



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Gabriela Canas Fernandes Lopes

**Fatores de risco para o desenvolvimento da displasia
brônquico-pulmonar em recém-nascidos pré-termo de muito baixo
peso: coorte retrospectiva de 5 anos**

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina pelo programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional Associado à Residência Médica - MEPAREM.

Orientador: Prof. Dr. João Cesar Lyra

Botucatu
2024

Gabriela Canas Fernandes Lopes

Fatores de risco para o desenvolvimento da displasia broncopulmonar em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso: coorte retrospectiva de 5 anos

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina pelo programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional Associado à Residência - MEPAREM.

Orientador: Prof. Dr. João Cesar Lyra

Botucatu

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Lopes, Gabriela Canas Fernandes.

Fatores de risco para o desenvolvimento da displasia broncopulmonar em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso : coorte retrospectiva de 5 anos / Gabriela Canas Fernandes Lopes. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: João César Lyra

Capes: 40101088

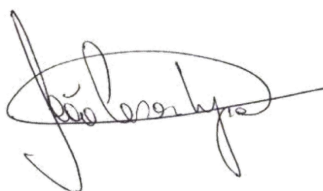
1. Displasia broncopulmonar. 2. Neonatologia.
3. Pediatria. 4. Prematuros.

Palavras-chave: Displasia broncopulmonar; Neonatologia; Pediatria; Prematuridade.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE GABRIELA CANAS FERNANDES LOPES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 31 dias do mês de julho do ano de 2024, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de GABRIELA CANAS FERNANDES LOPES, intitulada **Fatores de risco para o desenvolvimento da displasia broncopulmonar em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso: coorte retrospectiva de 5 anos**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. JOÃO CESAR LYRA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. SIMONE MANZO DE CARVALHO PELICIA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. CELESTE GOMEZ SARDINHA OSHIRO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Reprodução Humana e Infância / FCMS/Sorocaba - PUC. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. JOÃO CESAR LYRA




Documento assinado digitalmente

JOAO CESAR LYRA

Data: 08/08/2024 09:45:31-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Carlos e Paula, meus primeiros incentivadores, obrigado por todo o apoio, todo o suporte e por sempre acreditarem em mim. Vocês são a razão de tudo.

Ao meu irmão, Rafael, obrigado por caminhar ao meu lado e por sempre segurar a minha mão.

Ao meu companheiro de vida, João, agradeço pela força, pela ajuda, pela compreensão e por todo o apoio e amor incondicional.

Ao meu orientador, Prof. Dr. João César Lyra, agradeço pela paciência e por todos os ensinamentos, de neonatologia e de vida. Sem você nada disso seria possível.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, aos meus colegas e em especial, à minha preceptora Prof. Dra. Joelma Gonçalves Martin, agradeço por se tornarem parte de mim. Serei eternamente grata.

Resumo:

Introdução: Recém-nascidos pré-termo (RNPT), apresentam diversas complicações associadas à prematuridade, tendo a displasia broncopulmonar (DBP) como destaque devido sua alta mortalidade, complicações e comorbidades, causando impactos econômicos e sociais com comprometimento da qualidade de vida, tanto no período neonatal como no longo prazo. Diversos fatores pré e pós-natais contribuem para aumentar o risco da DBP, e o conhecimento desses fatores é útil para elaboração de estratégias que visam a redução da incidência da doença.

Objetivos: Esse estudo teve o objetivo de avaliar a incidência da DBP em RNPT menores que 34 semanas, e identificar os fatores associados ao desenvolvimento da doença em uma unidade neonatal de nível terciário de assistência.

Métodos: Estudo observacional de coorte retrospectiva, com dados obtidos por meio da consulta aos livros de registro da Unidade e prontuários eletrônicos. Foram incluídos RNPT menores que 34 semanas de idade gestacional, com peso de nascimento abaixo de 1500g, nascidos no serviço e internados na UTI neonatal, sem malformações maiores e sem infecção congênita grave, no período de janeiro 2017 a dezembro de 2021. Para análise do desfecho DBP e os riscos a ela associados, foram incluídos apenas os pacientes que sobreviveram até 36 semanas de idade pós menstrual (IPM). Dois grupos de pacientes, com e sem DBP, foram comparados em relação às variáveis maternas, neonatais e desfechos no curto prazo. A definição para diagnóstico de DBP foi baseada na dependência de suporte respiratório com IPM de 36 semanas. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, por meio de valores de média e desvio padrão (DP) ou mediana e interquartis. As comparações entre os grupos foram feitas por meio do cálculo da “odds ratio” (OR), considerando valor de P menor que 0,05 para significância estatística. O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Instituição.

Resultados: Foram analisados 275 RN, com média de peso de 1140±250g e idade gestacional de 29±2 semanas. A incidência de DBP na amostra foi de 23%. Em relação às variáveis maternas, a presença de doença hipertensiva e ausência de corticoide antenatal foram mais frequentes no grupo de RN com DBP. O desenvolvimento da DBP associou-se positivamente com menores peso e idade gestacional e com piores condições de vitalidade ao nascer (APGAR < 7 no 1º e 5º minutos de vida), necessitando de ventilação pulmonar e/ou intubação na sala de parto. O uso do CPAP precoce e a utilização de ventilação não invasiva de forma exclusiva foram fatores associados ao não desenvolvimento da DBP. Em relação às morbidades neonatais as principais associações com DBP foram: sepse tardia, persistência de canal arterial, hemorragia peri e intraventricular e retinopatia da prematuridade. No grupo com DBP o uso de ventilação mecânica invasiva foi mais alto (100% vs 40% – P < 0,001), com tempo de uso de oxigênio mais elevado. O tempo de internação foi maior nos RN com DBP.

Conclusão: A incidência da DBP encontrada na amostra estudada, os principais fatores associados com o desenvolvimento da doença e as morbidades a ela relacionadas foram em conformidade com os dados da literatura. Nossos resultados, reforçam a importância do uso de corticoide antenatal, a utilização de CPAP na sala de parto e a ventilação não invasiva como fatores protetores para a DBP. Os resultados encontrados neste estudo serão úteis para elaboração de um bundle de cuidados, que inclui assistência ao RNPT na sala de parto e os cuidados pós-natais na unidade de terapia intensiva.

Abstract:

Introduction: Newborn preterm (NB) infants present several complications associated with prematurity, with bronchopulmonary dysplasia (BPD) standing out due to its high mortality, complications, and comorbidities, causing economic and social impacts with a compromise in quality of life, both in the neonatal period and in the long term. Various prenatal and postnatal factors contribute to increasing the risk of BPD, and the knowledge of these factors is useful for the development of strategies aimed at reducing the incidence of the disease.

Objectives: This study aimed to evaluate the incidence of BPD in preterm newborns under 34 weeks and identify factors associated with the development of the disease in a tertiary neonatal care unit.

Methods: Observational retrospective cohort study, with data collected from the neonatal unit's registration books and electronic medical records. It included preterm newborns under 34 weeks of gestational age, with birth weight up to 1500g, born in the facility and admitted to the neonatal intensive care unit, without major malformations or severe congenital infection, from January 2017 to December 2021. For the analysis of the outcome BPD and associated risks, only patients who survived until 36 weeks post-menstrual age (PMA) were included. Two groups of patients, with and without BPD, were compared regarding maternal and neonatal variables and short-term outcomes. The definition for the diagnosis of BPD was based on the need for ventilatory support at 36 weeks PMA. Results were descriptively presented using mean and standard deviation (SD) or median and interquartile values. Group comparisons were done through odds ratio (OR) calculation, considering a P value less than 0.05 for statistical significance. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Institution.

Results: Were analyzed 275 newborns, with average weight of 1140 ± 250 g and gestational age of 29 ± 2 weeks. The incidence of BPD in the sample was 23%. In the maternal factors, the presence of hypertensive disease and the non-use of antenatal corticosteroids are more frequent in the group of NBs with BPD. The development of BPD was positively associated with lower birth weight and lower gestational age, and poorer birth conditions (APGAR < 7 in the 1st and 5th minutes of life), requiring pulmonary ventilation or intubation in the delivery room. Early use of CPAP (Continuous Positive Airway Pression) was a protective factor for BPD. In relation to neonate morbidities the main associations with DBP were: sepsis, persistence of arterial canal, peri and intraventricular hemorrhage and retinopathy of prematurity. In the BPD group the use of invasive mechanical ventilation was higher (100% vs 40% – $P < 0.001$), with higher oxygen use time. The use of exclusively non-invasive ventilation was a protective factor for BPD. The hospitalization time was longer for NBs with DBP.

Conclusion: The incidence of BPD found in the sample studied, the main factors associated with the development of the disease and the morbidities related to it were in accordance with the data given in the literature. Our results reinforce the importance of use of antenatal corticosteroid, the use of CPAP in the delivery room and non-invasive ventilation as protective factors for BPD. The results found in this study will be used to develop a care bundle, which includes assistance to the RNPT in the delivery room and post-natal care in the intensive care unit.

Sumário:

	Página
1. Introdução.....	6
1. 1. Definição e incidência da displasia broncopulmonar.....	6
1. 2. Fatores de risco para a displasia broncopulmonar.....	7
1. 3. Prognóstico da displasia broncopulmonar.....	8
1. 4. Prevenção e tratamento da displasia broncopulmonar.....	9
2. Justificativa do estudo.....	10
3. Objetivo geral.....	10
3.1. Objetivos específicos.....	11
4. Métodos.....	11
4.1.Aspectos éticos.....	12
5. Resultados.....	12
6. Discussão.....	20
7. Conclusão.....	24
8. Considerações finais.....	24
9. Referências bibliográficas.....	25

Lista de figuras e tabelas:

Página

Figuras

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	13
Figura 2. Incidência da DBP ao longo dos 5 anos conforme a idade gestacional.....	14
Figura 3. Distribuição percentual da DBP nas faixas de idade gestacional ao longo dos 5 anos.....	14

Tabelas

Tabela 1. Características maternas e gestacionais.....	15
Tabela 2. Características gerais dos recém nascidos e procedimentos assistenciais.....	16
Tabela 3. Comparação entre os grupos, com e sem DBP, em relação às variáveis maternas e neonatais.....	17
Tabela 4. Comparação entre os grupos, com e sem DBP, em relação ao suporte respiratório.....	18
Tabela 5. Comparação entre os grupos, com e sem DBP, em relação às comorbidades.....	19

Lista de abreviações e siglas:

CEAN	Corticoesteróide antenatal
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
DBP	Displasia broncopulmonar
DP	Desvio padrão
HPIV	Hemorragia peri e intra ventricular
IPM	Idade pós-menstrual
NEC	Enterocolite necrosante
NICHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
NIPPV	Ventilação nasal com pressão positiva não invasiva
OMS	Organização mundial de saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCA	Persistência do canal arterial
PIG	Pequeno para idade gestacional
RCF	Restrição de crescimento fetal
RBPN	Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
ROP	Retinopatia da prematuridade
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica
VNI	Ventilação não invasiva

1. Introdução:

A prematuridade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o nascimento com idade gestacional menor que 37 semanas ¹; Beckwith & Rodning (1991) sugerem ainda uma subdivisão em relação ao peso, sendo os nascidos com peso abaixo de 2500g denominados baixo peso ao nascer, muito baixo peso como aqueles que pesam abaixo de 1500g, e de extremo baixo peso aqueles que nascem abaixo de 1000g ². A prematuridade constitui uma das mais importantes causas de mortalidade ao redor do mundo, sendo relatadas mais de 1 milhão de mortes de recém-nascidos (RN) a cada ano devido às suas complicações ³. No Brasil 11,5% dos nascimentos são de recém-nascidos pré-termos (RNPT) e as complicações associadas à prematuridade vêm ocupando o primeiro lugar nas causas de óbitos nos primeiros 5 anos de vida desde 1990 ⁴. Dentre as morbidades associadas à prematuridade, a displasia broncopulmonar (DBP) destaca-se como uma das mais importantes, devido às consequências dessa doença no prognóstico dos RNPT, especialmente nos menores que 32 semanas de idade gestacional ⁵.

1.1. Definição e incidência da displasia broncopulmonar:

A incidência da DBP aumenta, quanto menor a idade gestacional, podendo chegar a 45% dos prematuros menores de 29 semanas, segundo um estudo de coorte feito de um grupo de pesquisa no Canadá (*Canadian Neonatal Network*) ⁵. No Brasil dados obtidos pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) relatam uma incidência de DBP de 19% em uma amostra de 2.818 recém-nascidos entre 23 e 33 semanas, com peso de nascimento até 1500g, nascidos em hospitais universitários brasileiros entre 2012 e 2013 ⁶. Em um hospital do nordeste brasileiro, Lima et al., mostrou uma incidência de 17,6%, entre 2006 e 2007, em prematuros menores do que 37 semanas de idade gestacional, sendo 44,7% entre 501 e 999g e 8% entre 1.000 e 1.499g ⁷.

A DBP foi descrita em 1967 por Northway e cols. como sendo uma doença pulmonar que ocorre em recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório e tratados com ventilação mecânica e oxigenoterapia em altas concentrações ⁸. Mais tarde, Shennan e cols. (1988) propuseram uma nova definição, baseada na necessidade de oxigênio suplementar no RNPT avaliado com 36 semanas de idade pós menstrual (IPM) ⁹. Porém, todas essas definições deixavam lacunas devido ao amplo espectro de gravidade da DBP. Com base nisso, em 2001 um “workshop” realizado pelo “National Institutes of Health” propôs definir a DPB em três diferentes níveis de gravidade - leve, moderada ou grave, com base na quantidade de concentração de oxigênio necessária e/ou no tipo de suporte ventilatório utilizado no RNPT

com 36 semanas de IPM ¹⁰. Mais recentemente, o National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), sugeriu mudanças nessa classificação, dividindo a DBP em graus I, II, III a depender do tipo suporte ventilatório ou concentração de oxigênio utilizada com 36 semanas de IPM. Nessa classificação são incluídos os RNPT nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional, que possuem alteração parenquimatosa pulmonar persistente, sem outros diagnósticos possíveis, com confirmação radiográfica, e que necessitam de algum suporte, por mais de 3 dias consecutivos, para manter oxigenação arterial entre 90-95% ¹⁰.

As constantes atualizações e incrementos na assistência neonatal que ocorreram ao longo dos anos causaram impacto na sobrevida e no perfil dos RNPT que desenvolvem a DBP, o que justifica as constantes mudanças para a definição da doença. Somado a isso, as diferenças que existem em relação às práticas assistenciais adotadas nos diversos serviços de neonatologia ao redor do mundo, podem justificar as variações encontradas na literatura sobre sua incidência.

1.2. Fatores de risco para displasia broncopulmonar

O nascimento prematuro, com a interrupção do desenvolvimento pulmonar, constitui o fator de risco mais clássico para DBP. O pulmão fetal inicia seu desenvolvimento por volta da terceira semana de vida; por volta da 8^a até a 16^a semana há o crescimento dos ductos nos segmentos broncopulmonares, entre 16 e 24 semanas de gestação ocorre diferenciação do epitélio que reveste os ácinos em pneumócitos do tipo I (célula com funções principalmente relacionadas ao revestimento alveolar) e tipo II (célula responsável pela produção do surfactante) além de formação dos bronquíolos respiratórios e o aumento da vascularização. Da 24^a semana ao nascimento os sacos alveolares organizam-se nas extremidades dos bronquíolos respiratórios e há aumento progressivo da produção de surfactante, em quantidade e em qualidade ¹¹. Um RN com idade gestacional abaixo de 34 semanas, além de ter seu desenvolvimento pulmonar interrompido pelo nascimento, terá que continuar esse processo na vida extrauterina, em um ambiente não previsto para isso, sofrendo ainda os agravos relacionados às morbidades típicas do prematuro, associadas aos procedimentos assistenciais, necessários para garantir a sua sobrevivência.

Agressões pós-natais ao pulmão, como oxigenoterapia e ventilação mecânica, já são bem estabelecidos como fatores de risco para DBP, pois causam uma série de alterações por toxicidade, atelectasias e distensão alveolar, gerando estresse oxidativo, inflamação pulmonar, proliferação vascular e acúmulo de células inflamatórias e fibroblastos, alterando a arquitetura e o funcionamento pulmonar adequado ¹². Estudos com modelos animais mostram que a

ventilação manual, realizada em sala de parto, com altos volumes correntes, também aumenta o risco de DBP ¹³.

Outras comorbidades da prematuridade como sepse e infecções pulmonares também podem auxiliar o desenvolvimento da doença, pois culminam no aumento, local e sistêmico, da cascata inflamatória. As prostaglandinas liberadas em tais insultos, podem gerar dilatação do canal arterial ¹⁴, causando a persistência do canal arterial (PCA), que por sua vez, aumenta o fluxo sanguíneo para o pulmão, culminando em edema intersticial. Esses eventos causam redução da complacência e aumento na resistência pulmonar ¹⁴, gerando assim a necessidade de ventilações mais agressivas e suplementação de oxigênio para garantir suporte respiratório adequado. Mediadores inflamatórios liberados em outras doenças, como na enterocolite necrosante (NEC) ¹⁴, também podem aumentar a probabilidade de desenvolvimento da DBP.

Fatores pré-natais também estão envolvidos na fisiopatologia da DBP, com destaque para a restrição de crescimento fetal, corioamnionite, anormalidades placentárias decorrentes do tabagismo materno, pré-eclâmpsia e o nascimento múltiplo, provavelmente devido a possíveis alterações na angiogênese e interferência no processo de alveolarização pulmonar do feto ¹⁵.

1.3. Prognóstico da displasia broncopulmonar

Um estudo internacional multi-cêntrico avaliou e seguiu até 5 anos recém-nascidos com peso entre 500g-1200g em pesquisa da morbimortalidade a curto e médio prazo. Dos 1514 pacientes estudados, 657 (43%) tiveram o diagnóstico de DBP, 196 (13%) apresentaram lesões neurológicas importantes, incluindo hemorragia peri e intra ventricular (HPIV), e 93 (6.1%) apresentaram retinopatia da prematuridade (ROP) grave. Qualquer uma das três morbidades neonatais foram associadas a morte precoce e a alguma incapacidade aos 5 anos, sendo elas déficits cognitivos e motores, alterações comportamentais, surdez, cegueira e estado de saúde comprometido de uma forma geral. A taxa de morte e/ou incapacidade nos RNs sem as comorbidades (DBP, ROP e lesão neurológica) foi de 11,2%; nos pacientes com DBP essa taxa se elevou a 28,5%; a mesma chega a 43.9% com quaisquer associação entre duas das doenças e 61.5% se desenvolver as três morbidades ¹⁶.

Neste contexto, a DBP é uma das doenças mais importantes que acometem a vida do prematuro, aumentando a mortalidade desses pacientes, trazendo sequelas aos que sobrevivem e com repercussões em termos de saúde pública. Lactentes com DBP apresentam maior chance de reinternação, com repercussão na sua qualidade de vida e aumento dos encargos econômicos para a família e sociedade ¹⁷. O manejo da doença é dificultoso, pois há muitos fatores

associados com a condição clínica e as complicações do próprio prematuro. Por esses motivos esforços devem ser realizados para a prevenção da doença.

1.4. Prevenção e tratamento da displasia broncopulmonar

As intervenções devem começar no período antenatal, com a realização de um pré-natal de qualidade, no qual são feitas as orientações e os esclarecimentos aos familiares, visando por exemplo, reduzir as infecções maternas e a corioamnionite, situações associadas ao nascimento prematuro e ao aumento de risco para DBP ¹⁴. Nos casos de iminência de nascimento pré-termo, o uso da corticoterapia antenatal é altamente recomendado ¹⁸, devido aos seus efeitos na maturação e desenvolvimento pulmonar, prevenindo a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) e para a neuroproteção.

Após o nascimento, os cuidados se iniciam ainda na sala de parto, com adoção de medidas realizadas de forma organizada e sistematizada na assistência ao RNPT, como: manutenção da normotermia, uso criterioso do oxigênio, técnicas específicas de ventilação pulmonar, redução da intubação traqueal e indicação de CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) precoce, quando possível ¹⁹. Nos cuidados pós-reanimação recomenda-se a administração precoce do surfactante, segundo protocolos e técnicas adequadas ²⁰ e para os pacientes que necessitam de suporte respiratório, deve-se priorizar o emprego de ventilação não invasiva, como o CPAP nasal ou ventilação nasal com pressão positiva não invasiva (NIPPV), ou, no caso da ventilação mecânica invasiva, a aplicação dos conceitos de ventilação protetora, com modos e parâmetros ventilatórios que visem reduzir a lesão pulmonar induzida pela ventilação, como: uso de baixos volumes correntes (4 a 6 ml/kg), otimização da PEEP e a hipercapnia permissiva ¹⁸. A abordagem nutricional precoce também tem impacto no prognóstico respiratório do RNPT. Os fatores de crescimento e citocinas presentes no leite materno estimulam a maturação pulmonar, exercendo fator protetor para DBP ²¹.

Em relação a abordagem medicamentosa da DBP, destacam-se o uso da cafeína, dos diuréticos e dos esteroides. Estudo randomizado, no qual recém-nascidos com peso entre 500g e 1250g receberam cafeína ou placebo, constatou redução de 36% na incidência de DBP no grupo tratado com cafeína ²². Evidências atuais reforçam o uso da cafeína, principalmente quando iniciados nos 10 primeiros dias de vida, como um dos poucos tratamentos provados como preventivos para a doença ²². Quanto aos diuréticos, os resultados ainda são controversos. Um estudo de coorte retrospectivo, constatou que o uso de furosemida pode reduzir a incidência de DBP ²³. Porém, metanálise realizada pela Cochrane concluiu que não há evidências suficientes para recomendar o uso do fármaco nos pacientes com a doença instalada ou em

desenvolvimento ²⁴. Devido às suas propriedades anti-inflamatórias, os corticoesteroides são os mais frequentemente estudados e utilizados para prevenção e tratamento da DBP. O uso da dexametasona já foi demonstrado que melhora a função pulmonar, melhora a mecânica ventilatória e facilita o desmame da ventilação. Porém, a médio e longo prazo, a terapia com corticoesteroides não mostrou impacto na redução da incidência da doença, o que, provavelmente, decorre do desconhecimento da dose ótima a ser utilizada e do momento ideal para início da administração da droga ²⁵. Recente revisão sistemática e meta-análise incluindo 62 ensaios clínicos randomizados indicou que o uso moderadamente precoce (8-14 dias de idade pós-natal) de dexametasona sistêmica, com dose cumulativa média (2-4mg/kg) apresentou-se como a intervenção mais bem sucedida em termos de prevenção de mortalidade por DBP ²⁵.

Embora várias medidas sejam propostas na tentativa de se evitar a DBP, a literatura é unânime em considerar que nenhuma delas tem impacto, quando tomadas de forma isolada, o que reforça a importância de uma abordagem ampla e integrada do RN, visando oferecer a melhor assistência, baseada nas melhores evidências, na tentativa de se reduzir a incidência da doença e minimizar seus efeitos sobre a mortalidade e qualidade de vida dos prematuros.

2. Justificativa do estudo:

A DBP é uma doença grave, associada com alta mortalidade e importantes consequências no desenvolvimento futuro de recém-nascidos pré-termo. A etiopatogenia multifatorial da doença e as dificuldades de padronização de sua definição constituem desafios na prática clínica, dificultando o estabelecimento de tratamentos efetivos. Ademais, a incidência da DBP varia consideravelmente de acordo com o local em virtude das práticas assistenciais empregadas nos mesmos. Diante dessas dificuldades, a determinação da incidência e a identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento da DBP, na realidade de cada serviço, são imprescindíveis para a elaboração de estratégias terapêuticas e de prevenção, visando melhorar o prognóstico de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso.

3. Objetivo geral:

Avaliar a incidência e os fatores associados ao desenvolvimento da displasia broncopulmonar em prematuros de muito baixo peso, em uma unidade neonatal de nível terciário de assistência, durante um período de cinco anos.

3.1. Objetivos específicos:

Em recém-nascidos pré-termo abaixo de 34 semanas, de muito baixo peso e que sobreviveram até 36 semanas de idade pós-menstrual:

- Determinar a incidência da DBP e a tendência temporal ao longo de cinco anos;
- Comparar os RNs com e sem o diagnóstico de DBP em relação a fatores associados e evolução clínica;
- Com base nos resultados, produzir um “bundle” de cuidados neonatais integrados, como estratégia de redução da incidência de DBP no serviço.

4. Métodos:

Estudo observacional de coorte retrospectiva, cujos dados foram coletados de forma prospectiva, incluindo todos os recém-nascidos que preencherem os critérios de inclusão, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021. O estudo foi realizado na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e os dados foram obtidos por meio da consulta ao banco de registros da unidade, que é regularmente alimentado conforme as planilhas da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN), e aos prontuários médicos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Como critérios de inclusão, foram selecionados prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional, com peso de nascimento menor que 1500g, sem malformações maiores e infecções congênicas sintomáticas, nascidos no serviço e internados na UTI neonatal. Para análise do desfecho DBP e os riscos a ela associados, foram incluídos apenas os pacientes que sobreviveram até 36 semanas de IPM. Foram excluídos os casos nos quais não foi possível obter os dados necessários nos livros de registro e prontuários eletrônicos.

Dois grupos de pacientes, com e sem DBP, foram comparados em relação às variáveis maternas, neonatais e desfechos no curto prazo, que se seguem:

Variáveis maternas e gestacionais: hipertensão gestacional, realização de pré-natal, uso de corticoide antenatal (CEAN) e suspeita clínica de corioamnionite.

Variáveis neonatais: peso ao nascer, idade gestacional e sexo, tipo de parto e boletim de APGAR; procedimentos realizados na sala de parto, como ventilação com pressão positiva, uso de CPAP, intubação orotraqueal, massagem cardíaca e uso de medicamentos para reanimação avançada; uso de surfactante para tratamento da síndrome do desconforto respiratório; presença de morbidades - PCA, NEC, HPIV, ROP, sepse precoce (clínica ou com hemocultura positiva) e sepse tardia (clínica ou hemocultura positiva); tempo de oxigênio; necessidade e tempo de

ventilação mecânica; necessidade apenas de ventilação não invasiva; dependência de oxigênio com 36 semanas de IPM; tempo de internação e o óbito durante a internação.

Crítérios e definições adotados: a idade gestacional foi considerada de acordo com o melhor método de avaliação obstétrica ou por meio da avaliação física (motora e neurológica) do RN pelo método de New Ballard ²⁶. Hipertensão gestacional foi considerada como doença hipertensiva específica da gestação ou pré-eclâmpsia. Displasia broncopulmonar foi definida como dependência de oxigênio com 36 semanas de IPM. Ventilação não invasiva foi considerada como uso de CPAP nasal ou NIPPV durante a internação. O diagnóstico de PCA foi considerado de acordo com realização de ecocardiograma e de HPIV por meio da ultrassonografia de crânio e de acordo com a classificação Papille e cols ²⁷. A ROP foi diagnosticada e classificada de acordo com exame de fundo de olho realizado por oftalmologistas do serviço. O diagnóstico da sepse precoce e tardia foi considerado de acordo com a evolução clínica ou com hemocultura positiva. Os diagnósticos das demais morbidades foram considerados de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais adotados na unidade.

Cálculo amostral: amostra de conveniência, com análise de todos os casos que preencheram os critérios de inclusão.

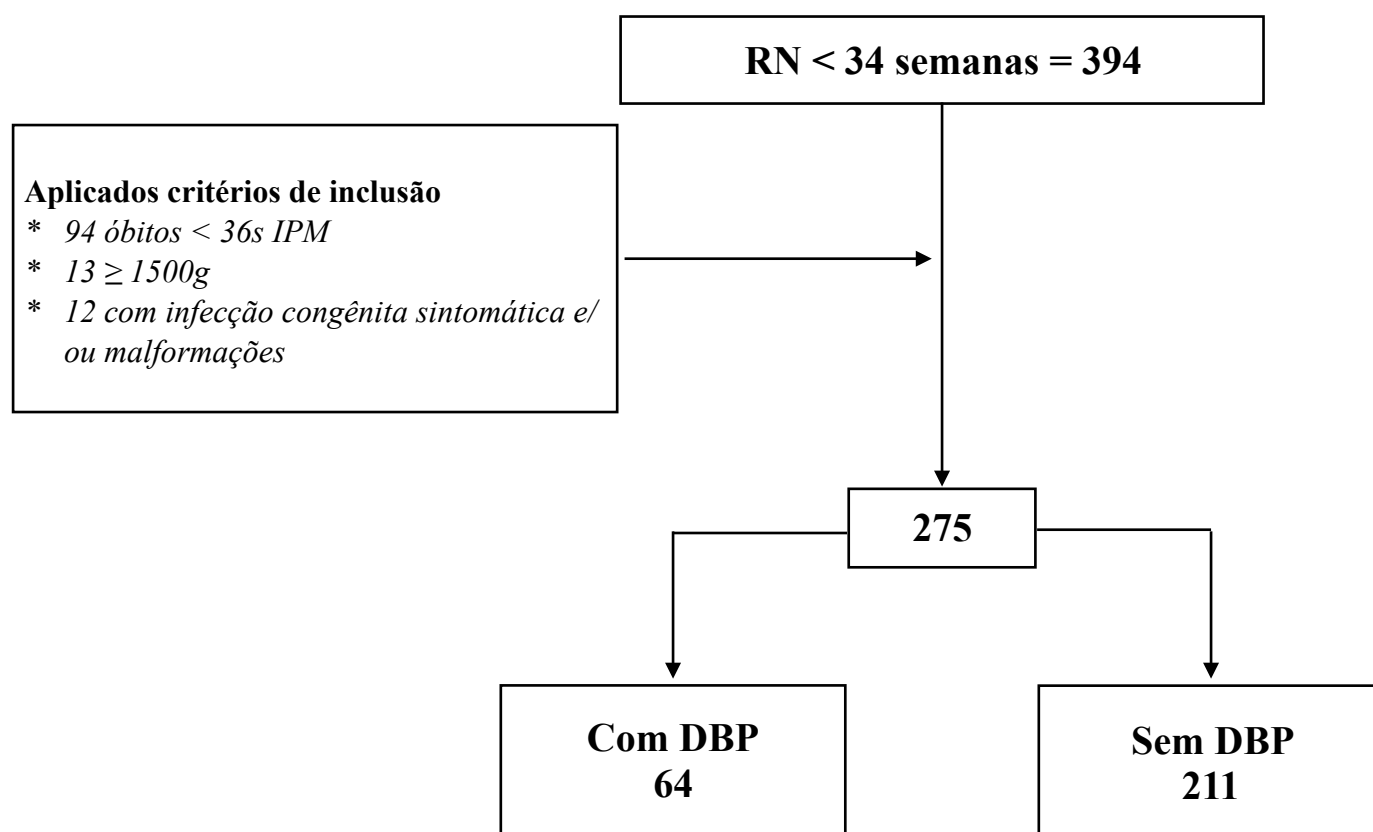
Forma de análise dos resultados: análises descritivas obtendo-se valores de média, desvio padrão, mediana e quartis para variáveis quantitativas e frequências e percentuais para variáveis categorizadas. A comparação de médias foi feita utilizando teste T student no caso de distribuição simétrica. Em caso de assimetria, as comparações entre as medianas foram feitas utilizando o teste de Mann Whitney. A chance de risco para DBP foi avaliada a partir do cálculo da *odds ratio* (OD), com intervalo de confiança de 95%. Em todas as análises foi fixado o nível de significância de 5%.

4.1. Aspectos éticos:

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e foi iniciado após a sua aprovação (CAAE: 59645422.0.0000.5411).

5. Resultados:

Após aplicação dos critérios de inclusão 275 RNs foram avaliados, como mostra a **Figura 1**. Nenhum paciente foi excluído. Houve apenas um óbito, após 36 semanas de IPM, devido enterocolite necrosante.

Figura 1. Fluxograma do estudo

RN: recém-nascido; DBP: displasia broncopulmonar; IPM: idade pós menstrual

A média de peso foi de $1140 \pm 250g$ e idade gestacional de 29 ± 2 semanas. A incidência de DBP entre os sobreviventes até 36 semanas de IPM foi de 23% (N=64), sendo 50% em prematuros extremos (< 28 semanas de gestação) e 46,8% em RN muito prematuros (28-31^{6/7} semanas). A **Figura 2** mostra a incidência da DBP ao longo dos cinco anos estudados, na amostra total e de acordo com a faixa de idade gestacional. Observa-se uma tendência de redução das taxas, de 24% em 2017 para 18% em 2021. Entretanto, houve um aumento na taxa de mortalidade no período. Foram avaliados os óbitos antes de 36 semanas de IPM; em 2017 houve uma taxa de mortalidade de 16% e em 2021, a mesma se elevou para 23%. A **Figura 3** mostra a distribuição dos casos de DBP de acordo com a faixa de idade gestacional no período total e ao longo dos 5 anos estudados. Observa-se uma redução desse diagnóstico feito nos RNPT <28 semanas, de 85% (11/13 casos) em 2017 para 33% (3/9 casos) em 2021.

Figura 2. Incidência da DBP ao longo dos 5 anos conforme a idade gestacional

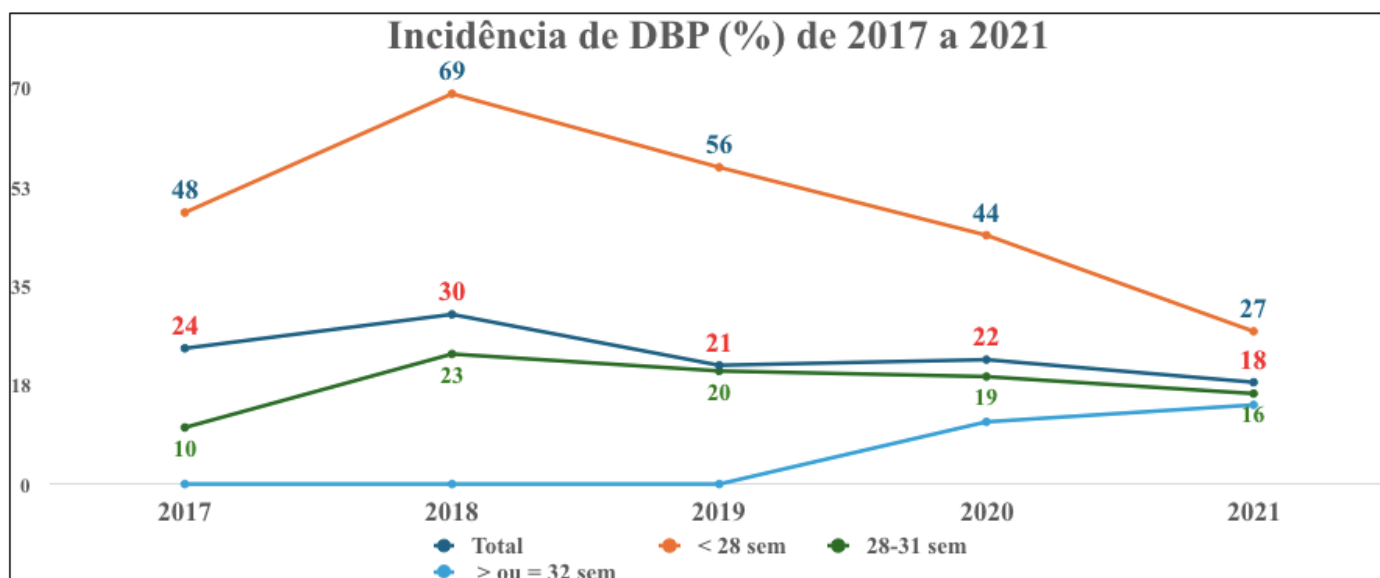
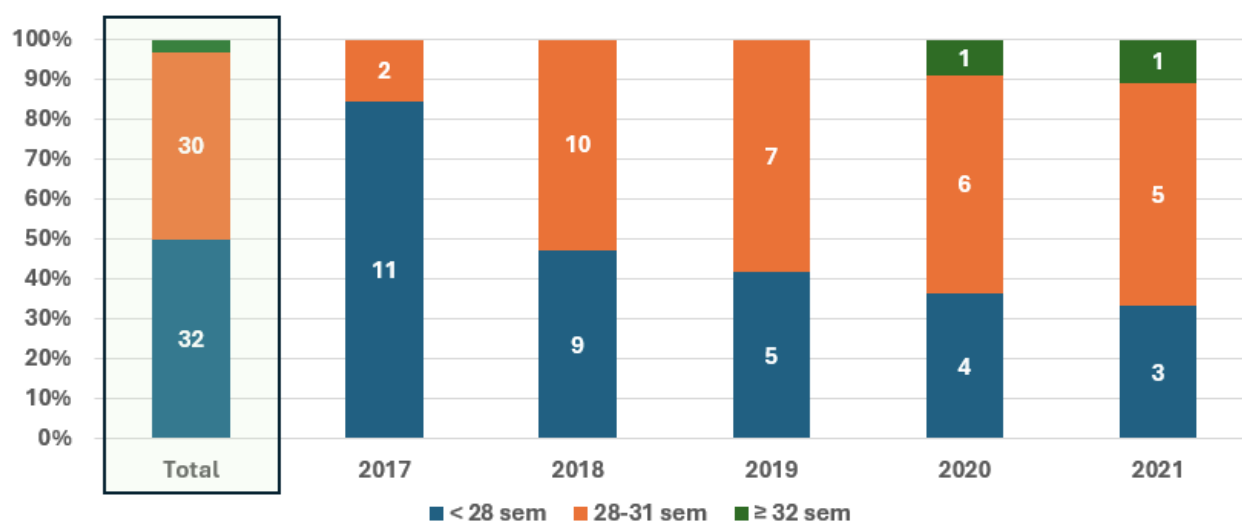


Figura 3. Distribuição percentual de DBP nas faixas de idade gestacional ao longo dos 5 anos (números absolutos).



As **Tabelas 1 e 2** mostram as características gerais da amostra, conforme as variáveis estudadas, sendo as características maternas e gestacionais apresentadas na **Tabela 1** e as características neonatais na **Tabela 2**.

A **Tabela 3** mostra a comparação entre os grupos com e sem DBP em relação à variáveis maternas e gestacionais. Observa-se que, no grupo de RNs com DBP, a hipertensão gestacional e o uso de corticoide antenatal foram menos frequentes; a incidência de corioamnionite foi a mesma entre os grupos, ao redor de 10%. Em comparação aos RN que não apresentaram a doença, os RN com DBP apresentaram menor peso e idade gestacional, nasceram em piores condições de vitalidade e necessitaram mais frequentemente de VPP e intubação em sala de parto.

Na **Tabela 4** estão apresentadas as comparações entre os grupos em relação ao suporte respiratório recebido. O uso do CPAP nasal precoce, em sala de parto, foi mais frequente no grupo sem DBP e o uso apenas de métodos ventilatórios não invasivos foi exclusivo desse grupo. Em comparação, os RNs com a doença necessitaram de mais tempo de oxigenoterapia e fizeram mais uso de ventilação mecânica.

A **Tabela 5** mostra a comparação entre os grupos em relação às morbidades neonatais, e as principais associações com DBP foram: sepse tardia, PCA, HPIV e ROP. Os RN com DBP necessitaram mais de o dobro de tempo de internação em UTI.

Tabela 01 - Características maternas e gestacionais:

Variável	Amostra total
	N = 275
Pré natal (%)	268 (97,4)
Hipertensão gestacional (%)	92 (33,4)
Parto cesáreo (%)	187 (68)
Corioamnionite (%)	29 (10,5)
Corticoide antenatal (%)	245 (89)

Hipertensão gestacional: Doença hipertensiva da gestação e pré-eclâmpsia;

Tabela 02 - Características gerais dos recém-nascidos e procedimentos assistenciais:

Variável	Amostra total N = 275
Sexo masculino (%)	134 (48,7)
IG (semanas), Mediana (P25-75)	29 (23-33)
- < 28 semanas (%)	65 (23,6)
- 28 - < 31 semanas 6d (%)	164 (59,6)
- 32 - < 33 semanas 6d (%)	46 (16,7)
PN (gramas), Mediana (P25-75)	1170 (520-1500)
- PIG	51 (18,5)
- RCF	7 (2,5)
APGAR 1º min < 7 (%)	166 (60)
APGAR 5º min < 7 (%)	46 (16,7)
Reanimação em sala de parto (%)	171 (62,1)
- VPP (%)	169 (61,4)
- Intubação (%)	68 (24,7)
- Massagem cardíaca (%)	6 (2,1)
- Drogas ou expansor (%)	5 (1,8)
CPAP em sala de parto (%)	187 (68)
Tempo de O2 (dias), Mediana (P25-75)	15 (0-215)
Uso de VM (%)	149 (54,1)
Uso apenas de métodos não invasivos (%)	127 (46,1)
DBP (%)	64 (23,2)
- < 28 semanas (%)	32 (50)
- 28 a < 31 semanas 6d (%)	30 (46,8)
- 32 a < 33 semanas 6d (%)	2 (3,1)
Óbitos após 36s IPM (%)	1 (0,3)
Tempo de internação (dias), Mediana (P25-75)	45 (15-215)

RCF: restrição de crescimento fetal, considerados aqueles nascidos abaixo do percentil 3 de peso; O2: Oxigênio; VM: Ventilação mecânica; VNI: Ventilação não-invasiva; CPAPn: CPAP nasal; DPC: Doente pulmonar crônico, aos 28 dias de vida; DBP: Displasia broncopulmonar, em 36 semanas de idade pós menstrual; IPM: Idade pós menstrual

Tabela 03 - Comparação entre os grupos, com e sem DBP, em relação às variáveis maternas e neonatais:

Variável	Com DBP N = 64	Sem DBP N = 211	Valor de P*	OR (IC 95%)
Hipertensão gestacional (%)	11 (17,1)	81 (38,3)	0,003	0,33 (0,16-0,67)
Parto cesáreo (%)	41 (64)	146 (69,1)	0,537	0,79 (0,44-1,42)
Corioamnionite (%)	7 (10,9)	22 (10,4)	0,908	1,0 (0,4-2,5)
Corticoide antenatal (%)	51 (79,6)	194 (91,9)	0,012	0,3 (0,1-0,7)
Sexo masculino (%)	37 (57,8)	97 (45,9)	0,129	1,6 (0,9-2,8)
IG (semanas), Mediana (P25-75)	27 (23-32)	30 (24-33)	<0,001	Mann-Whitney
- <28 semanas	32 (50%)	33 (15,6%)	<0,001	5,3 (2,91-9,97)
PN (gramas), Mediana (P25-75)	922 (520-1500)	1230 (630-1500)	<0,001	Mann-Whitney
- PIG	11 (17,1)	40 (18,9)	0,892	0,9 (0,4-1,8)
- RCF	2 (3,1)	5 (2,3)	0,907	1,32 (0,25-7,01)
APGAR 1º min < 7 (%)	47 (73,4)	119 (56,3)	0,022	2,1 (1,1-3,9)
APGAR 5º min < 7 (%)	17 (26,5)	29 (13,7)	0,027	2,3 (1,1-4,4)
VPP (%)	49 (76,5)	120 (56,8)	0,010	2,4 (1,2-4,5)
Intubação (%)	29 (45,3)	39 (18,4)	<0,001	3,6 (2,0-6,6)
Massagem cardíaca ou droga (%)	2 (3,1)	4 (1,8)	0,919	1,6 (0,3-9,3)

Hipertensão gestacional: Doença hipertensiva da gestação e pré-eclâmpsia; IG: Idade gestacional; PN: Peso de nascimento; PIG: pequenos para idade gestacional; VPP: ventilação com pressão positiva; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*

Tabela 4 - Comparação entre os grupos, com e sem DBP, em relação ao suporte respiratório:

Variável	Com DBP N = 64	Sem DBP N = 211	Valor de P*	OR (IC 95%)
CPAP em sala de parto (%)	29 (45,3)	158 (74,8)	<0,001	0,3 (0,1-0,5)
Surfactante (%)	58 (91)	90 (43)	<0,001	12,9 (5,3-31)
Tempo de O2 (dias), Mediana (P25-75)	72 (33-215)	8 (0-69)	<0,001	Mann Witney
Uso de VM (%)	64 (100)	84 (39,8)	< 0,001	-
Tempo de VM (dias), Mediana (P25-75)	20 (1-132)	0,5 (0-100)	< 0,001	Mann Witney
Uso apenas de métodos não invasivos (%)	0	127 (60,1)	< 0,001	-

O2: Oxigênio; VM: Ventilação mecânica;

Tabela 05 - Comparação entre os grupos, com e sem DBP, em relação às comorbidades:

Variável	Com DBP N = 64	Sem DBP N = 211	Valor de P*	OR (IC 95%)
Sepse precoce (%)	16 (25)	35 (16,5)	0,182	1,7 (0,8-3)
Sepse tardia (%)	49 (76,5)	50 (23,6)	<0,001	10,5 (5,4-20)
- HMC positiva	22 (34,3)	27 (12,7)	<0,001	3,5 (1,8-7)
NEC (%)	4 (6,2)	7 (3,3)	0,494	1,9 (0,5-6,8)
PCA (%)	37 (57,8)	29 (13,7)	<0,001	8,6 (4,5-16)
HPIV grau 3-4 (%)	12 (18,75)	3 (1,4)	<0,001	5,3 (2,6-10,6)
ROP (%)	19 (29,6)	18 (8,5)	<0,001	4,5 (2,2-9,3)
Tempo de internação (dias), Mediana (P25-75)	85 (45-215)	39 (15-132)	<0,001	Mann Witney

HMC: Hemocultura; NEC: Enterocolite necrosante; PCA: Persistência do canal arterial; UTF: Ultrassom transfontanela; HPIV: Hemorragia peri e intraventricular; ROP: Retinopatia da prematuridade

6. Discussão:

A DBP é uma doença complexa, de etiologia multifatorial, de gravidade variável e que se associa com comprometimento do prognóstico de recém-nascidos prematuros, tanto no curto como no longo prazo. A definição e a classificação da DBP vêm sofrendo modificações ao longo tempo, provocadas pela mudança das características dos recém-nascidos que sobrevivem com idades gestacionais cada vez menores, pelo avanço do conhecimento em relação à fisiopatologia da doença e pela incorporação frequente de novas tecnologias na assistência neonatal. Como consequência das diversas definições adotadas, e da grande heterogeneidade em relação às práticas assistenciais utilizadas nos diversos serviços, a incidência da DBP varia consideravelmente entre as unidades neonatais ao redor do mundo. Essas características explicam, pelo menos em parte, as dificuldades encontradas para a proposição de medidas preventivas e terapêuticas para a DBP e é nesse sentido que se faz importante o conhecimento da incidência e a identificação dos fatores de risco para doença na realidade de cada local, o que pode contribuir para a elaboração de estratégias na abordagem da DBP.

No nosso estudo, a incidência média de DBP entre os que sobreviveram até 36 semanas de IPM nos cinco anos avaliados foi de 23%, com metade dos casos ocorrendo nos RN menores que 28 semanas de idade gestacional, que se encontra em acordo com a literatura nacional. No estudo da RBPN a incidência de DBP entre os sobreviventes com 36 semanas de IPM foi de 22%, permanecendo constante (variação de 18% a 23%) ao longo dos 10 anos avaliados (2010-2019) ⁶. Também como resultado, observamos uma diminuição da taxa de DBP ao longo dos anos, de 24% em 2017 para 18% em 2021. Porém, no mesmo período, houve aumento da mortalidade antes de 36 semanas de IPM, de 16% para 23%. Nossos resultados mostraram uma redução da incidência de DBP na faixa de RNs menores que 28 semanas de idade gestacional, o que pode denotar alguma melhora nos cuidados dos RN prematuros extremos, com utilização de práticas assistenciais que foram sendo incorporadas ao longo dos anos, como melhorias na assistência em sala de parto com rigorosidade nos cuidados com normotermia, uso do CPAP precocemente em sala de parto nos menores de 32 semanas, e nos menores que 34 semanas com desconforto respiratório, administração de surfactante nas primeiras duas horas de vida, preferencialmente por técnica minimamente invasiva, uso de cafeína precocemente e otimização do suporte respiratório, incentivando-se o uso de ventilação não invasiva e métodos de ventilação mecânica invasiva protetora.

Os fatores associados com o desenvolvimento da DBP encontrados nesse estudo foram, na sua maioria, concordantes com os citados na literatura ^{28, 29, 30}. Nossos resultados mostraram que os RN com DBP, comparados aos que não desenvolveram esse diagnóstico, apresentaram menor idade gestacional, menor peso ao nascimento e nasceram em piores condições de vitalidade, necessitando mais frequentemente de VPP e IOT em sala de parto.

Quanto aos fatores antenatais avaliados, nosso estudo mostrou alguma divergência em relação ao habitualmente relatado na literatura. A presença de hipertensão materna, principalmente a pré-eclâmpsia, é citada como fator de risco para DBP ¹⁴. No presente estudo, a presença de hipertensão gestacional reduziu em 67% a chance de DBP (OR: 0,33; IC95%: 0,16-0,67), resultado concordante, embora menos expressivo, com o encontrado no estudo da RBPN, no qual a redução foi de 17% (OR: 0,83; IC95%: 0,74-0,93) na análise univariada, porém não confirmado com a análise multivariada ²⁹. Nosso resultado poderia ser explicado, pelo menos em parte, pelo fato de que as gestantes com diagnóstico de hipertensão gestacional, em geral, recebem uma assistência diferenciada, que engloba um conjunto de práticas obstétricas programadas que poderiam, em tese, melhorar o prognóstico dos RNPT. É importante mencionar que no nosso estudo a variável estudada foi a hipertensão gestacional como um todo, não sendo possível identificar os casos de pré-eclâmpsia, o que pode ter interferido nos resultados obtidos. A presença de corioamnionite, o peso ao nascer abaixo do esperado para idade gestacional (PIG) e a presença de restrição de crescimento fetal (peso ao nascer abaixo do 3º percentil), não diferiram entre os grupos com e sem DBP na nossa amostra. A corioamnionite é frequentemente relatada como potencial fator de risco para DBP ^{29, 34}, porém, alguns autores consideram difícil fazer essa associação devido a fatores de confusão, frequentemente encontrados nas pesquisas ^{30, 32}. Em relação aos RNs PIG e com RCF, nossos resultados foram semelhantes aos reportados por um estudo realizado na Argentina, no qual a RCF não se relacionou com desenvolvimento de DBP ³¹, mas diferiram dos relatados pela RBPN, no qual os RNs PIG tiveram chance duas vezes maior de desenvolver a doença ²⁹.

O uso do corticoide antenatal (CEAN) está bem estabelecido como boa prática assistencial. A sua ação na maturação pulmonar, com impacto positivo na redução da incidência e gravidade da SDR, e seu papel na neuroproteção do prematuro já foram demonstrados por inúmeras pesquisas. Por outro lado, a associação entre CEAN e redução do risco de DBP, ainda é controversa. Enquanto alguns estudos mostram redução da incidência da doença nos grupos que receberam o esteroide ³¹, outros não encontraram essa associação ³². Metanálises realizadas com o objetivo de verificar os efeitos do CEAN sobre o

prognóstico de RNs prematuros, não demonstraram redução da DBP com o uso da droga ³⁵, ³⁶. Na nossa amostra o uso de CEAN foi de 89%, sendo sua utilização mais frequente no grupo sem DBP em relação aos doentes (92% vs 80%; P=0,012).

Embora a DBP seja reconhecida como uma doença de origem multifatorial, o papel da assistência respiratória, principalmente a ventilação mecânica invasiva, é, sem dúvida, um dos mais importantes fatores associados ao desenvolvimento da doença ¹⁸. A chamada lesão pulmonar induzida pela ventilação (*Ventilation Induced Lung Injury – VILI*) é causada por uma série de eventos em cascata desencadeados pelo excesso de volume oferecido aos pulmões durante a ventilação assistida. Volume pulmonar excessivo (volutrauma) causa superdistensão e estiramento dos alvéolos, com consequente ruptura alveolar e do epitélio de pequenas vias aéreas, resultando em processo inflamatório caracterizado por edema, exsudação proteica, liberação de proteases, quimiocinas e citocinas e ativação de macrófagos e neutrófilos. Além desse processo, denominado de biotrauma, a *VILI* também é causada pelo atelectrauma, que se refere ao processo repetitivo de distensão e colapamento alveolar, durante a ventilação com uso de pressão positiva expiratória final (PEEP) insuficiente ^{18, 21}. Diante destes conceitos, conclui-se que medidas de proteção ao pulmão durante a assistência respiratória, como uso de modalidades ventilatórias não invasivas e aplicação dos conceitos de ventilação protetora podem ter impacto a redução da DBP.

No nosso estudo, os RN que receberam CPAP precoce em sala de parto e que foram ventilados exclusivamente com modos não invasivos apresentaram menores taxas de DBP. Reforçando esse achado, todos os RN que desenvolveram DBP, receberam VM invasiva em algum momento. Estudos mostram que o CPAP iniciado em sala de parto diminui o risco de DBP e metanálise de revisões sistemáticas sobre estratégias protetoras para DBP mostra que o início do CPAP em sala de parto, comparado à intubação, diminui o risco de morte ou DBP com 36 semanas de IPM (RR: 0,78; IC 95%: 0,66-0,93) ³⁷. O potencial papel protetor da NIPPV é reconhecido devido ao fato de se evitar a lesão pulmonar relacionada à ventilação mecânica ³⁸. Porém, os estudos ainda não demonstram com clareza sua relação com a redução de risco para DBP, uma vez que diversas estratégias ventilatórias e momentos de uso da ventilação são utilizadas com esse modo, o que dificulta conclusões definitivas. Metanálise da Cochrane mostrou que a utilização da NIPPV após a extubação de prematuros, comparada ao CPAP nasal, não reduziu a incidência de DBP (RR: 0,93; IC95%: 0,84-1,05)³⁹.

No presente estudo, as morbidades que se associaram positivamente à DBP foram as classicamente referidas na literatura. A sepse tardia aumentou em 10 vezes (IC95%: 5,40-20) a chance de DBP, a PCA em 8 vezes (IC95%: 4,6-16), a HPIV graus III e IV em 5 vezes (IC

95%: 2,6-10,6) e a ROP em 4 vezes (IC95%: 2,2-9,3). No estudo publicado pela RBPN, os resultados foram semelhantes aos nossos, exceto pela HPIV grave, que não se associou à DBP quando realizada a análise estatística multivariada (OR:1,16; IC95%: 0,93-1,45) ²⁹. No estudo de Brener e cols. (2017) a sepse tardia e a PCA apareceram como fator de risco na análise univariada, dado não confirmado quando feita a correção para fatores de confusão ³¹. Estudos mostram que a sepse aumenta o risco de DBP de forma independente, sendo considerada como preditor mais importante do que a inflamação pré-natal. Isso decorre, possivelmente pelo efeito da sepse sobre o desenvolvimento do pulmão, por meio da inflamação, estresse oxidativo e lesão endotelial ⁴⁰. Nessa lógica, a NEC e a ROP, doenças intimamente relacionadas com inflamação e estresse oxidativo, também são consideradas como fatores de risco ou associados à DBP ³¹. No nosso estudo, a NEC não se associou à DBP, resultado semelhante ao encontrado no estudo argentino ³⁰ e da RBPN ²⁹. Em relação à PCA, considera-se que a exposição ao canal arterial persistente, com consequente congestão e inflamação pulmonar possa aumentar a frequência e gravidade da DBP. Porém, a relação direta entre a doença e o risco de DBP, ainda é motivo de discussão ⁴¹. Na nossa amostra houve associação entre as duas morbidades, porém não foram avaliadas variáveis relacionadas ao PCA, como repercussão hemodinâmica ou tratamento farmacológico e/ou cirúrgico.

O presente estudo apresenta limitações relacionadas aos métodos. Os dados foram obtidos de forma retrospectiva, a partir de registros secundários. Porém, os dados de cada paciente foram coletados de forma prospectiva, com alto grau de confiabilidade, uma vez que o registro das informações segue o rigor exigido pelo sistema de coleta da RBPN. Ressalta-se que a forma de registro dos dados para RBPN não permite a classificação da doença conforme a gravidade, não sendo possível definir os diversos graus de DBP. Nossos resultados foram submetidos à estatística univariada, o que não permite estabelecer relação causal direta entre fator de risco e DBP. Além disso, o estudo unicêntrico e observacional limita a validade externa dos seus resultados. As frequentes atualizações e mudanças que ocorrem ao longo do tempo a respeito das definições, incidência, fatores de risco e tratamento da DBP, estimulam a realização de mais pesquisas nesta área, na busca de um melhor entendimento da doença e desenvolvimento de estratégias, adaptadas à realidade de cada local.

7. Conclusão:

- A incidência de DBP entre os sobreviventes com 36 semanas de IPM na amostra foi de 23%. O estudo mostrou uma redução da taxa de DBP ao longo dos anos, de 24% em 2017 para 18% em 2021, porém com aumento das taxas de mortalidade no mesmo período;
- Os fatores associados com maior chance para DBP foram a baixa idade gestacional, o baixo peso ao nascimento, a má vitalidade ao nascer, com necessidade de VPP e/ou IOT em sala de parto, e o uso de ventilação mecânica invasiva;
- Os fatores que se mostraram como protetores para o desenvolvimento da doença foram hipertensão gestacional, uso de CEAN, utilização de CPAP precoce em sala de parto e uso de métodos ventilatórios não invasivos (CPAP nasal e/ou NIPPV);
- As morbidades neonatais que associaram positivamente ao diagnóstico de DBP foram sepse tardia, PCA, HPIV e ROP.

8. Considerações finais:

Vista a importância da displasia broncopulmonar e sabendo dos impactos econômicos e sociais com comprometimento da qualidade de vida, tanto no período neonatal como no longo prazo, mais estudos devem ser realizados com a intenção de aprofundar os conhecimentos nessa doença heterogênea e de difícil manejo, considerando a pouca eficiência da medicina moderna em evitar seu acontecimento por completo, dado que ela é reflexo, muitas vezes, do suporte que devemos empregar para garantir a sobrevivência dos prematuros. Nossos resultados reforçam a importância da atenção aos fatores de risco evitáveis, como uso de corticoide antenatal, a utilização de CPAP na sala de parto e a ventilação não invasiva, além da prevenção da infecção, como fatores protetores para a DBP. Sendo assim, os resultados encontrados neste estudo serão utilizados para elaboração de um bundle de cuidados, que inclui a assistência ao RNPT na sala de parto e os cuidados pós-natais na unidade de terapia intensiva, visando reduzir a incidência de DBP nesta unidade.

9. Referências bibliográficas:

1. World Health Organization. Preterm birth [Internet]. Preterm Birth. World Health Organization: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Beckwith L, Rodning C, Intellectual functioning in children born preterm: recent research. Directors of development influences on the development of the children's thinking (pp. 25- 58). 1991. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
3. Howson C, Kinney M, Lawn J. Born too soon: the global action report on preterm birth. [Internet]. Dimes M of, PNMCH, Children S the, editors. Geneva: WHO; 2012. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf.
4. Ministério da Saúde. DataSUS. [Internet]. Brasília; 2016. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi>.
5. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA Pediatrics*. 2017 Mar 1;171(3):271.
6. Guinsburg R, Fernanda M, Castro JC, Silveira RC, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine*. 2015 Apr 2;29(6):1005–9.
7. Lima MRO, Andrade MA, Figueroa JN, Barboza L. Influence of maternal and neonatal factors on bronchopulmonary dysplasia development. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2011 Jul 1;57(4):391–6.
8. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *New England Journal of Medicine*. 1967 Feb 16;276(7):357–68.
9. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988 Oct 1;82(4):527–32.
10. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of Pediatrics*. 2018 Jun;197:300–8.
11. Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity. *ClinBiochem*. 2020; 39(1)1-10.
12. Harris C, Greenough A. The prevention and management strategies for neonatal chronic lung disease. 2023 Feb 22;1–12.

13. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual Ventilation with a Few Large Breaths at Birth Compromises the Therapeutic Effect of Subsequent Surfactant Replacement in Immature Lambs. *Pediatric Research*. 1997 Sep; 42(3):348–55.
14. García-Muñoz RF, Urquía ML, Galán HG, Rivero RS, Figueras-Aloy J, Vento M. Intercenter variability and factors associated with survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm newborns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019 Mar 5;1–8.
15. Tracy MC, Cornfield DN. Bronchopulmonary Dysplasia: Then, Now, and Next. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2020 Sep 1;33(3):99–109.
16. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2015 Nov;167(5):982-986.e2.
17. Monte LFV, Silva LVF, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *Jornal de Pediatria*. 2005 Apr 1;81(2):99–110.
18. Keszler M, Sant’Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in Perinatology*. 2015 Dec;42(4):781–96.
19. Guinsburg R, Almeida M. Reanimação do recém-nascido <34 semanas em sala de parto: diretrizes 2022 da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Sociedade Brasileira de Pediatria*; 2022.
20. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019 Sep 15;200(6):751–9.
21. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2021 Aug; 12:405–19.
22. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Nov 14;5(1):78.
23. Greenberg RG, Gayam S, Savage D, Tong A, Gorham D, Sholomon A, et al. Furosemide Exposure and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2019 May; 208:134-140.e2.
24. Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011.

25. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, et al. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates. *JAMA Pediatrics*. 2021 Jun 7;175(6):e206826.
26. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *The Journal of Pediatrics*. 1991 Sep;119(3):417–23.
27. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*. 1978 Apr;92(4):529–34.
28. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. 2018 Jan; 196(2):129-138.
29. Stolz C, Costa-Nobre DT, Sanudo A, et al. Bronchopulmonary dysplasia: temporal trend from 2010 to 2019 in the Brazilian Network on Neonatal Research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2024 Mar;109(3):328-335.
30. Fernández R, D'Apremont I, Domínguez M, et al. Survival and morbidity of very low birth weight infants in a South American Neonatal Network. *Pediatric Argentinian Archives*. 2014 Oct 1;112(5).
31. Brener PH, Niño-Gualdron YM, Galletti MF, Cribioli CM, Mariani GL. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(5):476-482.
32. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* . 2015 Sep 8;314(10):1039.
33. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:364–374.
34. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97:F8–F17.
35. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004454.
36. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2020;12(12):CD004454.
37. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Somanath SH, Shaik NB, Pullattayil AK, et al. Interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *JAMA Pediatr.* 2022 Feb 28.
 38. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5980.
 39. Lemyre B, Deguise MO, Benson P, Kirpalani H, Paoli AG, Davis PG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;7(7):CD003212.
 40. Kalikkot RT, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med.* 2017;132:170-177.
 41. Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M, Johng S. Relationship between Duration of Infant Exposure to a Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death Before 36 Weeks. *Am J Perinatol.* 2020;37(2):216-223.