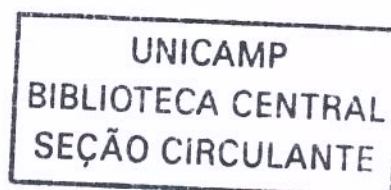


GICELLE DE SOUSA CUNHA

***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



2.00307395

GICELLE DE SOUSA CUNHA

***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***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Saúde da Criança e do Adolescente: área de
concentração: Saúde da criança e do adolescente.*

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

CAMPINAS

2002

UNIDADE	Bc
Nº CHAMADA	7
	C9192
V	EX
TOMBO BC/	52717
PROC.	16-124/03
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	16-10/03
Nº CPD	

CM00181002-0

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

Si38a

Cunha, Gicelle de Sousa

Influência de fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar e os seus efeitos na evolução de recém-nascidos de muito baixo peso na maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher / Gicelle de Sousa Cunha. Campinas, SP: [s.n.], 2002.

Orientador: José Dirceu Ribeiro

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Incidência. 2. Recém-nascidos. 3. Prematuro. I. José Dirceu Ribeiro. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de MESTRADO

Orientador:

Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

Membros:

1. Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

2. Prof. Dr. Abimael Aranha Neto

3. Prof. Dr. Dirceu Solé

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 2002

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado com o mais profundo amor e afeição aos meus pais, Domingos e Maria Lúcia, meus eternos incentivadores e a quem tanto devo em amor.

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 meu eterno namorado, Nelson.

Amigo, razão da minha vida, meu tudo...

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

Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Várias pessoas atuaram ao longo desses três anos, contribuindo para este trabalho. Gostaria de agradecer à todas, mas especialmente...

Aos encantadores **Prof. 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 a amizade contínua, o interesse, a disponibilidade, a paciência, os conselhos sábios e ao “feedback” positivo e amoroso que me encorajaram a desenvolver este trabalho com muita dedicação, força de vontade e prazer e, mais ainda, porque muito me ensinaram, contribuindo para minha importante formação acadêmica. Enfim tenho tanto a lhes agradecer que seria impossível traduzir em palavras.

Aos meus pais, pelo amor e apoio aos momentos difíceis. O desafio de vivermos distantes me permitiu entender os esforços de meus pais e amá-los ainda mais.

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

À minha eterna amiga, Angela, pela amizade sincera, pelo carinho, pela atenção e por sempre estar ao meu lado. Obrigada, sobretudo, por escutar-me tanto.

À querida amiga, Ana Cristina, 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 Cristiane, 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.

A querida Laís, pela amizade, pela cumplicidade e pelo apoio aos momentos difíceis.

Ao amável casal Ofélia e Heitor por ter me proporcionado um ambiente familiar em Campinas.

Ao Dr. Inaldo Figueiredo que, mais que meu endocrinologista, representa um amigo muito querido.

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. 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, Dr. Fernando Perazzini Facchini, 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. Antonio Fernando Ribeiro, pelo minucioso trabalho de revisão e pelas valiosas sugestões durante a minha qualificação.

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.

Ao Francis, pela serenidade, pela disponibilidade e mais ainda por me deixar tranqüila ao recuperar meus arquivos.

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, pela receptividade e disponibilidade.

À querida secretária Madalena, pelo apoio e amizade.

Ao estatístico Edson, exemplo de eficiência, profissionalismo, sem seu auxílio não concluiria este trabalho. Agradeço também pelas suas pertinentes sugestões em relação ao método de análise adotado neste estudo.

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

A todos aqueles que conviveram comigo nesse período, com mil desculpas pelas muitas vezes em que deixei alguém falando sozinho, pelas inúmeras ocasiões em que me distraí da conversa e fiquei olhando o vazio, enquanto escrevia mentalmente esta dissertação.

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, relembrando 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.

“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

“Ainda que eu falasse a língua dos homens e dos anjos e não tivesse Amor, seria como o metal que soa ou como o címbalo que tine; ainda que eu tivesse o dom da Profecia e conhecesse todos os mistérios e toda a Ciência; e ainda que eu tivesse toda a fé a ponto tal de mover as montanhas e não tivesse Amor eu nada seria”.

Coríntios, 13.

*“Na verdade, sabe-se somente quando
se sabe pouco; com o saber, cresce a
dúvida.”*

Goethe

	<i>Pág</i>
RESUMO.....	<i>xli</i>
ABSTRACT.....	<i>xlvi</i>
1. INTRODUÇÃO.....	49
1.1. Considerações gerais.....	51
1.2. Revisão da literatura.....	51
1.2.1. Definição.....	51
1.2.2. Incidência.....	53
1.2.3. Fisiopatologia.....	55
1.2.4. Etiopatogenia.....	58
1.2.4.1. Prematuridade.....	59
1.2.4.2. Toxicidade pulmonar pelo oxigênio.....	59
1.2.4.3. Ventilação mecânica: barotrauma / volutrauma.....	62
1.2.4.4. Infecção.....	64
1.2.4.5. Inflamação.....	65
1.2.4.6. Edema pulmonar.....	66
1.2.4.7. Genética.....	67

1.2.4.8. Aumento da resistência das vias aéreas.....	68
1.2.4.9. Nutrição.....	68
1.2.4.10. Fatores neonatais.....	70
1.2.4.11. Fatores maternos.....	71
1.3. Evolução dos recém-nascidos com displasia broncopulmonar.....	74
1.3.1. Crescimento.....	74
1.3.2. Mortalidade.....	77
1.3.3. Tempo de internação, necessidade de ventilação mecânica e oxigenioterapia a longo prazo.....	78
2. JUSTIFICATIVA.....	81
3. OBJETIVOS.....	85
3.1. Objetivo geral.....	87
3.2. Objetivos específicos.....	87
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	89
4.1. Critérios de seleção dos recém-nascidos.....	91
4.2. Tamanho amostral.....	91
4.3. Critérios de exclusão e descontinuação.....	91
4.4. Variáveis.....	91
4.4.1. Variáveis independentes.....	91
4.4.1.1. Variáveis maternas e obstétricas.....	91

4.4.1.2. Variáveis neonatais.....	92
4.4.2. Variáveis dependentes.....	94
4.5. Desenho do estudo.....	95
4.6. Coleta e processamento dos dados.....	95
4.7. Análise dos dados.....	96
4.8. Aspectos éticos.....	96
5. RESULTADOS.....	97
5.1. Variáveis neonatais.....	100
5.2. Variáveis maternas/obstétricas.....	104
5.3 Variáveis evolutivas neonatais.....	108
6. DISCUSSÃO.....	111
7.CONCLUSÕES.....	127
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	131
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES.....	151
10. ANEXOS.....	155

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 inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
G	Gramma
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
PaCO₂	Pressão parcial 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
RTI	Razão de taxas de incidências
RX	Radiografia
TI	Taxas de incidências
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
VM	Ventilação mecânica
VO₂	Consumo de oxigênio
%	Porcentagem
&	E
>	Maior
<	Menor
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
°	Grau
±	Mais ou menos
$\bar{X}$	Média

	<i>Pág</i>
TABELA 1: Incidência de DBP no hospital da criança de Vanderbilt no ano de 1996	54
TABELA 2: Achados patológicos da DBP nas diferentes fases da DBP: aguda, reparativa e evolutiva	58
TABELA 3: Idade gestacional e peso ao nascimento, segundo a presença de DBP de 124 RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a abril de 2002. Valores apresentados em média $\pm$ DP.....	100
TABELA 4: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo estratos de IG e PN.....	100
TABELA 5: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo o sexo.....	101
TABELA 6: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo adequação peso/idade.....	101
TABELA 7: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo o índice de Apgar.....	102
TABELA 8: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo distúrbios respiratórios.....	103

TABELA 9:	Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo o uso de corticóide pré-natal.....	104
TABELA 10:	Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002 segundo a DHEG.....	105
TABELA 11:	Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo o tipo de parto.....	106
TABELA 12:	Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo a idade materna, consultas de pré-natal e número de consultas.....	107
TABELA 13:	Dias de internação e ganho de peso/dia nos grupos com e sem DBP de RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002. Valores apresentados em média $\pm$ DP.....	108
TABELA 14:	Tempo de oxigenioterapia e tempo de ventilação mecânica nos grupos com e sem DBP de RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002. Valores apresentados em média $\pm$ DP.....	109
TABELA 15:	Mortalidade nos grupos com e sem DBP de RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002.....	109
TABELA 16:	Distribuição da frequência de RN com DBP de acordo com PN segundo HAEK <i>et al.</i> , 1991.....	157
TABELA 17:	Tamanhos amostrais determinados para diferentes escolhas da probabilidade de erro tipo I (β) e da diferença (d) entre os grupos.....	158

	<i>Pág</i>
FIGURA 1: Aspectos patofisiológicos da DBP.....	57
FIGURA 2: Mecanismos causadores de danos ao crescimento e alterações no metabolismo de RN com DBP grave.....	76
FIGURA 3: Incidência de DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002.....	99



RESUMO

A displasia broncopulmonar (DBP) é a doença pulmonar crônica mais freqüente em recém-nascidos (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. Esse estudo foi realizado com o objetivo de conhecer a incidência da DBP em RN com peso de nascimento (PN) inferior (<) a 1500g, na maternidade do CAISM-UNICAMP, avaliar fatores maternos, obstétricos e neonatais associados à doença e determinar a associação da DBP com a evolução destes RN. Foi realizado um estudo de coorte, prospectivo no período de setembro de 2000 a abril de 2002. Utilizaram-se como critérios de exclusão as malformações maiores e as síndromes cromossômicas. Na análise estatística, para avaliar as variáveis maternas, obstétricas e neonatais na incidência de DBP utilizou-se a razão de taxas de incidências (RTI) com I.C de 95%. A RTI referente a cada variável foi ajustada através do modelo de regressão Breslow-Cox. O teste t-Student foi utilizado para a comparação das médias na análise das variáveis neonatais contínuas entre os grupos com e sem DBP, sendo considerados em 5% ($p < 0,05$) o nível de significância estatística. Estas variáveis foram ajustadas via modelo de regressão linear. Na comparação da mortalidade entre os grupos utilizou-se o teste exato de Fisher. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP. Estudaram-se 153 RN dos quais 29 morreram antes dos 28 dias de vida e foram excluídos da análise. Dos 124 restantes a freqüência de DBP foi 26,6% (33/124). O peso médio $\pm$ desvios-padrão nos RN com e sem DBP e a idade gestacional (IG) média $\pm$ desvios-padrão foram respectivamente: $913,3 \pm 199,4$; $1242,1 \pm 181,6$ ($p < 0,01$) e $28,9 \pm 2,0$; $31,8 \pm 2,0$ ($p < 0,01$). A RTI de DBP bruta mostrou como estatisticamente significativas para a doença as variáveis: $PN < 1000g$, $IG < 30$ semanas, Apgar de 5º minuto < 7 , doença de membrana hialina, não utilização de corticóide pré-natal, ausência de doença hipertensiva específica da gravidez, parto vaginal, idade materna < 19 anos. No segundo modelo permaneceram como variáveis independentes fortemente associadas à DBP o PN e a IG. A média do tempo de internação foi significativamente maior entre os RN com DBP comparada àqueles sem a doença ($78,8 \pm 26,67$ contra $43,0 \pm 14,49$; $p < 0,01$) respectivamente. O tempo médio de ventilação mecânica e de oxigenioterapia, em dias, nos RN com e sem DBP foram respectivamente ($27,2 \pm 21,26$ contra $3,7 \pm 3,02$; $p < 0,01$) e ($55,4 \pm 23,18$ contra $5,5 \pm 7,82$; $p < 0,01$). Os valores médios do ganho de peso/dia foram

menores nos RN com DBP ($p < 0,01$). Dos 7 RN que morreram todos pertenciam ao grupo de RN com DBP ($p < 0,00005$) com uma mortalidade neste grupo de 21,2% (7/33). Concluiu-se que a IG e o PN foram fatores inversamente proporcionais à incidência de DBP e que, uma vez desenvolvida a doença, estes RN apresentam uma maior morbidade, levando a maiores tempos de ventilação mecânica, oxigenioterapia e internação, bem como um inadequado ganho de peso e maior mortalidade nestes RN comparado àqueles sem DBP. Concluímos que o mais efetivo caminho para reduzir a incidência da DBP é reduzir a incidência de prematuridade.



ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most frequent chronic pulmonary disease in newborn (NB) prematures, being responsible for a significant part of the morbid mortality during the neonatal period and for long term repercussions in the pulmonary and motor development as well as in the physical growth. This study has been carried out with the purpose of finding out the incidence of BPD in NBs with birth weight under ($<$) 1500g in the maternity of *CAISM-UNICAMP*, to assess maternal, obstetric and neonatal factors associated to the disease and to determine the association of BPD with the development of these NBs. A prospective cohort study was carried out between September 2000 and April 2002. The biggest malformations and the chromosomal syndrome have been used as a criterion of exclusion. In the statistical analysis to assess the maternal, obstetric and neonatal variables in the incidence of BPD, the ratio of rates of incidence (RRI) with a RI of 95% was used. The RRI regarding each variable was adjusted according to the Breslow-Cox regression model. The t-Student test was used to compare the averages in the analysis of the neonatal continuous variables among the groups with and without BPD, being the level of statistical significance considered in 5% ($p<0,05$). These variables were adjusted via the linear regression model. Fisher's exact test was used to compare the mortality among the groups. The project was aproved by UNICAMP's ethics committee. 153 NBs were studied, 29 of them died before 28 days of age and were therefore excluded from the analysis. The frequency of BPD among the remaining 124 NBs was 26,6% (33/124). The average weight $\pm$ standard deviation in the NBs with and without BPD and the average gestacional age (GA) $\pm$ standard deviation were respectively: $913,3 \pm 199,4$; $1242,1 \pm 181,6$ ($p<0,01$) and $28,9 \pm 2,0$; $31,8 \pm 2,0$ ($p<0,01$). The RRI of the gross BPD showed how statistically significant the following variables are for the disease: PN<1000g, GA<30 weeks, Apgar of 5° minute < 7 , hyaline membrane disease, non-use of prenatal corticoid, absence of pregnancy-specific hipertensive disease, vaginal delivery, and maternal age < 19 are for the disease. In the second model they remained as independent variables highly associated to BPD, PN and GA. The average admittance time was significantly higher among the NBs with BPD compared to those without the disease ($78,8 \pm 26,67$ against $43,0 \pm 14,49$; $p<0,01$) respectively. The average time of mechanic ventilation and oxygen therapy, in days, in the NBs with and without BPD were respectively ($27,2 \pm 21,26$ against $3,7 \pm 3,02$; $p<0,01$) and ($55,4 \pm 23,18$ against $5,5 \pm 7,82$; ($p<0,01$). The average figures for

weight gain/day were smaller in the NBs with BPD ($p<0,01$). All the 7 NBs who died belonged to the group of NB with BPD ($p<0,00005$) with a mortality of 21,2% (7/33) in this group. It was concluded that GA and PN were factors conversely proportional to the incidence of BPD and once the disease was developed these NBs presented: higher morbid, longer times of mechanic ventilation, oxygen therapy and admittance, inadequate gain of weight and higher mortality compared to those without BPD. We concluded that, the most effective way of reducing the incidence of BPD is to reduce the incidence of prematurity.



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). Em contrapartida, houve 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 de RN específico e de alto risco (FARELL & TAUSSIG, 1986).

O presente estudo foi realizado para conhecer a incidência da DBP, bem como conhecer os principais fatores maternos, obstétricos e neonatais envolvidos na DBP de RN com peso de nascimento (PN) inferior a 1500g na maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) do complexo hospitalar da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Com os métodos propostos esta pesquisa é inédita no Brasil.

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 (YU *et al.*, 1983; HANSEN *et al.*, 1993; BARTON *et al.*, 1999).

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, o 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 idade gestacional (IG) média de 34 semanas e peso de 2,2 quilograma (Kg), população esta diferente da maioria dos RN que agora desenvolvem 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 sem. 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 anormalidades ao raio X de tórax.

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).

SHENNAN *et al.* (1988), após extenso estudo realizado no Canadá, constataram que RNMBP freqüentemente preenchiam 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 que considera presença de dependência O₂ suplementar às 36 semanas de idade pós-conceitual, acompanhada de história de VM e alterações radiológicas, o que constituiu um melhor preditor de evolução anormal, com valor preditivo positivo de 63% contra 37% pelo critério de 28 dias.

Sendo assim, fica evidente a falta de uma definição universalmente aceita para o diagnóstico da doença. Em contrapartida, grande parte dos estudos atuais sobre DBP, continua a utilizar os critérios de BANCALARI *et al.* (1979).

1.2.2. 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 (ABMAN & BANCALARI, 1987; HAZINSKI, 1990; EGRETEAU *et al.*, 2001).

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 Finlândia envolvendo 242 RN com PN inferior a 1501g, no período de 1990-1994, com o critério de dependência de O₂ aos 28 dias de vida, a incidência de DBP foi 30,7%, por outro lado, considerando a idade corrigida de 36 sem, a freqüência diminuía para 13% (KORHONEN *et al.*, 1999).

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; SVENNINGSSEN, BJORKLUND, LINDROTH, 1997; ROMAGNOLI *et al.*, 1998; MARGOTTO, 1999; YODER, ANWAR, CLARK, 1999; FITZGERALD, 2000; AGHAI *et al.*, 2002).

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.

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. 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 sem e PN $\leq$ 1000g.

A Tabela 1 mostra a incidência de DBP no hospital da criança de Vanderbilt no ano de 1996.

Tabela 1: Incidência de DBP no hospital da criança de Vanderbilt no ano de 1996 (HAZINSKI, 1997).

1,5% de todos RN sobreviventes ventilados entre 1500 e 3000g
14% de todos RN ventilados ao nascimento
7% de todas as admissões no berçário
13% de todos RN sobreviventes ventilados
47% de todas as admissões < 1000g
58% de todos RN sobreviventes < 1000g
36% de todos RN < 1250g
40% de todos RN sobreviventes < 1250g
74% de todos sobreviventes < 750g
83% de todos RN sobreviventes com DMH < 750g

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

1.2.3. 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 O₂, barotrauma, agentes infecciosos, ou outros estímulos desencadeantes desta doença sobre um pulmão imaturo (HULSMANN & VAN DEN ANKER, 1997).

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. 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-proteinase, que pode ser inativado por radicais de O_2 . 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 O_2 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).

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.

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.

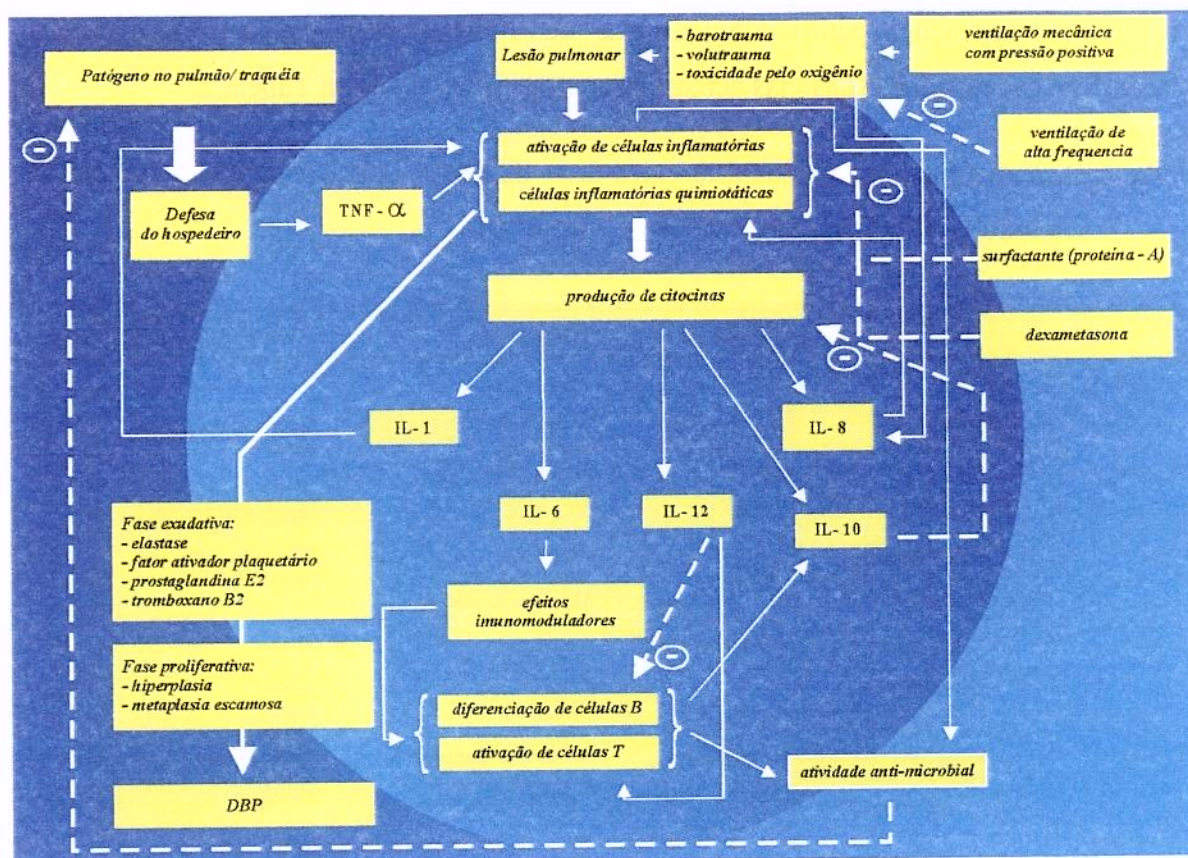


Figura 1. Aspectos patofisiológicos da DBP segundo DE DOOY, MAHIEU, VAN BEVER (2001).

As alterações patofisiológicas que ocorrem na DBP causam modificações significativas nas estruturas das vias aéreas como podem ser vistas na Tabela 2.

Tabela 2: Achados patológicos nas diferentes fases da DBP: aguda, reparativa e evolutiva segundo HAZINSKI, 1997.

	Aguda	Reparativa	Evolutiva da DBP
Traquéia			
Mucosa	Displasia	Metaplasia	Normal ou metaplasia
Submucosa	Necrose	Metaplasia	Metaplasia
Glandulas	Inflamação aguda ou crônica	Inflamação crônica	
Brônquios	Necrose e/ou edema	Fibroplasia	Fibrose (pseudopólipos)
Mucosa	Hipertrofia	Hiperplasia	Hiperplasia ou normal
Submucosa	Displasia	Metaplasia	Normal ou metaplasia
Bronquíolos	Inflamação aguda ou crônica	Inflamação crônica	Normal
Mucosa	Edema	Hiperplasia muscular	
Submucosa	Oclusão luminal por membrana hialina	Organização	Normal
Bronquíolos	Displasia	Metaplasia	Normal
Mucosa	Necrose	Metaplasia	Normal
Submucosa	Necrose	Organização	Normal
Bronquíolos	Bronquiolite obstrutiva necrosante	Fibroplasia Intrínseca	Obliteração parcial ou completa
Mucosa	Edema	Hiperplasia muscular	Hiperplasia muscular
Submucosa	Inflamação aguda e crônica	Fibroplasia extrínseca	Fibrose
Ducto Alveolar			
Mucosa	Membrana hialina	Organização	Normal
Submucosa	Displasia	Metaplasia	Normal
Alvéolos	Necrose	Fibroplasia Intrínseca	Fibrose ou obliteração
Células basais	Necrose e edema	Fibroplasia extrínseca	Fibrose ou obliteração
Interstício	Membrana hialina	Organização	Normal
Septo Interlobular	Necrose	Fibroplasia	Fibrose com obliteração
Arterias pulmonares	Edema	Edema	Normal
	Enfisema intersticial, agudo	Organização	Normal
	Enfisema intersticial, persistente	Reação de célula gigante	Fibrose
	Edema da adventícia	Hiperplasia medial e edema da adventícia	Hiperplasia medial e/ou fibrose da adventícia

1.2.4. 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).

1.2.4.1. 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).

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; FARSTAD & BRATLID, 1994; CLEMENT, 1996; CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2001; EGRETEAU *et al.*, 2001a).

Da mesma maneira, que o risco de DBP aumenta claramente com a diminuição do PN e IG (HAGAN *et al.*, 1995; KORHONEN *et al.*, 1999; YOUNG *et al.*, 1999; VERY, 2002).

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.

1.2.4.2. Toxicidade pulmonar pelo oxigênio

Na literatura, estudos experimentais têm demonstrado o efeito lesivo de concentrações elevadas de O₂ 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 O₂ por 4 semanas.

VAN ASBECK, HOIDAL, VERCELLOTTI (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.

Mais recentemente, também em modelo animal, COALSON, WINTER, DE LEMOS (1995) reportaram que frações de oxigênio (FiO₂) elevadas podem resultar em alveolarização e desenvolvimento capilar anormal.

Estes trabalhos demonstram que a exposição a elevadas concentrações de O₂ pode produzir alterações morfológicas pulmonares semelhantes às aquelas 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, reperfusão-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). 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 suprafisiológicas 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 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 atelectasias, redução da complacência e formação de “shunt” 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 pode ser relativamente hiperoxêmico para um RN prematuro que vive em uma situação de relativa hipóxia ($Pa O_2 < 40$ 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%.

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

1.2.4.3. Ventilação mecânica: barotrauma / volutrauma

A DBP é uma doença que ocorre quase exclusivamente em RN prematuros ventilados mecanicamente (MARGOTTO, 1999; BANCALARI & DEL MORAL, 2001).

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 (PIVA *et al.*, 2000).

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. Dependendo do padrão ventilatório adotado, pode-se induzir a lesões pulmonares progressivas (RANIERE & SLUTZ, 1999).

Sendo assim, o emprego de pressões inspiratórias capazes de expandir os alvéolos atelectásicos pode, no entanto, causar alterações patológicas sobre outras aéreas não tão 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 estava fortemente associado 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 EDWARDS, DYER, NORTHWAY (1977), pressões inspiratórias acima de 35 centímetros de água (cm H₂O) 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 V.M 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.

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 (DREYFUSS, SOLER, BASSET, 1985; EHRENKRANZ & MERCURIO, 1992).

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 têm demonstrado uma maior incidência de DBP associado a níveis baixos de PaCO₂.

KRAYBILL *et al.* (1989) em um estudo multicêntrico, estudando retrospectivamente 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 (GERLAND *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 subseqüente DBP e com sucesso e fracasso intrinsecamente dependente da estratégia utilizada.

1.2.4.4. Infecção

A infecção desempenha papel especialmente importante nos RNMBP que desenvolvem DBP, depois de terem recebido tempo prolongado de VM.

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).

1.2.4.5. 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.

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

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, subsequentemente, 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 consequência ou fator contribuinte da lesão pulmonar, com subsequente aumento no risco de DBP.

1.2.4.6. 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 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 RN com persistência do canal arterial (PCA) tem elevada incidência de DBP (HSCOET, HAMON, DIDIER, 1994; GONZALEZ, SOSENKO, CHANDAR, 1996; KINALI *et al.*, 1999; KORHONEN *et al.*, 1999; CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2001b).

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. No entanto, outros estudos prospectivos apresentam resultados controversos (BELL *et al.*, 1980; TAMELLA & KOIVISTO, 1992).

1.2.4.7. 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. Mais recentemente, 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.

1.2.4.8. 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).

1.2.4.9. 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.

Levando em consideração estes aspectos, nutrição inadequada pode potencializar os efeitos deletérios de O₂ 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.

A vitamina A, nutriente essencial na promoção da regeneração 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).

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.

1.2.4.10. 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).

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 ($p = 0,01$).

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; PARKER, LINDSTROM, COTTON, 1996; KORHONEN *et al.*, 1999).

Em relação adequação peso/idade, o RN pequeno para idade gestacional (PIG) parece apresentar menor risco de DBP. Vários estudos têm demonstrado este efeito protetor em relação a incidência de DBP (HAKULINEN *et al.*, 1988; 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).

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).

1.2.4.11. 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 corioaminionite tem sido associada a trabalho de parto prematuro e aumento no risco de infecção neonatal (HILLIER *et al.*, 1988; BARTON *et al.*, 1999). 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).

A doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) tem sido descrita como uma doença protetora a incidência de DBP ao determinar amadurecimento pulmonar mais precoce, em função do estresse fetal e aumento na produção de esteróides endógenos. Estes efeitos poderiam minimizar àqueles produzidos pela prematuridade na gênese da DBP (GLUCK & KULOVICH, 1973).

Entre as condições que podem causar estresse crônico incluem-se as doenças vasculares, pré-eclâmpsia, hipertensão crônica com conseqüente retardo do crescimento fetal (WHITE, SHY, BENEDETTI, 1986).

KIM, VOHR, OH (1996) verificaram que pré-eclâmpsia moderada, diminuiu a incidência de DMH, necessidade de O₂, de suporte ventilatório e, por conseguinte, de DBP.

Por outro lado, a pré-eclâmpsia é um fator de confundimento, já que é uma das mais importantes causas de parto prematuro terapêutico e o seu efeito protetor tem sido questionado por dois estudos recentes, os quais não confirmam a associação de pré-eclâmpsia com aceleração da maturação fetal (SCHIFF *et al.*, 1993; CARVALHO, FAUNDES, SANTOS, 1997).

Outro estudo sugere ser a DMH mais freqüente entre os casos de pré-eclâmpsia grave (BANIAS, DEVOE, NOLAN, 1992).

Ainda mais, há relatos evidenciando que a pré-eclâmpsia grave associada a retardo do crescimento fetal, pode aumentar o risco de doença pulmonar crônica (HEINONEN *et al.*, 1985; HAKULINEN *et al.*, 1988; TUBMAN *et al.*, 1991; SCHIFF *et al.*, 1993; WITHAGEN, VISSER, WALLENBURG, 2001).

No entanto, a associação de DBP e pré-eclâmpsia 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 sistematicamente avaliados nos estudos de fatores de risco para DBP. 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.

Adicionalmente, 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, estes estudos sugerem que o uso de corticóide pré-natal pode levar aceleração da maturação pulmonar, diminuir incidência de DMH e, por conseguinte, diminuir 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).

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.

1.3. EVOLUÇÃO DOS RN COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR

1.3.1. Crescimento

A DBP pode causar alterações no crescimento, na nutrição e no metabolismo dos RN acometidos a longo prazo.

YU *et al.* (1983) relataram que proporção significativa de RN com DBP apresentam menores percentis de altura, peso e perímetro cefálico e este fato é mais freqüentemente observado durante os dois primeiros anos de vida, quando os sintomas respiratórios e a doença são proeminentes.

Adicionalmente, TOCE *et al.* (1984) descreveram um sistema de pontuação clínico da DBP: normal, leve, moderado e grave. Um dos parâmetros utilizado foi o crescimento (g/dia), em que RN saudáveis exibiam 25g/dia ao passo que aqueles considerados graves cresciam menos que 5g/dia. Esses dados permitem inferir que quanto mais grave a DBP, maiores serão as repercussões sobre os aspectos nutricionais, metabólicos e do crescimento dos RN com DBP.

Ainda assim, considerando o retardo de crescimento CHYE & GRAY (1995) avaliaram 78 RNMBP com IG entre 26 a 33 semanas com DBP, onde 20 RN recebiam O₂ domiciliar no primeiro ano de vida. Esses RN foram mensurados aos 4, 8 e 12 meses de idade corrigida. A análise dos dados permitiu concluir que os RN com DBP que recebiam O₂ e aqueles sem oxigenioterapia encontravam-se abaixo do percentil 10 com um ano de idade.

Neste tocante, recentemente KUSCHEL & HARDING (1999) compararam o crescimento de RNMBP com DBP com aqueles sem a doença. Concluíram que todos os RN mostraram redução no peso e no perímetro cefálico. No entanto, os RN sem DBP recuperaram o crescimento aos três meses, enquanto àqueles acometidos, ainda aos três meses pós-nascimento de idade corrigida encontravam-se abaixo do percentil de nascimento.

De maneira diferente, alguns autores consideram que o padrão de crescimento extra-uterino sofra mais a influência do PN do que da presença ou não de DBP, pelo menos para os casos mais leves (LEONE, 1998).

Uma grande ênfase tem sido dada na tentativa de identificar quais mecanismos seriam responsáveis pela inibição do potencial de crescimento intrínseco normal nos RN com DBP.

KURZNER *et al.* (1988) demonstraram que a hipoxemia crônica observada nestes RN levando aumento na resistência do leito capilar, complacência pulmonar diminuída, espaço morto aumentado, frequência respiratória maior que 72 batimentos por minuto, eram responsáveis pelo maior consumo energético, estando esse aumento fortemente associado com parâmetros clínicos de deficiência orgânica pulmonar. Neste mesmo estudo, eles também concluíram que os RN com DBP e que estavam abaixo do percentil 10 apresentavam uma taxa de consumo de oxigênio (VO_2) mais alta em relação aos RN com DBP que estavam melhorando. DE GAMARRA (1992) conseguiu quantificar esse aumento, reportando que os RN com DBP assumiam valores 25% maiores.

De maneira similar, BANCALARI & SOSENKO (1990) atribuíram que a alteração no crescimento em RN com DBP, em parte se relaciona com um maior consumo de O_2 dos músculos respiratórios, secundariamente às anormalidades pulmonares.

Neste mesmo sentido, MARKESTAD & FITZHARDINGE (1981) observaram que RN com melhora da função respiratória exibiam “catch – up” mais rápido e aqueles com problemas respiratórios continuados falhavam nisso.

Outros autores têm descrito que na hipoxemia secundária às anormalidades cardiopulmonares podem interferir na absorção de nutrientes no trato gastrointestinal (ASKANAZZI, WEISSMAN, ROSENBAUM, 1982; BERNSTEIN *et al.*, 1992).

BOEHM *et al.* (1996) encontraram que, RN com DMH que, subsequente, desenvolveram DBP, apresentaram menor ganho de peso/dia comparado ao grupo controle. Os autores atribuíram este inadequado ganho de peso/dia, à limitada absorção de gordura mensurada nos RN com DBP.

GROOTHUIS, ROSENBERG, ZERLE (1986) sugeriram que hipóxia, nutrição inadequada, elevação da taxa metabólica, protocolos de restrição hídrica e desmame agressivo da oxigenioterapia são provavelmente os fatores que limitam o crescimento somático.

Como foi citado anteriormente, os mecanismos prováveis que contribuem para o crescimento inadequado em alguns RN com DBP incluem aumento do consumo de O₂, ingesta calórica inadequada, efeitos diretos da hipóxia, aumento da estimulação neurumoral ou combinação desses fatores que podem ser vistos na Figura 2.

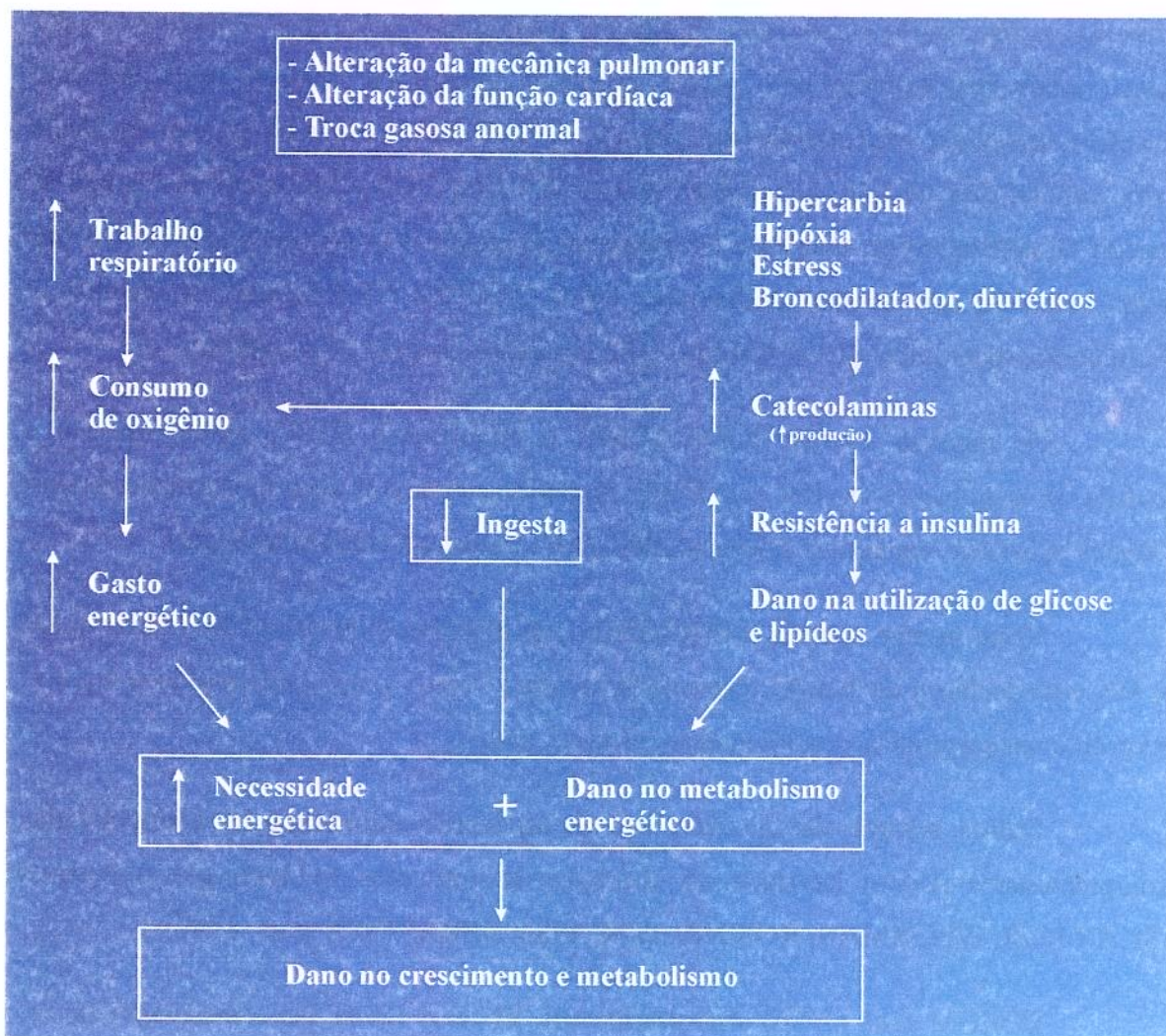


Figura 2: Mecanismo causando dano ao crescimento e alteração no metabolismo de RN com DBP grave (ABMAN & GROOTHUIS, 1994).

1.3.2. Mortalidade

A mortalidade no grupo de RN com DBP, varia de 11% a 73%, estando correlacionada com a gravidade da doença, ao tipo de assistência oferecido a estes RN e ao critério diagnóstico utilizado (BHUTANI & ABBASI, 1992; HENTSCHEL *et al.*, 1998; VERY, 2002).

No grupo original de NORTHWAY, ROSAN, PORTER (1967) dos 13 RN que sobreviveram ao primeiro mês de vida, 9 desses sobreviventes desenvolveram DBP e destes, 5 evoluíram para óbito com uma mortalidade em torno de 38% (5/13).

FARSTAD & BRADLID (1994) encontraram uma mortalidade de 17,4% nos RN com DBP.

A redução da mortalidade observada recentemente pode ser consequência de um melhor cuidado com esses RN. A maioria dos RN que morreram na descrição original foi devido à hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. Desta forma uma melhor monitorização dos gases sanguíneos para evitar hipoxemia, poderia reduzir o risco de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, sugerindo uma melhor sobrevivência a longo prazo. A menor mortalidade pode também ser devido às formas menos graves de DBP observadas recentemente (BANCALARI, 2001; BANCALARI & DEL MORAL, 2001).

Ainda assim, DAVIDSON *et al.* (1990) relataram que RN com DBP tinham uma chance significativamente mais alta (30%) de morrer do que RN sem DBP.

De maneira similar, GIBSON, JACKSON, TWIGGS (1988) descreveram que 7 (47%) dos 15 RN que precisavam mais do que 6 meses de VM morriam com uma idade média de 11,5 meses. Esses achados permitiram os autores inferirem que RN cronicamente ventilados, para tratamento de DBP moderada ou grave, apresentam um risco maior de morrer no primeiro ano de vida.

Além disso, outros estudos retrospectivos têm apontado uma maior incidência de morte súbita entre RN com DBP, provavelmente decorrente de apnéias e hipóxias noturnas mais freqüentes (ABMAN, BURCHELL, SCHAFFER, 1989; GRAY & ROGERS, 1994).

Já resultados encontrados por KORNHAUSER *et al.* (1994) foram discordantes. Neste estudo não foi encontrada diferença significativa na mortalidade entre RN com DBP e aqueles sem a doença. Ainda neste mesmo estudo, a mortalidade encontrada nos RN com DBP foi de apenas 11%. Esses resultados podem ser decorrentes dos RN apresentarem IG maiores, quando diminui muito a mortalidade neonatal.

No entanto, a DBP pode predispor a complicações como *cor pulmonale*, edema pulmonar, infecções recorrentes, morte súbita o que pode contribuir para uma maior mortalidade.

1.3.3. Tempo de internação, necessidade de ventilação mecânica e oxigenioterapia a longo prazo.

A DBP está associada com aumento na morbidade, sendo considerada causa freqüente de hospitalização prolongada com sérias conseqüências sociais e econômicas (BANCALARI & TILO, 1986).

HAKULINEN *et al.* (1988) descreveram valores médios do tempo de internação significativamente maiores nos RN com DBP comparados àqueles sem a doença respectivamente, 102 contra 56 dias ($p < 0,001$).

De maneira similar, foi constatado em outro estudo prospectivo envolvendo RN com $PN < 1500g$, uma duração média de internação significativamente mais longa nos RN com DBP comparado aqueles sem a doença ($90,6 \pm 24,3$) e ($42,6 \pm 15$) ($p < 0,0001$) respectivamente (CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2001c).

No entanto, deve-se observar que o grupo de RN com DBP, constitui-se de RN de menor PN e IG o que por si só poderia aumentar o tempo de internação (HARTMANN, BEAUFILS, VERVEL, 1987; PARPINELLI, 1993).

São vários os relatos da DBP aumentar a necessidade de VM e oxigenioterapia. A análise de RNMBP sobreviventes de DBP, nascidos entre 1997 e 1998, por SU *et al.* (2000) mostrou que a média (valores mínimos, máximos) do tempo de VM nos RN com DBP é altos 45 (9,112) dias com média (valores mínimos, máximos) do tempo de oxigenioterapia também elevados.

Resultado similar foi constatado por CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO (2001c) de que RN com DBP necessitaram de tempos de VM e oxigenioterapia significativamente mais longos comparado aos RN sem a doença. A média do tempo de oxigenioterapia nos RN com DBP foi de 64,4 e nos RN sem DBP foi 5,7 e a média do tempo de VM respectivamente para RN com e sem DBP foi 29,9 e 4,9.

Desta forma uma vez que a DBP é desenvolvida, RN podem necessitar de VM e oxigenioterapia por longos períodos que dependendo da gravidade da doença pode variar de semanas a vários meses (BANCALARI & TILO, 1986; WRIGHT, 1999).



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.

Apesar da amplitude da viabilidade do RN humano ter aumentado nas últimas décadas, as seqüelas oriundas desse aumento, têm propiciado grande interesse que se desenvolvam pesquisas relativas aos fatores de risco.

A proposta do presente estudo foi buscar elucidar em uma unidade neonatal terciária, os fatores maternos, obstétricos e neonatais mais relacionados ao diagnóstico da doença, permitindo, assim, um melhor conhecimento e, ao mesmo tempo, contribuir para medidas futuras de prevenção que possam reduzir sua incidência e minimizar seus efeitos adversos, 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:

Determinar a incidência da DBP em RN com PN inferior a 1500g do CAISM- UNICAMP, avaliar variáveis maternas, obstétricas e neonatais associadas à doença e determinar a associação da DBP com a evolução destes RN.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar a incidência da DBP em RN com PN inferior a 1500g do CAISM- UNICAMP.
- Avaliar a associação das variáveis maternas/obstétricas: idade, consultas de pré-natal, número de consultas no pré-natal, DHEG, uso de corticóide, tipo de parto na incidência de DBP.
- Avaliar a associação das variáveis neonatais: idade gestacional, sexo, peso de nascimento, adequação peso/idade, índice de Apgar na incidência de DBP.
- Avaliar a associação dos tipos de distúrbios respiratórios neonatais na incidência de DBP.
- Avaliar a associação entre DBP e: tempo de internação, ganho de peso/dia, necessidade de suporte ventilatório e oxigenioterapia a longo prazo e mortalidade.



4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS RÉCEM-NASCIDOS.

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

Foram considerados e incluídos no estudo RN < 1500g, nascidos vivos no período de setembro de 2000 a abril de 2002 do CAISM-UNICAMP e também os que foram transferidos para outros hospitais da região, desde que sem sinal de desconforto respiratório ou necessidade de suplementação de O₂ na alta e que receberam transferência com objetivo de ganho de peso.

4.2. TAMANHO AMOSTRAL.

Considerando dados da literatura e fixando $\alpha = 5\%$ e $\beta = 20\%$ o tamanho amostral estimado para o presente estudo foi calculado em 103 RN com PN < 1500g. 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

4.4.1.1. Variáveis maternas e obstétricas

Idade materna: idade em anos completos de vida referida pela paciente no momento do parto. As categorias possíveis consideradas na análise segundo SCHOLL, HEDIGER, BELSKY (1994) foram:

-menor ou igual ($\leq$) a 19 anos

-maior ($>$) que 19 anos

Pré-natal: correspondeu à existência de consulta médica antes do parto em serviços de obstetrícia. Admitidas duas categorias sim/não.

Número de consultas no pré-natal: correspondeu ao número de vezes em que a mulher foi submetida à consulta de pré-natal. Para a análise foram admitidas as categorias:

- ≤ 3 consultas

- > 3 consultas

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

Pré-eclâmpsia: correspondeu à elevação dos níveis de pressão arterial associada a proteinúria durante o último trimestre da gestação com a possibilidade dos seguintes sintomas: edema, cefaléia, aumento de peso, náuseas, admitidas duas categorias sim/não.

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

Tipo de parto: forma de término de parto considerando-se a via, admitidas duas categorias de parto:

-vaginal

-cesárea.

4.4.1.2. Variáveis neonatais

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 maior ou igual a 750g e menor ou igual a 1000g

-PN menor que 750g

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 maior ou igual a 7

-Apgar menor que 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

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

Tipo de distúrbio respiratório neonatal: considerou-se a doença que o RN desenvolveu nas primeiras 72 h. Para efeito de análise posterior foram admitidas as categorias:

- DMH
- Outros

A DBP foi considerada variável independente na análise das variáveis de evolução do RN: tempo de internação, ganho de peso/dia, necessidade de suporte ventilatório e oxigenioterapia a longo prazo e mortalidade.

4.4.2. Variáveis Dependentes.

Displasia broncopulmonar: foi definida de acordo com o critério de BANCALARI *et al.* (1979) que inclui:

RN com insuficiência respiratória, necessidade de VM e oxigenioterapia na primeira semana de vida, por pelo menos três dias, com persistência de sinais e sintomas respiratórios e dependência de O₂ suplementar, por no mínimo, até o 28º dia de idade pós-natal para manter PaO₂ > 50 mmHg, acompanhado de anormalidades ao raio X de tórax. Foram admitidas duas categorias sim/não.

Tempo de internação: considerou-se o período de tempo em dias compreendido entre o nascimento e a alta hospitalar.

Ganho de peso/dia: considerou-se a média de peso obtida do peso de alta menos o de nascimento, dividido pelo número de dias de internação.

Necessidade de suporte ventilatório e oxigenioterapia a longo prazo:

a) Tempo de oxigenioterapia: considerou-se todo o tempo em que o RN permaneceu com qualquer fração inspirada de O₂ superior a 21%, em dias durante o período de internação. Dias não completos foram categorizados em:

$$0 < x < 6h = 0,25 \text{ dia}$$

$$6 < x < 12h = 0,5 \text{ dia}$$

$$12 < x < 18h = 0,75 \text{ dia}$$

$$18 < x < 24h = 1 \text{ dia}$$

b) Tempo de VM: correspondeu a todo o tempo em que o RN foi submetido a este tipo de modalidade terapêutica respiratória obtido diretamente dos ventiladores neonatais Sechrist Model IV-100B, Sechrist e Inter 3, Intermed com quaisquer combinações de parâmetros durante o período de internação, em dias. Dias não completos foram categorizados da mesma maneira descrita anteriormente

Mortalidade: correspondeu a alta do RN não vivo pelo número total de nascidos vivos.

4.5. DESENHO DO ESTUDO

Entre setembro de 2000 a abril de 2002 realizou-se um estudo de coorte, analítico, prospectivo e observacional, não havendo qualquer medida de intervenção nos RN com PN inferior a 1500g do CAISM - UNICAMP, durante o período de internação desses RN.

4.6. COLETA E PROCESSAMENTO DOS DADOS

A coleta dos dados foi realizada pela própria pesquisadora diariamente na UTIN. 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 dependentes e independentes, sendo esta modelo único para todos.

Os dados referentes as variáveis maternas foram coletados dos prontuários dos RN e as informações foram confirmadas nos prontuários maternos e em caso de discordância, foram considerados os dados dos prontuários maternos.

Os RN, que receberam alta por transferência, foram acompanhados mediante o contato da pesquisadora com a mãe por telefone para a obtenção das informações finais do protocolo como: peso de alta, dia de alta, ganho de peso/dia e dias de internação.

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

Foram calculadas as taxas de incidências (TI) de DBP, segundo as variáveis maternas, obstétricas e neonatais. Para cada uma dessas variáveis, as TI foram comparadas entre as respectivas categorias por razão de taxas de incidências (RTI) com intervalo de confiança (I.C.) de 95%. A RTI referente a cada variável foi ajustada segundo PN, IG e, quando necessário também, segundo DHEG e tipo de parto, através do modelo de regressão Breslow-Cox, conforme a metodologia proposta por SKOV *et al.* (1998).

O teste t-Student foi utilizado para a comparação das médias na análise das variáveis neonatais contínuas: PN, IG, tempo de internação, ganho de peso/dia, tempo de VM e oxigenioterapia entre os grupos com e sem DBP, sendo considerados em 5% ($p < 0,05$) o nível de significância estatística. As variáveis tempo de internação, ganho de peso/dia, tempo de VM e oxigenioterapia foram ajustadas para PN e IG via modelo de regressão linear (DRAPPER & SMITH, 1998). Na comparação da mortalidade entre os grupos com e sem DBP utilizou-se o teste exato de Fisher-Irwin.

Toda a análise estatística foi realizada utilizando o "software" SAS, 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 abril de 2002, foram estudados prospectivamente 153 RN com PN < 1500g, dos quais 29 faleceram antes dos 28 dias de vida e foram excluídos da análise. Entre as causas de óbito teve-se cardiopatia (3), enterocolite necrosante (4), falência da supra-renal (1), hemorragia pulmonar (4), prematuridade extrema (2), choque cardiogênico (1) e 14 casos de sepse. O peso médio $\pm$ DP e a idade gestacional média $\pm$ DP nos RN que evoluíram a óbito foram respectivamente $833,8 \pm 253,3$ g e $27,9 \pm 2,3$ sem. (Anexo 5). Dos 124 restantes, 33 RN apresentaram DBP e 91 RN não desenvolveram a doença. A incidência de DBP, no período estudado, nos RN com PN < 1500g, do CAISM-UNICAMP foi de 26,6 % (33/124) (Figura 3).

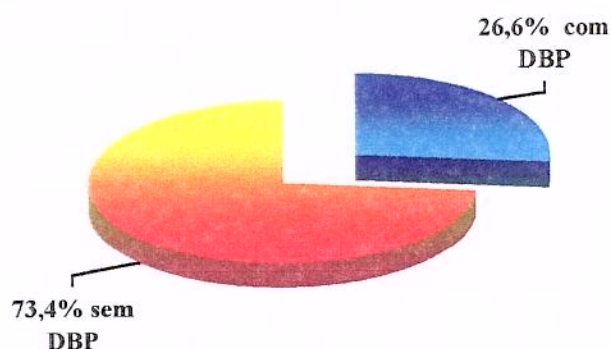


Figura 3: Incidência de DBP nos RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002.

5.1. VARIÁVEIS NEONATAIS.

Em relação às características dos RN, a média do PN e da IG nos grupos dos RN estudados, com e sem DBP, diferiram significativamente (Tabela 3).

Tabela 3: Idade gestacional e peso ao nascimento, segundo a presença de DBP de 124 RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a abril de 2002. Valores apresentados em média $\pm$ DP.

	Sem DBP (n = 91)	Com DBP (n = 33)	p ^x
Idade gestacional (sem.)	31,8 $\pm$ 2,0	28,9 $\pm$ 2,0	< 0,01
Peso nascimento (g)	1242,1 $\pm$ 181,6	913,3 $\pm$ 199,4	< 0,01

^x valor de p corresponde à aplicação do teste t-Student

n = número de RN

sem. = semanas

g = gramas

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 taxas de incidências (TI) de DBP significativamente maiores do que aqueles RN com IG superior a 30 semanas e PN > 1000g (Tabela 4).

Tabela 4: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo estratos de IG e PN.

VARIÁVEL	N	DBP	TI (%)	RTI	I.C. 95%
Idade gestacional (sem.)					
> 30	86	12	14,0	ref.	
≤ 30	38	21	55,3	4,0	2,1 – 7,2
Peso ao nascimento (g)					
> 1000	93	11	11,8	ref.	
750 a 1000	27	18	66,7	5,6	3,0 – 10,4
< 750	4	4	100,0	8,4	4,8 – 14,7

n = número de RN

TI = taxas de incidências

RTI = razão de taxas de incidências

I.C. = intervalo de confiança

ref. = referência

sem. = semanas

g = gramas

A TI de DBP foi discretamente maior para os RN de sexo masculino, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa (os limites do intervalo de confiança da razão de taxas de incidências de DBP incluíram a unidade) (Tabela 5).

Tabela 5: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo o sexo.

VARIÁVEL	n	DBP	TI (%)	RTI	I.C. 95%
Sexo					
Feminino	61	14	23,0	ref.	
Masculino	63	19	30,2	1,3	0,7 – 2,4

n = número de RN TI = taxas de incidências RTI = razão de taxas de incidências
I.C. = intervalo de confiança ref. = referência

Quando foi analisado o crescimento intra-uterino na incidência de DBP, verifica-se que não foi um fator significativamente associado à DBP (Tabela 6).

Tabela 6: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo adequação peso/idade.

VARIÁVEL	n	DBP	TI (%)	RTI	I.C. 95%
Adequação peso/idade					
PIG	64	16	25,0	ref.	
AIG	60	17	28,3	1,1	0,6 – 2,0

n = número de RN TI = taxas de incidências RTI = razão de taxas de incidências
I.C. = intervalo de confiança ref. = referência

O escore de Apgar de primeiro minuto inferior a 7 não influenciou na incidência de DBP. Já a RTI bruta de DBP foi duas vezes maior para os RN com índice de Apgar de quinto minuto abaixo de 7. Em contrapartida, quando a RTI foi ajustada no modelo de regressão Breslow-Cox para o PN e a IG, retirando desta forma o efeito destas variáveis, o índice de Apgar de quinto minuto inferior a 7 não foi estatisticamente significativo (I.C. 0,4 – 2,6) (Tabela 7).

Tabela 7: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo o índice de Apgar.

VARIÁVEL	n	DBP	TI (%)	RTI	I.C. 95%	RTI	I.C. 95%
				bruta		ajustada	
Apgar 1º minuto							
≥ 7	54	11	20,4	ref.		ref.	
< 7	70	22	31,4	1,5	0,8 – 2,9	1,0	0,4 - 2,3
Apgar 5º minuto							
≥ 7	109	25	22,9	ref.		ref.	
< 7	15	8	53,3	2,3	1,3 – 4,1	1,1	0,4 – 2,6
n = número de RN TI = taxas de incidências RTI = razão de taxas de incidências I.C. = intervalo de confiança ref. = referência							

Quanto aos tipos de distúrbios respiratórios, a RTI bruta de DBP foi significativamente maior nos RN que apresentaram DMH. No entanto, quando as variáveis confundidoras, PN e IG, foram controladas, a análise da RTI ajustada mostrou que a presença de DMH não influenciou diretamente a incidência de DBP (os limites do intervalo de confiança da RTI ajustada incluíram a unidade) (Tabela 8).

Tabela 8: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo aos tipos de distúrbios respiratórios.

VARIÁVEL	n	DBP	TI (%)	RTI	I.C. 95%	RTI	I.C. 95%
				bruta		ajustada	
Distúrbio respiratório							
Outros	27	4	14,8	ref.		ref.	
DMH	28	20	71,4	4,8	1,8– 12,2	2,1	0,6-6,7
n = número de RN TI = taxas de incidências RTI = razão de taxas de incidências I.C. = intervalo de confiança ref. = referência							

5.2. VARIÁVEIS MATERNAS.

A TI de DBP foi significativamente maior para os RN cujas mães não receberam corticosteróides, com uma RTI bruta duas vezes maior para estes RN cujas mães não foram tratadas. Em contrapartida, quando esta variável foi ajustada para PN e IG, apesar da RTI ajustada ainda ser maior para as mães que não receberam corticóide, esta diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 9).

Tabela 9: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002 segundo, o uso de corticóide pré-natal.

VARIÁVEL	n	DBP	TI (%)	RTI bruta	I.C. 95%	RTI ajustada	I.C. 95%
Uso de corticóide							
sim	110	26	23,6	ref.		ref.	
não	13	7	53,9	2,3	1,2 – 4,2	1,5	0,6 – 3,6
ign	1						
n = número de RN		TI = taxas de incidências		RTI = razão de taxas de incidências			
I.C. = intervalo de confiança		ref. = referência		ign = ignorado			

Pode-se observar que a DHEG foi inicialmente uma variável estatisticamente correlacionada com DBP, apresentando TI e RTI de DBP bruta significativamente menores para os RN cujas mães apresentaram a doença. No entanto, o fato da mãe apresentar DHEG como fator independente do PN e IG do RN revelou uma RTI ajustada não significativa no nível de 5% (Tabela 10).

Tabela 10: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo a DHEG.

VARIÁVEL	n	DBP	TI (%)	RTI bruta	I.C. 95%	RTI ajustada	I.C. 95%
DHEG							
não	69	25	36,2	ref.		ref.	
sim	55	8	14,6	0,4	0,1 – 0,8	0,4	0,2 – 1,1

n = número de RN TI = taxas de incidências RTI = razão de taxas de incidências
I.C. = intervalo de confiança ref. = referência

Dentre os casos de DHEG os 8 RN que desenvolveram DBP eram filhos de mães que apresentaram pré-eclâmpsia (Anexo 5).

Quanto ao tipo de parto, o valor da TI de DBP para o parto cesárea foi menor que o valor da TI para a via de parto vaginal. A RTI bruta de 0,4 conferiu um efeito protetor à incidência de DBP para os RN cujas mães realizaram parto cesárea. No entanto, quando as variáveis confundidoras, DHEG, PN e IG foram controladas, as diferenças da RTI de DBP ajustada não foram significativas (Tabela 11).

Tabela 11: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo o tipo de parto.

VARIÁVEL	n	DBP	TI (%)	RTI bruta	I.C. 95%	RTI ajustada	I.C. 95%
Tipo de parto							
vaginal	30	14	46,7	ref.		ref.	
cesárea	94	19	20,2	0,4	0,2 – 0,7	1,1	0,4 – 3,3
n = número de RN		TI = taxas de incidências			RTI = razão de taxas de incidências		
I.C. = intervalo de confiança		ref. = referência					

A TI de DBP foi significativamente maior para os RN cujas mães apresentaram idade materna ≤ 19 anos com uma RTI de DBP bruta três vezes maior para os RN cujas mães apresentavam idade materna ≤ 19 anos. Em contrapartida, ao excluir as variáveis PN, IG, DHEG e tipo de parto, o efeito da idade materna não se manteve quando estas variáveis foram controladas. Da mesma forma que a realização de consulta pré-natal e o número de consultas também não influenciaram a incidência de DBP em RN com menos de 1500g (Tabela 12).

Tabela 12: Razão de taxas de incidências para DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo a idade materna, consultas de pré-natal e número de consultas.

VARIÁVEL	n	DBP	TI (%)	RTI bruta	I.C. 95%	RTI ajustada	I.C. 95%
Idade materna							
> 19 anos	103	20	19,4	ref.		ref.	
≤ 19 anos	21	13	61,9	3,2	1,9 – 5,3	1,7	0,7 – 3,7
Consulta pré-natal							
sim	119	31	26,1	ref.			
não	5	2	40,0	1,5	0,5 – 4,7		
Número de consultas							
> 3 consultas	82	19	23,2	ref.			
≤ 3 consultas	42	14	33,3	1,4	0,8 – 2,6		
n = número de RN TI = taxas de incidências RTI = razão de taxas de incidências I.C. = intervalo de confiança ref. = referência							

5.3. VARIÁVEIS EVOLUTIVAS NEONATAIS.

Constatou-se que a DBP esteve associada com o tempo de internação. Os RN com DBP necessitaram de um tempo médio de internação significativamente mais longo comparado com àqueles sem a doença ($p < 0,01$). Esta associação também se manteve quando através do modelo de regressão linear excluímos as variáveis confundidoras, PN e IG. Desta forma, não é o fato dos RN com DBP apresentarem IG e PN menores que aumentou o tempo de internação, mas sim pela presença da doença (Tabela 13).

Comparando o ganho de peso/dia entre os dois grupos, encontramos que o ganho de peso/dia foi significativamente menor no grupo de RN com DBP. O modelo de regressão também mostrou que a presença da DBP, manteve-se relevante na explicação do menor ganho de peso na medida que as variáveis de confundimento, PN e IG foram excluídas (Tabela 13).

Tabela 13: Dias de internação e ganho de peso/dia nos grupos com e sem DBP de RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a abril de 2002. Valores apresentados em média $\pm$ DP.

	COM DBP n = 33	SEM DBP n = 91	p ^π #
Dias de internação	78,8 $\pm$ 26,67	43,0 $\pm$ 14,49	< 0,01
Ganho de peso/dia	13,3 $\pm$ 6,12	18,5 $\pm$ 4,25	< 0,01

^π valor de p corresponde à aplicação do teste t-Student

[#] valor de p ajustado por peso e idade gestacional, via modelo de regressão linear

n = número de RN

Os RN com DBP necessitaram de um tempo médio de oxigenioterapia *significativamente* maior comparado aos RN sem a doença que utilizaram oxigenioterapia, o mesmo sendo observado para o tempo de uso de ventilação mecânica, em que 100% dos RN com DBP utilizaram ventilação mecânica e apresentaram um tempo médio mais longo comparado com os RN sem a doença e que receberam VM. O ajuste para PN e IG revelou que a variável DBP manteve grande força estatística, sendo ela, então, a responsável pela necessidade de suporte ventilatório e oxigenioterapia a longo prazo nestes RN (Tabela 14).

Tabela 14: Tempo de oxigenioterapia e tempo de ventilação mecânica nos grupos com e sem DBP de RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a abril de 2002. Valores apresentados em média $\pm$ DP

	COM DBP n = 33		SEM DBP n = 91		p ^π #
	n	tempo	n	tempo	
Tempo de O2	33	55,4 $\pm$ 23,18	52	5,5 $\pm$ 7,82	< 0,01
Tempo de VM	33	27,2 $\pm$ 21,26	27	3,7 $\pm$ 3,02	< 0,01

^π valor de p corresponde à aplicação do teste t-Student

[#] valor de p ajustado por peso e idade gestacional, via modelo de regressão linear

n = número de RN

Na avaliação da mortalidade, verificou-se que 7/33 (21,2%) RN evoluíram a óbito após os 28 dias de vida no grupo com DBP e nenhum no grupo sem DBP (Tabela 15) (Anexo 6).

Tabela 15: Mortalidade nos grupos com e sem DBP de RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a abril de 2002.

	COM DBP n = 33	SEM DBP n = 91	p ^π
Mortalidade	7	0	< 0,00005

^π valor de p corresponde à aplicação do teste exato de Fisher

n = número de RN



6. DISCUSSÃO

O desenho deste estudo foi de coorte, prospectivo com o propósito de descrever a incidência e identificar os fatores maternos, obstétricos e neonatais associados ao desenvolvimento de DBP, em RN com PN inferior a 1500g do CAISM-UNICAMP.

Para efeito da análise estatística deste trabalho, a atribuição da RTI 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.

Assim, quando necessário, a RTI ajustada foi realizada para se tentar eliminar a ação conjunta das variáveis potencialmente confundidoras, a fim de se determinar a ação independente de cada variável na incidência de DBP.

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 26,6% (33/124), utilizando-se o critério de BANCALARI *et al.* (1979) aplicado aos RN de nosso serviço.

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, observando-se elevada incidência de RN com PN < 1500g, 4,3% (213/4897), no período desse estudo e, em particular os menores que 1000g. Foi encontrado nos RN que evoluíram para o óbito, antes dos 28 dias de vida, um predomínio de RN < 1000g, com peso médio de 833g, 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.

A incidência da DBP varia amplamente, segundo diferentes autores, estando esta variabilidade ligada à caracterização dos critérios diagnósticos utilizados e dos avanços tecnológicos observados recentemente nas UTIN.

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).

Segundo VERY (2002), a incidência de DBP em RNMBP, no período de 1997-1998 utilizando o critério de O₂ aos 28 dias de vida foi de 23%. No mesmo estudo ao se analisar a incidência de DBP por faixa de peso, constatou-se que 62% dos RN apresentavam PN inferior a 1000g.

Nesta população, 71% (22/31) dos RN com DBP eram menores que 1000g. Neste sentido, a incidência de DBP encontrada no CAISM foi comparável à da literatura para RN com PN < 1500g tanto no que se refere à incidência global quanto a se concentrarem os casos de DBP nos RN < 1000g.

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; GONZALEZ, SOSENKO, CHANDAR, 1996; ROMAGNOLI *et al.*, 1998; YOUNG *et al.*, 1999; KORHONEN *et al.*, 1999; EGRETEAU *et al.*, 2001).

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 a incidência 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 incidência 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 Inglaterra 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 (FENTON *et al.*, 1996).

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 independentes fortemente associados à incidência de DBP (Tabela 4).

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

Em relação ao sexo, enquanto algumas publicações (O'BRODOVICH & MELLINS, 1985; PALTA *et al.*, 1991; FARSTAD & BRATLID, 1994) mostraram o sexo masculino como um fator de influência para o desenvolvimento de DBP, provavelmente ligado ao amadurecimento pulmonar mais tardio e maior associação da DMH com o sexo masculino (BEPPU, 1998). Outras mais recentes, não encontraram diferenças significativas (FENTON *et al.*, 1996; MANKTELOW *et al.*, 2001; VERY, 2002).

Os resultados de EGRETEAU *et al.* (2001) englobando 8 UTIN de nível terciário que envolveram 802 RN que nasceram antes das 31 semanas, indicaram que o sexo masculino não foi um fator associado à incidência de DBP. Este estudo é significativo do ponto de vista estatístico ao se considerar o tamanho da população estudada.

No presente estudo, observou-se que a RTI de DBP apresentou valor discretamente maior para os RN do sexo masculino. No entanto, não houve diferença significativa em relação ao sexo na incidência de DBP de forma semelhante como relatado anteriormente (Tabela 5).

Ainda para melhor caracterização da população, foi avaliada a condição de nutrição intra-útero, tendo em vista que uma possível aceleração na maturação pulmonar nos RN PIG poderia protegê-los da DBP (KORHONEN *et al.*, 1999). KAYATA, GREER, BOYLES (1989) publicaram que entre RN com PN < 1500g, a incidência de DBP foi significativamente menor para os RN PIG, da mesma maneira que estes RN apresentaram menor incidência de DMH, o tratamento com surfactante exógeno foi menos freqüente e a necessidade de suporte ventilatório e oxigenioterapia foram menores entre estes RN.

Neste estudo, não se encontrou uma incidência significativamente menor da doença para os RN PIG (Tabela 6). É preciso, porém, considerar que o tamanho amostral do presente estudo foi calculado em função da incidência da DBP e da variável PN, que é um dos principais fatores associados à doença. Diante disto, o poder da amostra foi insuficiente para evidenciar um possível efeito protetor. Assim, esse aspecto merece ser melhor estudado, mediante uma investigação com casuística adequada, especialmente desenhada para avaliar essa questão ou utilização de metanálise no futuro.

Os dados referentes às condições de nascimento não se apresentaram significativamente associados à DBP, ainda que o Apgar de quinto minuto, na primeira análise, apresentasse uma RTI bruta de DBP significativamente maior para os RN com Apgar de quinto minuto inferior a 7. Embora sejam variáveis freqüentemente analisadas em diversos trabalhos de fatores de risco, estas não têm sido apontadas como relevantes na associação com a doença (KRAYBILL *et al.*, 1989; FARSTAD & BRATLID, 1994; PARKER, LINDSTROM, COTTON, 1996; FENTON *et al.*, 1996; TODD, JANA, JOHN, 1997; KORHONEN *et al.*, 1999). Por outro lado, apesar de dois estudos (HAKULINEN *et al.*, 1988; PALTA *et al.*, 1991) sugerirem o índice de Apgar de 1º e 5º minutos inferiores a 7 como fator de risco para DBP, estes estudos apresentavam 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 estes 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.

Deve-se ainda ressaltar que o índice de Apgar no RNPT pode estar mais baixo em função do desenvolvimento neurológico do RN (APGAR, 1953). Esse fato poderia explicar o resultado desta pesquisa com relação a não diferença significativa entre o índice de Apgar na incidência de DBP, quando se retira o efeito das variáveis de confundimento, PN e IG (Tabela 7).

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 *et al.*, 1979).

Embora, encontrou-se uma TI de DBP elevada para a DMH comparada aos outros distúrbios respiratórios primários, a ausência da associação direta entre a DMH nesses resultados chama atenção (Tabela 8). Assim, algumas considerações devem ser tecidas. Uma delas e, talvez a mais importante, é o fato da DMH ser de longe o problema clínico mais comumente encontrado entre os RN prematuros, que são os que correm alto risco para desenvolver a DBP.

Assim, provavelmente a DBP esteve associada a outros fatores etiológicos da DMH, visto que quando a RTI foi ajustada para o PN e a IG, o efeito da DMH na incidência de DBP não permaneceu expressivo. Entendendo que essas duas variáveis constituem-se em aproximação para expressar o nível de prematuridade, estes resultados permitem inferir que estas associações eliminaram seu efeito independente na gênese da DBP, permanecendo então, o PN e a IG como os maiores determinantes de DBP em RN que desenvolvem DMH, fato não verificado na maioria dos trabalhos encontrados na literatura até o presente momento.

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

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 AMORIM (1998) 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 displasia broncopulmonar também ter sido menor no grupo tratado, esta diferença não foi estatisticamente significativa (OR 0,20; IC 95% 0,02-1,68). A autora questiona 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.

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 destes RN somente 51% receberam corticóide pré-natal.

Observado, nesse estudo, que as mães que não receberam corticóide pré-natal foram àquelas em que o parto se deu principalmente por via vaginal e deram entrada em fase adiantada de trabalho de parto, tendo RN de peso e idade gestacional menores. Assim, os RN filhos de mães que não receberam corticóide deste estudo eram menos maduros do

ponto de vista gestacional e de menor peso ao nascimento do que os RN cujas mães receberam o tratamento. Esta imaturidade poderia ter predisposto estes RN ao desenvolvimento subsequente de DBP.

Desta forma, acredita-se que, embora ainda sem uma completa confirmação científica, 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. Também, devem ser estimulados trabalhos para testar a real eficácia e efetividade dos corticóides sobre a proteção da DBP incluindo grupos limites de IG em pré-natal controlado.

Em relação à DHEG, a literatura apresenta resultados conflitantes. Nas formas 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).

Um estudo retrospectivo realizado por WOLF, VINTZILEOS, ROSENKRANTZ (1993) em RNMBP com IG entre 24-36 semanas mostrou uma menor necessidade de VM e uma menor incidência de DBP naqueles RN filhos de mães com pré-eclâmpsia moderada comparado aos RN filhos de mães com trabalho de parto prematuro ou hemorragia antes do parto.

Resultados semelhantes também foram verificados por KIM, VOHR, OH (1996) que encontraram uma incidência significativa maior de RN PIG ($p < 0,01$), menor necessidade de surfactante exógeno (11% contra 81%, $p < 0,01$), menor incidência de DMH (44% contra 88%, $p < 0,03$), menor necessidade de suporte ventilatório e oxigenioterapia ($p < 0,01$ e $p < 0,03$, respectivamente) e por conseguinte menor incidência de DBP (11% contra 58%, $p < 0,04$) nos RN filhos de mães com pré-eclâmpsia moderada comparado aos RN filhos de mães do grupo com pré-eclâmpsia grave.

Por outro lado, outros estudos têm associado a DHEG com uma maior incidência de DBP. Todavia, estes resultados menos satisfatórios, estão principalmente relacionados ao tempo de aparecimento da doença hipertensiva e a sua gravidade: quanto mais precoce o início da doença e mais grave, maior o número de nascimentos prematuros, bem como de 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 (TUBMAN *et al.*, 1991; BANIAS, DEVOE, NOLAN, 1992; SCHIFF *et al.*, 1993; CARVALHO, FAUNDES, SANTOS, 1997; WITHAGEN, VISSER, WALLENBURG, 2001; EGRETEAU *et al.*, 2001).

Verificou-se 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, o efeito protetor apesar de permanecer não foi significativo do ponto de vista estatístico (Tabela 10).

Em uma análise mais detalhada, encontrou-se um achado adicional nesse estudo, dentre os casos de DHEG todos os RN que desenvolveram DBP eram filhos de mães que apresentaram pré-eclâmpsia (Anexo 5), e devido ao comprometimento das condições maternas ou fetais ocorreu interrupção da gravidez, aumentando prematuridade com conseqüente aumento do risco para DBP.

A maioria dos trabalhos que avaliam a associação do tipo de parto com a DBP não tem encontrado significância estatística para este fator, apesar do parto cesárea ser mais evidenciado no grupo sem DBP (KRAYBILL *et al.*, 1989; FENTON *et al.*, 1996; KORHONEN *et al.*, 1999, MANKTELOW *et al.*, 2001).

É consenso na literatura que a via de parto estará na dependência, primordialmente, das condições clínicas maternas bem como da maturidade e vitalidade fetal (PARPINELLI, 1993). Complicações maternas, como os casos de DHEG, contribuem significativamente para aumento da frequência de parto cesárea (BANIAS, DEVOE, NOLAN, 1992).

Neste estudo, também foi encontrada uma menor incidência de DBP para os RN que nasceram de parto cesárea. O fato do parto cesárea exercer um maior efeito protetor pode ser explicado pela escolha deste tipo de parto mediante às complicações maternas ou fetais, que podem estar correlacionadas a um controle mais rigoroso desta gestação. Desta forma, sabidamente estas mães foram melhor monitorizadas e controladas, sendo possível a utilização de corticóide pré-natal e ou outras medidas a fim de postergar a gestação. Assim, ao nascer, os RN apresentaram IG e PN maiores, que tiveram efeito protetor. Portanto, quando a análise foi feita controlando estas variáveis, o tipo de parto não influenciou à incidência de DBP (Tabela 11).

Não foram encontradas informações na literatura, acerca da relação da incidência de DBP e algumas variáveis maternas apreciadas neste estudo. Assim, a idade materna, as consultas de pré-natal e o número de consultas, não foram, anteriormente, motivo de análise em investigações sobre fatores associados ou de risco para DBP. No entanto, elas poderiam influenciar de alguma forma, o aparecimento da doença na medida em que as mães adolescentes, bem como uma assistência pré-natal inadequada favorecesse maior incidência de prematuros.

Os resultados da minuciosa metanálise conduzida por SCHOOLL, HEDIGER, BELSKY (1994) sugere que parto prematuro está freqüentemente associado com idade materna mais jovem tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento e o parto prematuro é um potente fator de risco intimamente associado com aumento do risco de RNMBP. Da mesma forma que metade dos estudos analisados nesta metanálise mostraram aumento do risco de pré-eclâmpsia para mulheres com idade inferior a 20 anos quando comparadas com mulheres mais maduras. Cabe lembrar que a prematuridade representa, ainda em nossos dias, uma das complicações mais freqüentes da pré-eclâmpsia, decorrente quer de um trabalho de parto espontâneo, devido à contratilidade uterina aumentada, quer, comumente, da conduta obstétrica de interrupção da gravidez, quando o quadro clínico se agrava e há comprometimento das condições maternas ou fetais (CUNNINGHAM *et al.*, 1997).

Ainda assim, segundo informações analisadas por GAMA *et al.* (2001), o tipo de parto interage com a idade materna. Esses mesmos autores verificaram que o grupo de adolescentes (15-19 anos) apresentou uma incidência menor (28,9%) de parto cesárea quando comparado com mulheres mais maduras (20-24 anos) que foram mais submetidas à cesariana (41,4%) ($p < 0,0001$).

Neste sentido, expressivo percentual de partos prematuros e o baixo peso ao nascer está relacionado à idade materna mais jovem em que não raras vezes é provocado pelas complicações maternas.

No contexto do presente trabalho, a RTI de DBP inicialmente foi significativamente maior para mães menores de 19 anos. No entanto, o efeito da idade materna não se manteve expressivo, quando controlado as variáveis de confundimento (Tabela 12). Os resultados deste estudo sugerem que outros fatores como baixo PN, prematuridade, presença de complicações maternas e o tipo de parto estão provavelmente contribuindo para uma maior incidência de DBP nos filhos de mães adolescentes.

É bastante conhecida a importância do pré-natal como um fator de proteção para mãe e o RN. Estudos têm mostrado a associação entre um cuidado pré-natal adequado e um melhor resultado na gestação e no parto, com menores índices de prematuros e baixo peso ao nascer o que poderia favorecer uma menor incidência de DBP (SCHOLL, HEDIGER, BELSKY, 1994; GAMA *et al.*, 2001).

Essas considerações sobre os fatores maternos e obstétricos têm como objetivo comum a prevenção da prematuridade que deve ser o determinante final e controlador da DBP. Intervenção neste fator somente poderá ser alcançada com a busca ativa das gestantes de risco materno em que se baseiam as consultas de pré-natal, com a expectativa de poder interferir positivamente no resultado da gestação.

Nesse sentido, algumas experiências realizadas em países desenvolvidos têm demonstrado uma grande eficácia no controle da prematuridade. Na França, a prevenção do parto prematuro conseguiu a redução da taxa de prematuridade em 31% num período de 12 anos e que para RN com PN < 1500g a redução chegou a 67%. O programa consistia na

detecção do risco baseado em uma escala, conscientização da paciente sobre o risco do parto prematuro e aconselhamento da gestante para redução da atividade física (PAPIERNIK *et al.*, 1985).

Verificou-se, no entanto, através destes resultados, que fazer ou não pré-natal não alterou a incidência de DBP (Tabela 12). De qualquer maneira, acreditou-se que um pré-natal adequado, em número de consultas e qualidade, pode modificar os resultados neonatais e conseqüentemente da DBP como expressão da prematuridade.

Em síntese, observou-se, através da RTI de DBP ajustada que, o PN e a IG, foram as variáveis intimamente associadas ao desenvolvimento de DBP. Com este dado pode-se dizer que se conseguiu identificar os fatores independentes para a DBP.

A maior morbidade do RN se associa a um evidente aumento nos cuidados neonatais que, indiretamente, pode ser medido por maior tempo de internação (PARPINELLI, 1993). Assim, é possível que o tempo de internação esteja aumentado em RN com DBP.

Ao observar-se a existência de uma associação entre valores médios do tempo de internação com a presença de DBP, corroborou-se com resultados semelhantes observados por CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO (2001c) e vários outros autores (BANCALARI & TILO, 1986; HAKULINEN *et al.*, 1988; WRIGHT, 1999) que também descreveram um tempo de internação significativamente mais longo em RN com DBP. Racionalmente, poderia se esperar que IG menores, bem como o baixo peso ao nascer seriam fatores que levariam a maior tempo de internação do RN (PARPINELLI, 1993; WITHAGEN, VISSER, WALLENBURG, 2001). Todavia ficou claro, ao se excluir a IG e o PN, que a DBP assumiu grande força estatística, tornando-se a responsável em aumentar significativamente o tempo de internação destes RN (Tabela 13).

Pode-se neste estudo confirmar o que já foi relatado anteriormente por numerosos autores de que RN com DBP apresentam significativamente menor ganho de peso comparado aqueles sem a doença (MARKESTAD & FITZHARDINGE, 1981; YU *et al.*, 1983; TOCE *et al.*, 1984; CHYE & GRAY, 1995; KUSCHEL & HARDING 1999).

Além disso, os valores da média do ganho de peso/dia apresentados aqui também foram semelhantes aos encontrados na literatura. BOEHM *et al.* (1996) encontraram uma média do ganho de peso/dia no grupo com DBP de $13,5 \pm 4,0$ g/Kg/dia e no grupo sem DBP de $16,2 \pm 3,7$ g/Kg/dia, comparável aos nossos resultados, cuja média foi $13,3 \pm 6,1$ g/Kg/dia e $18,5 \pm 4,2$ g/Kg/dia no grupo com e sem DBP respectivamente (Tabela 13).

Embora não especificamente investigada neste estudo, uma explicação para a associação entre o ganho de peso e DBP é que estes RN em função dos efeitos dos diuréticos, do refluxo gastro-esofágico, aumento do gasto energético secundariamente às anormalidades pulmonares e os protocolos de restrição hídrica dificultando o estabelecimento de nutrição adequada é de se esperar que a DBP produza um ganho de peso pobre nos RN acometidos por ela (NORTHWAY, 1990).

Segundo ÁVILA-ROSA *et al.* (1988), o PN é considerado um indicador importante de crescimento e o baixo peso ao nascer é o fator individual mais importante que determina as probabilidades do RN sobreviver e ter um crescimento e desenvolvimento saudáveis.

Desta forma, como a média do PN e da IG encontrada foi menor no grupo com DBP que em tese, também poderia justificar um menor ganho de peso nestes RN, a análise de regressão linear mostrou que, mesmo quando controladas estas variáveis, a presença da DBP apresentou papel relevante para explicar o menor ganho de peso nestes RN, evidenciado na presente investigação (Tabela 13).

Um outro resultado do nosso estudo é que os RN com DBP necessitaram de VM e oxigenioterapia por um período de tempo significativamente maior do que os RN sem DBP (Tabela 14).

A literatura tem dado suporte para este achado. KORHONEN *et al.* (1999) mostraram que a média dos tempos de VM e oxigenioterapia foram mais longos entre os RN com DBP que àqueles sem a doença (30 ± 22 contra 6 ± 10 dias, $p < 0,0001$) e (41 ± 25 contra 3 ± 7 dias, $p < 0,0001$), respectivamente. Resultados semelhantes também têm sido reportados por outros autores (BANCALARI & TILO, 1986; WRIGHT, 1999; SU *et al.*, 2000; CUNHA, MEZZACAPPA, RIBEIRO, 2001c).

Segundo informações analisadas por HAKULINEN *et al.* (1988) entre os RN com DBP, 56,25% (9/16) necessitaram de oxigenioterapia domiciliar. Estes dados permitem inferir que a DBP é uma doença responsável por parcela significativa de morbidade no período neonatal com importante repercussão a longo prazo no desenvolvimento pulmonar destes RN. A persistência das anormalidades na mecânica pulmonar, causando inadequada troca gasosa, levando à hipoxemia, poderiam explicar o prolongamento das necessidades de O₂ e suporte ventilatório nos RN com DBP (NORTHWAY, 1990).

A mortalidade, neste grupo de RN com DBP foi de 21,2 %. Estes resultados são similares aos publicados por HAKULINEN *et al.* (1988) que encontraram 22,8% entre os RNMBP com DBP e aos de BRADLID & FARSTAD (1994) que reportaram 17,4% e superiores aos de KORNHAUSER *et al.* (1994) que encontraram 11%. Porém, neste último estudo os RN apresentaram idades gestacionais maiores, fato que diminui muito a mortalidade neonatal.

Na presente casuística, todos os óbitos ocorreram no grupo de RN com DBP (Tabela 15). Este resultado vem corroborar a hipótese de maior mortalidade para os RN com DBP e, isso, talvez possa ser explicado pelo fato de serem mais imaturos do ponto de vista gestacional, apresentarem menor PN e também pela DBP, já que esta predispõe a numerosas complicações.

Diante disso, o objetivo desta pesquisa foi alcançado na medida em que se conseguiu demonstrar a DBP como fator independente associado a menor ganho de peso/dia, a maiores tempos de VM, oxigenioterapia, internação e maior mortalidade.

Como conclusão deste estudo, pode-se inferir que o caminho mais efetivo para reduzir a incidência de DBP é reduzir a incidência de prematuridade.

Trabalhos prospectivos, envolvendo fatores de risco devem ser estimulados porque podem trazer subsídios para melhoria da saúde de populações específicas. No entanto, estes estudos deverão preocupar-se em avaliar sempre as variáveis de confundimento para testar a contribuição independente desses fatores de risco.

Acredita-se que este trabalho cria outras oportunidades para estudos futuros.



7. CONCLUSÕES

Os métodos e a casuística utilizados neste trabalho permitiram as seguintes conclusões:

8.1. A INCIDÊNCIA DE DBP EM RN COM PN < 1500G DO CAISM-UNICAMP NO PERÍODO ENTRE SETEMBRO DE 2000 A ABRIL DE 2002 FOI DE 26,6%.

8.2. AS VARIÁVEIS MATERNAS ESTUDADAS NESTE ESTUDO NÃO ESTIVERAM SIGNIFICATIVAMENTE ASSOCIADAS À DBP.

8.3. AS VARIÁVEIS NEONATAIS FORTEMENTE ASSOCIADAS À INCIDÊNCIA DE DBP FORAM O PN < 1000G E A IG < 30 SEM.

8.4. NÃO HOVE DIFERENÇA SIGNIFICATIVA ENTRE OS DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS NA INCIDÊNCIA DE DBP.

8.5. A DBP ESTEVE ASSOCIADA AOS TEMPOS SIGNIFICATIVAMENTE MAIS LONGOS DE VM, OXIGENIOTERAPIA E INTERNAÇÃO, AO MENOR GANHO DE PESO/DIA E A MAIOR MORTALIDADE.



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.
- ABMAN, S.H. & GROOTHUIS, J.R. - Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. **Ped Clin North Am**, **41**:277-315, 1994.
- ABMAN, S.H.; BURCHELL, M.F.; SCHAFFER, M.S. - Late sudden unexpected deaths in hospitalized infants with bronchopulmonary dysplasia. **Am J Dis Child**, **143**:815-819, 1989.
- 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)
- 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).
- APGAR, V. - A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr Res Anesth Analg**, **32**:200-207, 1953.
- ASKANAZZI, J.; WEISSMAN, C.; ROSENBAUM, S.H. - Nutrition and the respiratory system. **Crit Care Med**, **10**:163, 1982.
- 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, 1987.

ÀVILA-ROSA, H.; CASANUEVA, E.; BARRERA, A.; CRUZ, I.; ROJO, M.C. – Algunos determinantes biológicos y sociales del peso al nacer. **Salud Publica Mex.**, **30**: 47-53, 1988.

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. - 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.

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 Invest 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.

BANIAS, B.B.; DEVOE, L.D.; NOLAN, T.E. – Severe preeclampsia in preterm pregnancy between 26 and 32 weeks gestation. **Am J Perinatol**, **9**: 357-360, 1992.

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.

BELL, E.F.; WARTBURTON, D.; STONESTREET, B.; OH, W. - Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. **N Engl J Med**, **302**:598-604, 1980.

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.

BERNSTEIN, D.; BELL, J.G.; KWONG, L.; CASTRILLO, R.O. – Alterations in post-natal intestinal function during chronic hypoxemia. **Pediatric Res**, **31**:234, 1992.

BHUTANI, V.K. & ABBASI, S. – Long-term pulmonary consequences in survivors with bronchopulmonary dysplasia. **Clin Perinatol**, **19**:649-667, 1992.

BOEHM, G.; BIERBACH, U.; MORO, G.; MINOLI, I. – Limited fat digestion in infants with bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, **2**:161-166, 1996.

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.

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**(suppl1): 11-17, 1999

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

CHYE, J.K. & GRAY, P.H.; - Rehospitalization and growth of infants with bronchopulmonary dysplasia: a matched control study. **J Paediatric Child Health**, **31**:105, 1995. (Abstract, 2)

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

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.

COATES, A.L.; VALLINIS, P.; MULLAHOO, 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.

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.; MEZZACAPPA, F.F.; RIBEIRO, J.D. – Displasia broncopulmonar, necessidades de oxigênio e ventilação e efeitos no tempo de internação, ganho de peso. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PERINATOLOGIA, 7, Florianópolis, 2001c. **Anais**. p.175.

CUNNINGHAM, F.G.; MAC DONALD, P.C.; GANT, N.F.; LEVENO, K.J.; GILSTRAP, L.C.; HANKINS, G.D.V.; CLARK, S.L. – Hypertensive disorders in pregnancy. In: **Williams Obstetrics**, 20th ed. Norwalk, Appleton e Lange, 1997. p.693-744.

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.

DAVIDSON, S.; SCHRAYER, A.; WIELUNSKY, E.; KRIKLER, R.; LILOS, P.; REISNER, S.H. – Energy intake, growth and development in ventilated very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. **Am J Dis Child**, 144:553, 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 GAMARRA, E. - Energy expenditure in premature newborns with bronchopulmonary dysplasia. **Biol Neonate**, **61**:337-344, 1992.

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.

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

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.

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.

DRAPPER, N.R. & SMITHY, H. – Applied regression analysis. New York, Wiley, 1998. 706p.

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.

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.

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

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

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

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.

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.

GAMA, S.G.N.; SZWARCOWALD, C.L.; LEAL, M.C.; FILHA, M.M.T. – Gravidez na adolescência como fator de risco para baixo peso ao nascer no município do Rio de Janeiro, 1996 a 1998. **Rev Saúde Pública**, **35**:74-80, 2001.

GERLAND J.S.; BUCK, R.K.; ALLRED, E.N.; LENITON, A. Hipocarbica 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.

GIBSON, R.L.; JACKSON, J.C.; TWIGGS, G.A. - Bronchopulmonary dysplasia: survival after prolonged mechanical ventilation. **Am J Dis Child**, **142**:721, 1988.

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 weighing 1000 grams or less. **J Pediatr**, **67**:167-171, 1996.

GRAY, P.H. & ROGERS, Y. – Are infants with bronchopulmonary dysplasia at risk for Sudden Infant Death Syndrome?. **Pediatrics**, **93**:774-777, 1994.

GRONECK, P.; GOTZE-SPEER, B.; OPPERMAN, 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.

GROOTHUIS, J.R.; ROSENBERG, A.A.; ZERLE, G.O. – Home oxygen promotes weight gain in infants with bronchopulmonary dysplasia. **Pediatric Res**, **20**:227, 1986.

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.

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.

HARTMANN, J.F.; BEAUFILS, C.; VERVEL, C. – Prognostic factors in severe bronchopulmonary dysplasia: a retrospective study of 65 premature infants with bronchopulmonary dysplasia. **Ann Fr Pediatr**, **44**:423, 1987.

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.

HAZINSKI, T.A. – Bronchopulmonary dysplasia. In: CHERNICK, V. & BOAT, T.F., ed. – **Disorders of the respiratory tract in children**. 6.ed. Philadelphia, Saunders, 1997. p. 364-385.

- HEINONEN, K.; MATILAINEN, H.; KOSKI, K.; LAUNIALA, K. – Intrauterine growth retardation (IUGR) in preterm infants. **J Perinatol Med**, **13**:171, 1985.
- HENTSCHEL, J.; FRIEDEL, C.; MAIER, R. F.; BASSIR, C.; OBLADEN, M. – Predicting chronic lung disease in very low birth weight infants: comparison of 3 scores. **J Perinatol Med**, **26**:378-383, 1998.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

KIM, C.R.; VOHR, B.R.; OH, W. – Effects of maternal hypertension in very low birth weight infants. **Arch Pediatr Adolesc Med**, **150**:686-691, 1996.

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.
- KURZNER, S.I.; GARG, M.; BAUTISTA, D.B.; SARGENT, C.; BOWMAN, C.M.; KEENS, T.G. - Growth failure in bronchopulmonary dysplasia elevated metabolic rates and pulmonary mechanics. **J Pediatric**, **112**:73, 1988.
- KUSCHEL, C.A.& HARDING, J.E. - Delay of catch-up growth in very low birth weight infants. **N Z Med J**, **112**:94, 1999. (Abstract, 1084)
- 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 Fr Pediatr**, **11**:1004-1010, 1994. (Abstract)
- LEONE, C.R. - Displasia Broncopulmonar. In: KOPELMAN, B.; MIYOSHI, M.; GUINSBURG, R. - **Distúrbios respiratórios no período neonatal**. São Paulo. Atheneu, 1998.
- 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.
- MARGOTTO, P.R. - Doença pulmonar crônica. In: MARGOTTO, P.R. - **Boletim informativo pediátrico** - Brasília, 1999. p. 216-222.

- MARKESTAD, T & FITZHARDINGE, P.M. - Growth and development in children recovering from bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatric**, **98**:597 – 602, 1981.
- 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).
- 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.
- NORTHWAY, W.H.JR. – Bronchopulmonary dysplasia: then and now. **Arch Dis Child**, **65**:1076-1081, 1990.
- 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.

- PAPIERNIK, E.; BOUYER, J.; DREYFUS, J.; COLLIN, D.; WINISDORFFER, G.; GUEGEN, S.; LECOMTE, M.; LAZAR, P. – Prevention of preterm births: a perinatal study in Haguenau, France. **Pediatrics**, 76:154-158, 1985. (Abstract)
- 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)
- PARPINELLI, M. A. – **Influência da época do diagnóstico e duração da hipertensão arterial na gravidez sobre os resultados maternos e perinatais**. Campinas, 1993. (Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP).
- 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.; CHATRAKAW, 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**, 76:349-356, 2000.
- PROCIANOY, R.S. - Displasia Broncopulmonar. – **J Pediatr**, 74(suppl.1):S95-S98, 1998.
- 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. **Int Care Med**, 25:1040-1043, 1999.
- 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. **Int 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** **77**:455-460, 2001.

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

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.

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.

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.

SVENNINGSSEN, 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)

SU, B.H.; HU, P.H.; PENG, C.T.; TSAI, C.H. – Chronic lung disease in extremely low birth weight infants: a two-year retrospective analysis. **Acta Paediatr Taiwan**, **41**:75-79, 2000.

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.

TOCE, S.S.; FARELL, P.M. LEAVITT, L.A.; SAMUELS, D.P.; EDWARDS, D.K. - Clinical and roentgenographic scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia. **Am J Dis Child**, **138**:581, 1984.

TODD, D. A.; JANA, A.; JOHN, E. – Chronic oxygen dependency in infants born at 24-32 weeks gestation: the role of antenatal and neonatal factors. **J Paediatr 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.

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. – Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics**, **86**:331-336, 1990.

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.

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.

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

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, Nº 3, do original **Clinics in Perinatology**, W. B. Saunders Company, 1994.

WHITE, E.; SHY, K.K.; BENEDETTI, T.J. – Chronic fetal stress and the risk of infant respiratory distress syndrome. **Obstet Gynecol**, **67**:57-62, 1986.

- 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)
- WOLF, E.J.; VINTZILEOS, A.M. ROSENKRANTZ, T.S. – Do survival and morbidity of very-low-birth-weight infants vary according to the primary pregnancy complication that results in preterm delivery? **Am J Obstet Gyneco**, **169**:1233-1239, 1993.
- 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.



9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÃO

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



10. ANEXOS

Cálculo do tamanho amostral

Segundo HAEK *et al.* (1991), a frequência de portadores de DBP varia conforme o peso do RN (Tabela 16). A partir destas informações, procurou-se uma estimativa do peso médio de RN com essa doença, bem como o desvio-padrão amostral.

Tabela 16: Distribuição da frequência de RN com DBP de acordo com PN segundo HAEK *et al.*, 1991.

Peso	Ponto médio	Frequência	Valor considerado
501 a 750 g	625,5	68 a 79 %	68 %
751 a 1.000 g	875,5	29 a 42 %	29 %
1.001 a 1.500 g	1.250,5	4 a 13 %	3 %
Total			100 %

Os cálculos realizados foram delineados conforme descrito a seguir:

$$\text{Peso médio para RN com DBP} = \frac{625,5(68) + 875,5(29) + 1.250,5(3)}{100} = 716,7\text{g}$$

$$\bar{X} = 716,7 \text{ g}$$

$$d.p = \sqrt{\frac{\{[625,5(68)]^2 + [875,5(29)]^2 + [1.250,5(3)]^2\} - 100(716,7)^2}{100 - 1}} = 147,43\text{g}$$

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

Com estas estimativas, deseja-se um tamanho de amostra capaz de detectar uma diferença d entre os dois grupos (Tabela 17).

O tamanho amostral para cada grupo será dado por: $n = \frac{2(dp)^2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{d^2}$, onde z_p

são valores tabelados de uma distribuição normal padrão. **Fixando $\alpha = 5\%$**

Tabela 17: Tamanhos amostrais determinados para diferentes escolhas da probabilidade de erro tipo I (β) e da diferença (d) entre os grupos.

		β				
d (g)	$\bar{X}_2$ (g)	0,01	0,05	0,10	0,15	0,20
50,0	766,0	320	226	183	157	137
60,0	776,7	222	157	127	109	95
75,0	791,7	145	101	82	70	61
80,0	796,7	125	89	72	61	54

Fixando d em 80,0 g, o tamanho amostral seria de 54 casos em cada grupo, se considerar 2 grupos de igual tamanho. Entretanto, se a prevalência de DB,P aos 28 dias de vida é em média de 30,7 % nos RN < 1500g (KORHONEN *et al.*, 1999), ou seja, nascem RN com essa doença na razão **1: 3,3**. Assim, o tamanho amostral corrigido é de:

$n_1 = 54 \times (1 + (1/3.3)) / 2 = 35$ casos esperados de RNMBP com DBP e outros 67 sem DBP, em um total de 103 casos.

Protocolo para coleta dos dados

RN de _____ HC _____

Dados maternos:

Gesta _____ Para _____ Cesárea _____ Aborto _____

Pré-Natal: ☐ Sim nº de consultas = _____ ☐ Não

Idade Gestacional: Amenorréia _____ Ecografia _____

Hipertensão arterial materna: ☐ Sim ☐ NãoDHEG: ☐ Pré-clâmpsia ☐ Eclâmpsia

Outra doença materna: _____

Trabalho de parto prematuro: ☐ Sim (idade gestacional _____ sem) ☐ NãoCorticóide pré-natal: ☐ Sim ☐ Não ☐ Ign Tocolítico: ☐ Sim ☐ Não ☐ IgnTipo 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: 1º minuto _____ 5º minuto _____

Adequação do peso p/ I.G: ☐ AIG ☐ PIGDistúrbio respiratório neonatal: ☐ Sim Qual: _____ ☐ NãoSurfactante exógeno: ☐ Sim ☐ Não Antibioticoterapia: ☐ Sim ☐ NãoOxigenioterapia: ☐ 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 ☐ Suspeito

Tratamento do PCA: ☐ Clínico ☐ Cirúrgico ☐ Não

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

7º 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 _____

Parecer do comitê de ética e pesquisa



DE		CÓDIGO	PARA	CÓDIGO
ASTEC/COMISSÃO DE PESQUISA			GICELLE DE SOUZA CUNHA	
Nº. DO EXPEDIENTE / PROCESSO	INTERESSADO	PROVIDÊNCIA SOLICITADA		
	REF. CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE PESQUISA DO DTG DO PROJETO "ANÁLISE DE FATORES DE RISCO PARA DISPLASIA BRONCOPULMONAR"			
NOME DO EMISSOR (LEGÍVEL)	RECEPTOR DATA	NOME LEGÍVEL		
MARTSA				



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

Caixa Postal 61.111
13083-970 Campinas-S.P.
☎ 0 19 7888936
fax 0 19 7888925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP. 17/11/00

PARECER PROJETO: Nº 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/GAISM/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 1500g, de uma maternidade terciária (GAISM-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

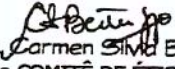
O protocolo é bem estruturado, com bibliografia adequada e pertinente. Trata-se de um estudo de caráter epidemiológico, prospectivo, sem riscos diretos para os sujeitos da pesquisa. Não haverá benefícios diretos para os pacientes envolvidos no estudo, porém o mesmo é de grande relevância podendo trazer 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 2000


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

Declaração de consentimento pós-informação.

**“INFLUÊNCIA DE FATORES MATERNOS E NEONATAIS NA INCIDÊNCIA DE
DISPLASIA BRONCOPULMONAR E OS SEUS EFEITOS NA EVOLUÇÃO DE
RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO NA MATERNIDADE DO
CENTRO DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DA MULHER”.**

Responsável pela pesquisa: Gicelle de Sousa Cunha

Paciente: _____

A displasia broncopulmonar é a doença pulmonar crônica mais frequente 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) 3233-00-91

Idade gestacional e peso ao nascimento dos RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a abril de 2002 que evoluíram a óbito de acordo com a média $\pm$ DP, valores mínimos e máximo.

	n	Média $\pm$ DP	Mínimo	Máximo
Idade gestacional (sem.)	29	27,9 $\pm$ 2,38	21,6	32,9
Peso nascimento (g)	29	833,8 $\pm$ 253,34	430,0	1370,0

n = número de RN

sem = semanas

g = gramas

Taxas de incidências de DBP em RN com PN < 1500g do CAISM-UNICAMP entre o período de setembro de 2000 a abril de 2002 segundo, pré-eclâmpsia.

VARIÁVEL	n	DBP	TI (%)
Pré-eclâmpsia			
sim	36	8	22,0
não	19	0	0

n = número de RN

TI = taxas de incidências

Análise feita para verificar se a morte de RN está relacionada à DBP, ou se as mortes ocorrem de forma independente da doença.

Para fazer essa análise formulou-se a seguinte hipótese (hipótese nula H_0):

H_0 : A DBP foi igualmente contraída por RN que morreram (M) e por RN que não morreram (NM).

Essa hipótese é testada contra a hipótese alternativa H_1 :

H_1 : A DBP é mais freqüente nos RN que morreram, ou seja, a presença da doença não ocorre de forma aleatória entre os RN considerados.

Para testar a hipótese nula H_0 , consideramos a amostra de 124 RN com PN < 1500g, onde distribuição dos RN com e sem DBP ocorre segundo Quadro 1:

Quadro 1: Distribuição de freqüência em números absolutos dos RN com e sem DBP do CAISM-UNICAMP no período de setembro de 2000 a abril de 2002, segundo a mortalidade.

	Morte	Não Morte	Número total de RN
Com DBP	7	26	33
Sem DBP	0	91	91
	7	117	124

Para testar H_0 , utilizou-se o teste exato de Fisher- Irwin.

Supondo que H_0 é verdadeira, então o número de possibilidades em que 33 RN podem ser selecionados dentre os 124 para contrair a doença de forma igualmente provável é dado pela combinação de 124 a 33, que se denotou por:

$$C(124,33) = \frac{(124!)}{(124-33)!(33!)}$$

$[(n)! = n(n-1)(n-2) \dots 1]$ – essa operação é chamada de n-fatorial e por definição $0! = 1$

Agora a escolha aleatória dos RN que apresentaram DBP entre os RN que morreram é dada pela combinação do total de mortos entre os que apresentaram a doença, para os dados do Quadro 1, temos:

$$C(7,7)=(7!)/(7-7)!(7!)=1$$

Da mesma forma a escolha ao acaso, entre os 117 não mortos, de 26 RN que apresentaram a doença pode ser feita com o seguinte número de possibilidade:

$$C(117,26)=(117!)/(117-26)!(26!)$$

Assim, supondo que H_0 é verdadeira, a probabilidade de que a distribuição de frequência observada no Quadro 1, ocorra é dada por:

$$P=C(7,7)C(117,26)/C(124,33) = 0.000056 (0.0056\%)$$

Considerando como nível de significância $\alpha = 0.05$ (5%). Esse é o erro que se pode incorrer ao rejeitar H_0 quando ela está correta, ou seja, considerando um nível de confiança de 95%.

Sendo a probabilidade de se observar a frequência dada no Quadro 1 muito menor que o nível de significância $\alpha = 0.05$ (5%). Então, rejeitou-se H_0 com nível de significância de 5% (ou nível de confiança de 95%).

Conclusão: A rejeição de H_0 levou a concluir em favor da hipótese alternativa H_1 , as mortes não ocorrem ao acaso independente da DBP, ou seja, as mortes estão relacionadas com a doença.