	1.94	(1.03–3.65)	0.039

RR = relative risk; CI = confidence interval; BPD = bronchopulmonary dysplasia; MPIP = maximum peak inspiratory pressure; PDA = patent ductus arteriosus.

a significant public health concern that is linked to the improved survival of extremely premature newborns.

The dominant predictor for the development of BPD, according to Van Marter *et al.*,⁶ is the use of

mechanical ventilation on the first day (odds ratio, OR :13.4; 95% CI: 5.9–30.7). These data lead to the inference that specific decisions related to respiratory care practices adopted on the first day of life influence the evolution of the very low weight premature infant.

Northway *et al.*¹⁹ in an initial description of BPD, speculated that the disease was mainly due oxygen toxicity and barotrauma. The hypothesis of barotrauma in the pathogenesis of BPD is biologically plausible due to the fact that the functional residual capacity of the lungs of preterm newborns is small and the PIP needed to inflate the surfactant-deficient lung may be fivefold greater than the physiologic inflation pressures of the normal lung.⁶ The use of high pressure to ventilate low compliance areas may produce stress and alveolar rupture in other non-compromised areas, pneumothorax, increased production of pro-inflammatory mediators causing pulmonary damage that lead to the development of BPD.²⁰ Our data support this hypothesis by demonstrating, through multivariate logistic

TABLE 6
Risk for BPD by associated between GA, MPIP,
fluid volume and PDA

Gestational age (weeks)	Fluid Volume on day 7 (ml/Kg/dia)	PDA	MPIP (cmH ₂ O)	Risk for BPD
≤30	>131	Yes	≥21	0.9641
≤30	>131	Yes	<21	0.8234
≤30	>131	No	≥21	0.8197
≤30	≤131	Yes	≥21	0.7960
>30	>131	Yes	≥21	0.7006
≤30	>131	Yes	<21	0.5906
>30	≤131	Yes	≥21	0.5888
≤30	≤131	Yes	<21	0.5634
≤30	≤131	No	≥21	0.5590
>30	>131	Yes	<21	0.4667
>30	>131	No	≥21	0.4626
≤30	≤131	No	<21	0.3474
>30	>131	No	<21	0.2766
>30	≤131	Yes	<21	0.2595
>30	≤131	No	≥21	0.2568
>30	≤131	No	<21	0.1434

GA = gestational age; MPIP = maximum peak inspiratory pressure; PDA = patent ductus arteriosus; BPD = bronchopulmonary dysplasia.

regression, that PIP assumes great statistic strength and is considered a significant factor in the occurrence of BPD.

During the last two decades, the introduction of the surfactant therapy represented hope, based on the theoretical concept of less pulmonary aggression, regarding the reduction of BPD. However, surfactant replacement has not shown a significant effect on BPD incidence.^{21,22}

In this study, the univariate analysis demonstrated that the use of a surfactant increased the risk of BPD. This can be explained by the fact that the surfactant was used as a rescue therapy only in newborns with severe HMD who needed FiO₂>0.40 and aggressive mechanical ventilation, which definitely meant a selected population with a higher risk for BPD.

In contrast to other studies,^{7,8} we did not find a relationship between sepsis and BPD. In this study, the newborns with BPD presented more sepsis, but showed no statistically significant difference with the group without BPD ($p=0.074$). Probably, a larger number of cases is required to identify a significant difference between the groups.

As previously described,^{23,28} we found that newborns with a history of PDA were more likely to develop BPD and also the RR values of this study were similar to those in the literature. Marshall *et al.*⁸ found a risk for BPD in newborns who presented PDA during the first week of life of 1.9;

95% CI: 1.2–3.1 comparable with our results, whose RR was 1.95; 95% CI: 1.36–2.80.

The correlation between fluid intake and BPD was similar to that observed by other authors,^{8,23,26,27} who also reported an increased risk for BPD in newborns who received a larger fluid volume during the first week of life.

A strong relationship was found between fluid volume received on day 7 and BPD. On the other hand, fluid volume on day 3 was not a risk factor for BPD. Marshall *et al.*⁸ published that fluid volume on day 3 was related to BPD. Our findings differ from those of Marshall *et al.*⁸ regarding at least two aspects: First the mean values of fluid volume in the groups with and without BPD, obtained in their study, on day 3 were greater than the respective mean values in our study (144 ± 44 and 128 ± 28 ml/kg/day versus 111 ± 20.9 and 102 ± 16.1 ml/kg/day) and second, the newborns of study of Marshall *et al.*⁸ who developed BPD lost significantly less weight on day 3 than the newborns without the disease (58 ± 88 g versus 78 ± 71 g, $p < 0.001$), suggesting that fluid offer exceeded the real needs of these newborns.

Support for an etiologic role of excess lung water in the pathogenesis of BPD is suggested by the randomized controlled trial by Tammela and Koivisto.²⁹ In that study, infants randomly assigned to a lower volume fluid intake in the first month had a lower rate of BPD. These data are compatible with the hypothesis that medical care practices can influence the risk for BPD.

The results of this study lead to the conclusion that newborns with a higher risk for developing BPD (96.4%) were those with GA ≤30 weeks, PIP ≥21 cmH₂O, receiving a fluid volume more than 131 ml/kg/day on day 7 and with a history of PDA during the first week of life.

References

1. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992 and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 85: 33–5.
2. Egretteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeu B, *et al.* Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics* 2001; 108: 1–8.
3. Young TE, Kruyer L, Marshall DD, Bose CL, and the North Carolina Neonatologist Association. A population-based study of chronic lung disease in very low birth weight in North Carolina in 1994, with comparisons to 1984. *Pediatrics* 1999; 104(2).URL; <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/2/e17>.
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–9.
5. Corcoran JD, Patterson CC, Thomas PS, Halliday HL. Reduction in the risk of bronchopulmonary dysplasia

- from 1980–1990: results of a multivariate logistic regression analysis. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 667–81.
6. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, *et al.* Do clinical markers of barotrauma and toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 2000; 105: 1195–201.
 7. Todd DA, Jana A, John E. Chronic oxygen dependency in infants Born at 24–32 weeks gestation: the role of antenatal and neonatal factors [abstract]. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 402–7.
 8. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea M, and the North Carolina Neonatologist Association. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1345–50.
 9. Van Marter LJ, Leviton A, Kuban KCH, Pagano M, Allred EN. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990; 86: 331–6.
 10. Garland JS, Buck RK, Allred EN, Leviton A. Hypocarbica before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 617.
 11. Bancalari E, Abnenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary Dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95: 819.
 12. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417–23.
 13. Skov T, Deddens J, Petersen MR, Endahl L. Prevalence proportion ratios: estimation and hypothesis testing. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 91–5.
 14. Hosmer DW, Lemeshow SL. *Applied logistic regression*. New York: Wiley; 1989; p.307.
 15. Cunha GS, Mezzacappa FF, Ribeiro JD. Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr* 2003; 79(6): 550–56.
 16. Collaborative Neocosur Multicenter Study Group. Very low birth weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol* 2002; 22: 2–7.
 17. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network 1996–1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070–9.
 18. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, *et al.* Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107(1). Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/1/el>.
 19. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357–68.
 20. Bancalari E, Moral TD. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate* 2001; 80: 7–13.
 21. Horbar JD, Soll RF, Sutherland JM. A multicenter randomized placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 959–65.
 22. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooly J, Feldman B, Nogochi A. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 19–28.
 23. Palta M, Gabbbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1991; 119: 285–92.
 24. Fenton AC, Mason E, Clarke M, Field DJ. Chronic lung disease following neonatal ventilation II: changing incidence geographically defined population. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 24–7.
 25. Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999; 54: 245–58.
 26. Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KCK. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 942–9.
 27. Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KCK. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *Fetal and Neonatal Medicine* 1992; 120: 938–46.
 28. Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 63–71.
 29. Tammela OKT, Koivisto ME. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improve the outcome of low-birth weight infants. *Acta Paediatr* 1992; 81: 207–12.