



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

Ana Elisa Nobre Lopes

**Utilidade de calculadoras de risco na predição do diagnóstico
de displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros
menoresque 31 semanas de idade gestacional**

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

Orientador: Prof. Dr. João Cesar Lyra

Botucatu

2024

Ana Elisa Nobre Lopes

Utilidade de calculadoras de risco na predição do diagnóstico de displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros menores que 31 semanas de idade gestacional

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

Orientador: Prof. Dr. João Cesar Lyra

**Botucatu-SP
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, Ana Elisa Nobre.

Utilidade de calculadoras de risco na predição do diagnóstico de displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros menores que 31 semanas de idade gestacional/ Ana Elisa Nobre Lopes. - Botucatu, 2024

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

Orientador: João Cesar Lyra Capes: 40101088

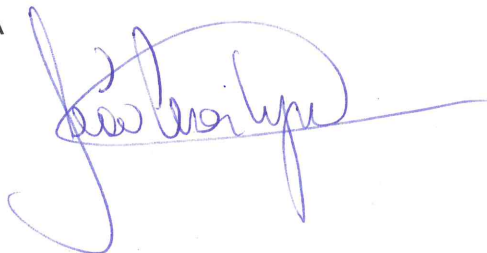
1. Displasia broncopulmonar. 2. Prematuros. 3. Controle preditivo. 4. Predição.

Palavras-chave: Calculadora de risco; Displasia broncopulmonar; Prematuridade.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE ANA ELISA NOBRE LOPES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 24 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 ANA ELISA NOBRE LOPES, intitulada **Utilidade de calculadoras de risco na predição do diagnóstico de displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros menores que 31 semanas de idade gestacional**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. JOÃO CESAR LYRA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LIGIA MARIA SUPPO DE SOUZA RUGOLO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. WALUSA ASSAD GONÇALVES FERRI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Puericultura e Pediatria / FM/Ribeirão Preto - USP. Após a exposição pela mestrande 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



DEDICATÓRIA

À minha família, que me apoiou e incentivou durante esse projeto, em especial à minha mãe, exemplo exímio de profissional e ser humano que me inspira diariamente.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, que me amparou durante essa jornada.

Ao Dr. João Cesar Lyra, por toda a sua paciência e acolhimento. Eternamente grata pela oportunidade de aprender de forma ímpar sobre medicina, neonatologia, pesquisa e além.

À equipe do Departamento de Pediatria e da pós-graduação, esta última representada especialmente pela Daniele, por me auxiliarem de modo extremamente competente e tão prontamente.

Ao meu médico, Dr Marino, pela atenção integral ao meu bem-estar e saúde.

À minha família, meu namorado e meus colegas de trabalho por me apoiarem em todas as etapas e desafios.

Aos meus professores e pacientes que me ensinam diariamente sobre a oportunidade de cuidar.

Todos vocês tornaram possível a conclusão deste trabalho.

“Viver é melhor que sonhar...”

Antonio Carlos Belchior, Como nossos pais

Resumo

Introdução: A Displasia Broncopulmonar (DBP) é uma doença multifatorial, com alta mortalidade e importantes repercussões no desenvolvimento de recém-nascidos pré-termo (RNPT). A utilização de calculadoras de risco, como ferramentas para predição da DBP, pode ser vantajosa na prática clínica, dando subsídios para o planejamento da terapia adequada. **Objetivo:** Avaliar a utilidade de calculadoras de risco para DBP em RNPT de alto risco em uma unidade neonatal de nível terciário de assistência. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo, de janeiro 2017 a dezembro de 2021, incluindo os RNPT <31 semanas de idade gestacional, com peso de nascimento entre 501 e 1249g. Excluídos os com dados incompletos, óbitos e transferências antes de 36 semanas de idade pós - menstrual. A análise entre a predição de risco pelas duas calculadoras disponíveis pelo *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)*: calculadora 1 - 2011 (calc.1) e calculadora 2 – 2022 (calc. 2) e o diagnóstico definitivo de DBP foi realizada por meio dos cálculos dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e coeficientes de Kappa. **Resultados:** A incidência de DBP na amostra total foi de 32% (31/96) e no subgrupo menor que 29 semanas de 40% (26/64). A calculadora 1 apresentou boa sensibilidade para predição da DBP, com valores mais altos nos RN menores que 29 semanas e melhor desempenho no 28º dia de vida. Já a calculadora 2 mostrou melhor especificidade e com desempenho mais constante nos 3 momentos de aferição. Dentre os 18 recém-nascidos que receberam corticosteroide (CE), nove casos (50%) apresentavam indicação da medicação, segundo a análise com a calc.1, sendo que sete deles foram identificados nas três primeiras semanas de vida. A calc.2, identificou apenas 12% dos recém-nascidos possivelmente candidatos a CE (2/16), sendo um caso no 14º DV e outro no 28º DV. **Conclusões:** Em relação à predição do grau de DBP, de forma, geral ambas as calculadoras não foram adequadas. A calculadora 2 foi melhor que a calculadora 1 para predição de DBP, porém ambas de maior utilidade para a predição da não ocorrência da doença. Ambas as calculadoras subestimaram a indicação de corticoide pós-natal. Assim, as calculadoras do NICHD devem ser utilizadas com cautela para tomada de decisões terapêuticas.

Palavras – chave: displasia broncopulmonar; calculadora de risco; prematuridade

Abstract

Introduction: Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) is a multifactorial disease, with high mortality and important repercussions on the development of preterm newborns (PTNB). The use of risk calculators, as tools for predicting BPD, can be advantageous in clinical practice, providing support for planning appropriate therapy. **Objective:** To evaluate the usefulness of risk calculators for BPD in high-risk preterm infants in a tertiary care neonatal unit. **Methodology:** Retrospective cohort study, from January 2017 to December 2021, including preterm infants <31 weeks of gestational age, with birth weight between 501 and 1249g. Those with incomplete data, deaths and transfers before 36 weeks of postmenstrual age were excluded. The analysis between the risk prediction by the two calculators available by the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD): calculator 1 - 2011 (calc.1) and calculator 2 - 2022 (calc. 2) and the definitive diagnosis of BPD was carried out by calculating sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and Kappa coefficient. **Results:** The incidence of BPD in the total sample was 32% (31/96) and in the subgroup less than 29 weeks 40% (26/64). Calc. 1 showed good sensitivity for predicting BPD, with higher values in newborns younger than 29 weeks and better performance on the 28th day of life. Calc. 2 showed better specificity and more constant performance in the 3 measurement moments. Among the 18 newborns who received corticosteroids (CE), nine cases (50%) were indicated for medication, according to the analysis with calc.1, seven of which were identified in the first three weeks of life. According to calc.2, only 12% of newborns were possibly candidates for CE (2/16), one case on the 14th DV and another on the 28th DV. **Conclusions:** Regarding the prediction of the degree of BPD, in general, both calculators were not adequate. Calculator 2 was better than calculator 1 for predicting BPD, but both were more useful for predicting the disease's non-occurrence. Both calculators underestimated the indication for postnatal corticosteroids. Therefore, the NICHD calculators should be used with caution when making therapeutic decisions.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; risk calculator; prematurity

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Linha do tempo de definições de displasia broncopulmonar	2
Figura 2. Classificação da displasia broncopulmonar (Jobe e cols., 2001)	3
Figura 3. Classificação da displasia broncopulmonar (<i>National Institute of Child Health and Human Development</i> , 2018)	4
Figura 4. Calculadora da <i>National Institute of Child Health and Human Development</i> , 2011	11
Figura 5. Calculadora da <i>National Institute of Child Health and Human Development</i> , 2022	11
Figura 6. Fluxograma de seleção da amostra	16
Tabela 1. Características maternas e gestacionais	17
Tabela 2. Características gerais e condições de nascimento dos recém-nascidos da amostra total e com displasia	17
Tabela 3. Principais morbidades da prematuridade apresentadas na amostra total de pacientes e com displasia broncopulmonar	18
Tabela 4. Suporte ventilatório da amostra total de recém-nascidos e com displasia broncopulmonar	19
Tabela 5. Predição de risco de acordo com as calculadoras nos três momentos de avaliação	19
Tabela 6. Porcentagem de acerto das calculadoras 1 e 2 em relação ao grau da displasia broncopulmonar	20
Tabela 7. Comparação entre as duas calculadoras em relação aos valores de Sensibilidade, Especificidade, Acurácia, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo nos 7º, 14º e 28º dias de vida	21
Tabela 8. Análise de concordância entre predição calculada e o diagnóstico de Displasia Broncopulmonar com 36 semanas de idade pós-menstrual (valores de <i>kappa</i>)	21
Tabela 9. Proporção de recém-nascidos que apresentavam risco elevado para DBP, candidatos a corticoide, de acordo com as calculadoras, nos diferentes momentos de avaliação	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS (em ordem alfabética)

AUC	Área sob a curva
B&M	Dispositivo bolsa-válvula-máscara
C	Comprimento
CE	Corticosteroide
CEAN	Corticosteroide antenatal
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DBP	Displasia broncopulmonar
DP	Desvio-padrão
DV	Dias de vida
E	Especificidade
ECN	Enterocolite necrosante
HMC	Hemocultura
HPIV	Hemorragia peri/intraventricular
HPP	Hipertensão pulmonar
IG	Idade gestacional
IMV	Ventilação mandatória intermitente
IOT	Intubação orotraqueal
IPM	Idade pós - menstrual
NICHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
NIPPV	Ventilação nasal com pressão positiva não invasiva
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Perímetro cefálico
PCA	Persistência do canal arterial
PEEP	Pressão positiva expiratória final
PN	Peso de nascimento
PNM	Pneumonia
PT	Prematuros

RN	Recém- nascido (s)
RNPT	Recém-nascido(s) prematuro(s)
RBPB	Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais
ROP	Retinopatia da prematuridade
RPMO	Rotura prematura de membranas ovulares
S	Sensibilidade
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
SEM	Semanas
SIMV	Ventilação mandatória intermitente sincronizada
SNAPPE	Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension II
SP	Sala de parto
SPU	Síndrome do pulmão úmido
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAF	Ventilação de alta frequência
VM	Ventilação mecânica
VMT	Ventilador Manual em T
VNI	Ventilação não invasiva
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO:

Resumo/Abstract

Lista de figuras e tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

1.	Introdução	1
1.1.	<i>Incidência da displasia broncopulmonar.....</i>	<i>1</i>
1.2.	<i>Definição e classificação.....</i>	<i>2</i>
1.3	<i>Fisiopatologia</i>	<i>4</i>
	1.3.1 <i>Imaturidade pulmonar</i>	<i>4</i>
	1.3.2 <i>Estresse oxidativo e inflamação.....</i>	<i>5</i>
	1.3.3 <i>Ventilação mecânica.....</i>	<i>5</i>
	1.3.4 <i>Morbidades associadas.....</i>	<i>5</i>
	1.3.5 <i>Fatores genéticos.....</i>	<i>6</i>
	1.3.6. <i>Outros fatores envolvidos</i>	<i>6</i>
1.4	<i>Abordagem preventiva e terapêutica</i>	<i>6</i>
1.5	<i>Instrumentos para predição.....</i>	<i>9</i>
2.	Justificativa do estudo	12
3.	Objetivos.....	12
3.1.	<i>Objetivo geral.....</i>	<i>12</i>
3.2.	<i>Objetivos específicos.....</i>	<i>12</i>
4.	Metodologia.....	13
4.1.	<i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>13</i>
4.2.	<i>Critérios de exclusão.....</i>	<i>13</i>
4.3.	<i>Variáveis estudadas.....</i>	<i>13</i>
4.4.	<i>Critérios e definições adotados.....</i>	<i>14</i>
4.5.	<i>Cálculo da predição de risco para displasia broncopulmonar.....</i>	<i>14</i>

4.6.	<i>Análise dos resultados</i>	15
4.7.	<i>Aspectos éticos</i>	16
5.	Resultados	16
5.1	<i>Características da amostra</i>	17
5.2	<i>Análise do cálculo de risco para displasia avaliado pelas calculadoras</i>	19
5.3	<i>Análise da predição das calculadoras em relação ao uso do corticoide para displasia broncopulmonar</i>	22
6.	Discussão	22
7.	Conclusões	26
8.	Considerações finais	27
9.	Referências	28
10.	Anexos	35

1. Introdução

A prematuridade, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como nascimento com idade gestacional inferior a 37 semanas, apresenta-se intimamente relacionada à morbimortalidade infantil. Anualmente, mais de 1 milhão de recém-nascidos (RNs) no mundo morrem por complicações relacionadas à prematuridade ¹. No Brasil, entre 2012 e 2019, os RNPT corresponderam a aproximadamente 10% do total de nascidos vivos ², com a prematuridade mantendo-se como principal causa de óbito em menores de 5 anos, segundo estudo epidemiológico que analisou as principais causas de morte na infância no Brasil, entre 1990 e 2015 ³.

As diversas morbidades típicas da prematuridade são mais frequentes quanto menor a idade gestacional, sendo os menores que 32 semanas os mais suscetíveis e com maior risco de morte ou desenvolvimento de sequelas⁴. Dentre essas morbidades destaca-se a displasia broncopulmonar (DBP), doença considerada como a mais grave complicação do RN pré-termo, caracterizada por alto grau de inflamação do pulmão imaturo⁵. A DBP pode causar sequelas pulmonares importantes⁶, além do comprometimento no crescimento e desenvolvimento, com reflexos negativos sobre a qualidade de vida futura dos pacientes acometidos ^{7,8,9}.

1.1. Incidência da displasia broncopulmonar

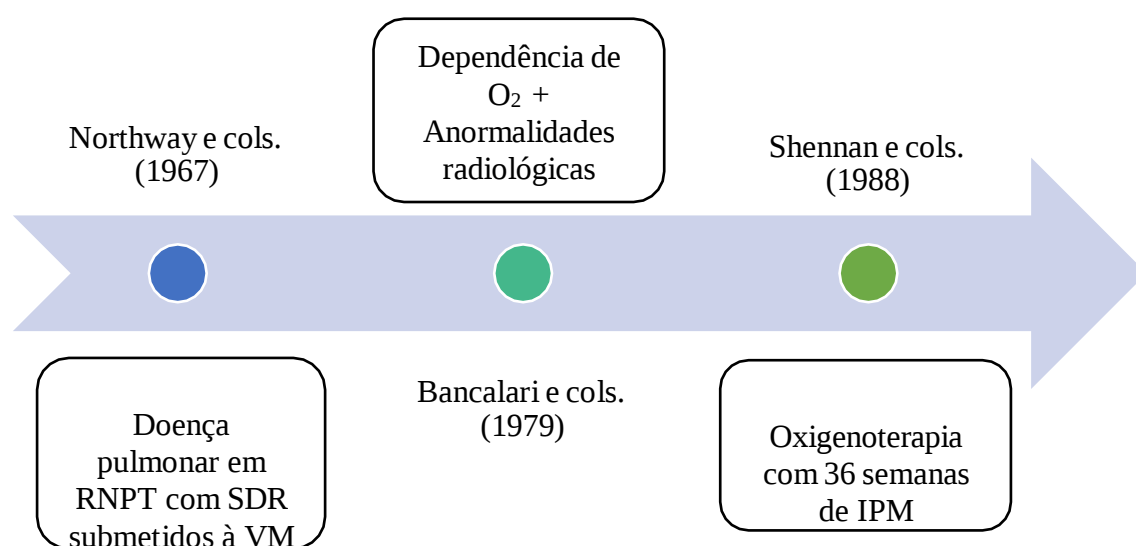
A DBP apresenta ampla variação na sua incidência, a depender do local de avaliação e das definições adotadas. Globalmente, um estudo recentemente publicado descreveu taxas com ampla variação, de 10 a 89% (10-73% na Europa, 18-89% na América do Norte, 18-82% na Ásia e 30-62% na Oceania)¹⁰. Em uma análise realizada por faixa de idade gestacional, estudo multicêntrico chinês com recém-nascidos de muito baixo peso (n = 768) mostrou incidência de 52% nos menores de 28 semanas, de 25% entre 28 e 31 semanas e de 5% nos nascidos entre 32 e 34 semanas ¹¹. Na América do Sul, estudo prospectivo descreveu taxa de 24% para recém-nascidos com peso de nascimento abaixo de 1500g ¹².

No Brasil, os dados são escassos e não uniformes. O estudo mais amplo realizado no país foi desenvolvido pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN). A análise de uma coorte prospectiva de 20 centros, incluindo 2646 RN, com idade gestacional entre 23 e 33 semanas, nascidos entre 2012 e 2013, descreveu incidência geral de 15%. Entre os RN que sobreviveram até 36 semanas de idade pós-menstrual (IPM) a taxa foi de 20% ¹³. Na análise da incidência da DBP nos países de baixa e média renda, há que se considerar a alta mortalidade de recém-nascidos menores que 32 semanas, o que justificaria as baixas taxas relatadas.

1.2. Definição e classificação da DBP

Desde a primeira descrição da DBP, feita em 1967 por Northway e cols.¹⁴, várias outras definições e critérios diagnósticos foram sugeridos. Inicialmente a DBP foi definida como uma doença pulmonar decorrente ao uso de ventilação mecânica e oxigênio em altas concentrações, em RNPT previamente diagnosticados com síndrome do desconforto respiratório (SDR). Posteriormente, Bancalari e cols.¹⁵ propuseram a definição de DBP como a dependência de oxigênio no RN pré-termo com 28 dias de idade pós-natal, associada a anormalidades radiológicas típicas. Mais tarde, Shennan e cols.¹⁶ sugeriram uma nova definição: a necessidade de oxigênio suplementar no RNPT, avaliado com 36 semanas de IPM (**Figura 01**).

Figura 1 – Linha do tempo de definições de displasia broncopulmonar.



RNPT: recém-nascido pré-termo; VM: ventilação mecânica; O₂: oxigênio; IPM: idade pós-menstrual

Fonte: elaborada pela autora

Ao longo das décadas, as novas terapêuticas e tecnologias incorporadas na assistência neonatal causaram impacto na sobrevivência de RNPT cada vez menores, provocando mudanças nas características das morbidades neonatais, incluindo a DBP. Neste aspecto, destaca-se o advento do corticoide antenatal (CEAN), o uso do surfactante exógeno e as diversas formas de suporte respiratório desenvolvidos nos últimos 30 anos. Além disso, o melhor entendimento da fisiopatologia da DBP trouxe mudanças e adaptações conceituais para a doença, sendo inclusive, criada uma terminologia denominada “nova DBP”, que se caracteriza por alterações

histopatológicas associadas ao desenvolvimento pulmonar interrompido, secundário a processo inflamatório crônico em RNs que apresentam SDR ⁸.

A maioria das publicações utiliza a definição proposta por Shennan e cols. ¹⁶, porém, algumas classificações propõem a divisão da doença em estágios da gravidade. Jobe classificou a DPB em três diferentes níveis de gravidade – leve, moderada e grave - com base na concentração de oxigênio necessária e/ou no tipo de suporte ventilatório utilizado no RN pré-termo com 36 semanas de IPM ¹⁷ (**Figura 02**).

Figura 2 - Classificação da DBP proposta por Jobe A. et al, 2001.

Idade gestacional	<32 semanas	≥32 semanas
Momento da avaliação	36 semanas de IPM ou na alta hospitalar, o que ocorrer primeiro	>28 ou <56 dias de vida ou na alta hospitalar, o que ocorrer primeiro
Uso de oxigênio > 21% por ao menos 28 dias E		
DBP leve	Respirando em ar ambiente com 36 semanas de IPM ou à alta hospitalar, o que ocorrer primeiro	Respirando em ar ambiente com 56 dias de vida ou à alta hospitalar, o que ocorrer primeiro
DBP moderada	Necessidade de FiO ₂ <30% com 36 semanas de IPM ou à alta hospitalar, o que ocorrer primeiro	Necessidade de FiO ₂ <30% com 56 dias de vida ou à alta hospitalar, o que ocorrer primeiro
DBP grave	Necessidade de FiO ₂ ≥30% e/ou pressão positiva com 36 semanas de IPM ou à alta hospitalar, o que ocorrer primeiro	Necessidade de FiO ₂ ≥30% e/ou pressão positiva com 56 dias de vida ou à alta hospitalar, o que ocorrer primeiro

Adaptado de Jobe et al ¹⁷

DBP: Displasia broncopulmonar; IPM: idade pós-menstrual; FiO₂: Fração inspirada de oxigênio

Mais recentemente, o Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (*National Institute of Child Health and Human Development - NICHD*), sugeriu mudanças nessa classificação (**Figura 03**), dividindo a DBP em graus I, II, III, ainda se baseando no tipo de suporte ventilatório e oxigenoterapia utilizados, entretanto, excluindo a respiração em ar

ambiente e acrescentando um subtipo no grau III quando óbito precoce pela doença (entre 14 dias de idade pós - natal e 36 semanas de IPM) ¹⁸.

Figura 3 – Classificação da DBP, segundo o *NICHD*, 2018.

Grau	VM	CPAP, NIPPV ou cateter nasal ≥3L/min	Cateter nasal fluxo 1- 3L/min	Capacete de oxigênio	Cateter nasal fluxo <1L/min
I	-	21%	22-29%	22-29%	22-70%
II	21%	22-29%	≥30%	≥30%	>70%
III	>21%	≥30%	-	-	-
III(A)	Óbito precoce (entre 14 dias pós- natal e 36 semanas) devido à doença pulmonar parenquimatosa persistente e falência respiratória que não pode ser atribuída a outras morbidades neonatais (como enterocolite necrosante, hemorragia periventricular, sepse, cuidados paliativos, etc.)				

Adaptado de Higgins et al ¹⁸

VM: Ventilação mecânica; CPAP: Pressão positiva contínua nas vias aéreas; VNIPP: Ventilação nasal com pressão positiva não invasiva; L/min: litro(s) por minuto

Propostas diferentes ou reformuladas para definição e classificação da DBP continuam surgindo na literatura. Como exemplo, Isayama e cols.¹⁹, propõem uma “mudança” do momento de avaliação da DBP para 40 semanas de IPM no lugar das 36 semanas de IPM, classicamente utilizada. Os autores mostram que o pior prognóstico da DBP no longo prazo, como maior taxa de mortalidade, pior desenvolvimento neurológico e possíveis problemas pulmonares crônicos, ocorre quando o RNPT ainda é dependente de algum suporte respiratório com a IPM de 40 semanas.

1.3. Fisiopatologia da DBP

A DBP é uma doença de origem multifatorial, sendo que no seu mecanismo fisiopatológico estão envolvidos, entre outros, os fatores pré-natais, a imaturidade pulmonar e os agravos pós-natais (com estímulos inflamatórios e mecanismos de lesão, reparo e cicatrização) ²⁰.

1.3.1. Imaturidade pulmonar:

Durante a morfogênese, o pulmão visa compor uma estrutura alveolar na qual possa ocorrer a troca gasosa. Inicialmente, na fase embrionária (4-7semanas), ocorre o surgimento dos

divertículos respiratórios e a ramificação da árvore respiratória. A seguir, na fase pseudoglandular (6-16 semanas), há o crescimento dos ductos nos segmentos broncopulmonares. Na fase canalicular (16-26 semanas), ocorre a formação dos bronquíolos respiratórios e aumento da vascularização pulmonar. Já na fase sacular (26-36 semanas), no último trimestre, ocorre o processo de septação, aumentando o número de alvéolos e é definida a superfície de troca gasosa. Nesta fase, ocorre também o amadurecimento das células epiteliais pulmonares, com a diferenciação para pneumócitos tipo I e II, sendo estes últimos, responsáveis pela produção de surfactante. A ocorrência do nascimento prematuro, na transição entre os estágios canalicular e sacular, se associa a prejuízo no processo de alveolarização pulmonar, deficiência quantitativa e qualitativa de surfactante pulmonar, bem como alterações na microvasculatura pulmonar, resultando em um órgão suscetível ao desenvolvimento da DBP²¹. Na vida extrauterina, esse pulmão imaturo continuará seu processo de desenvolvimento e amadurecimento em ambiente desfavorável, frequentemente submetido a agressões relacionadas ao suporte respiratório do RN e às morbidades frequentemente encontradas neste tipo de paciente²².

1.3.2. Estresse oxidativo e inflamação:

A lesão pulmonar induzida pelo oxigênio é deflagrada pela produção de radicais livres²⁰, que interagem com o surfactante pulmonar e induzem a morte de células respiratórias^{23,24}. A lesão pulmonar causada pelo estresse oxidativo é particularmente relevante nos RN menores que 32 semanas de idade gestacional, nos quais a atividade das enzimas antioxidantes, como a superóxido desmutase, a catalase e o glutathione é reduzida²⁵. A agressão ao epitélio pulmonar e ao endotélio capilar como consequência do processo inflamatório local, também potencializa a deterioração pulmonar²⁰. Estudo amplo com RN pré-termo extremos (n=1067) encontrou associação positiva entre a maior concentração de interleucinas 1b, 6, 8, 10 e interferon gama e o risco de morte ou DBP com 36 semanas de IPM²⁶.

1.3.3. Ventilação mecânica:

O desenvolvimento da DBP está intimamente relacionado a estratégias ventilatórias mais agressivas. A ventilação pulmonar com utilização de pressão inspiratória elevada e de volume corrente excessivo (volutrauma), geram hiperdistensão dos alvéolos e de outras estruturas pulmonares, caracterizando a chamada lesão pulmonar induzida pela ventilação, com consequente risco para desenvolvimento da DBP. Em contrapartida, estudos recentes mostram que a utilização de estratégias ventilatórias não invasivas e de um conjunto de outras medidas, denominadas como ventilação protetora ou gentil, reduzem a chance da doença^{27,28}.

1.3.4 Morbidades associadas:

A liberação de mediadores inflamatórios que ocorre nas infecções contribui na patogênese da DBP. A exposição pré-natal à inflamação, como ocorre na corioamnionite, e às infecções pós-natais, como a sepse e enterocolite necrosante, aumentam o risco de DBP ²⁰. Além disso, pacientes com sepse podem permanecer por maior tempo em ventilação mecânica, o que potencializa ainda mais o risco do desfecho da doença ²⁹.

A persistência do canal arterial (PCA) é outro exemplo de doença comumente associada ao maior risco de DBP. O *shunt* esquerda-direita pelo canal arterial patente causa aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, com consequente edema intersticial e redução da complacência pulmonar, associada ao aumento da resistência das vias aéreas. Essa condição pode exigir um suporte ventilatório mais agressivo, com utilização de pressões inspiratórias e concentração de oxigênio elevadas, resultando em maior risco de lesão pulmonar ³⁰.

1.3.5 Fatores genéticos:

Embora ainda com pouca documentação na literatura, o papel de genes específicos na expressão da DBP tem sido objeto de pesquisas. Foi identificada, por exemplo, a “supertransmissão” pelos pais do alelo A de rs4351 no gene da enzima conversora de angiotensina em pacientes com DBP ³¹. Em outro estudo do genoma, o gene SPOCK2 foi associado à doença ³². A associação entre sexo masculino e risco de DBP ou óbito é frequentemente encontrada ³³, contudo, os mecanismos que influenciam para essa desvantagem ainda não estão bem elucidados³⁴.

1.3.6 Outros fatores envolvidos:

A condição nutricional do RN também exerce papel importante na fisiopatologia da DBP ⁵. A restrição de crescimento fetal, assim como a desnutrição pós-natal devida à dificuldade em se oferecer quantidade suficiente de energia e nutrientes ao RNPT, aumentam o risco para DBP ^{35,36}. Estudos mostram que os aportes calórico e proteico abaixo do recomendado na primeira semana de vida se associam com o desenvolvimento doença ²⁰.

Tem se estudado, ainda, a influência da disbiose pulmonar na patogênese da DBP, visto que tal associação já foi feita com outras patologias pulmonares, como asma e fibrose cística. A baixa diversidade do microbioma pulmonar (em especial dos lactobacilos ao nascimento, os quais apresentam propriedades anti-inflamatórias) têm mostrado relação com o desenvolvimento da DBP devido ao seu papel na resposta imune. Porém, a interação entre os genes do microbioma e do hospedeiro ainda não foi totalmente esclarecida ³⁷.

1.4. Abordagem preventiva e terapêutica da DBP

A característica multifatorial da etiologia da DBP, as dificuldades para sua definição e a multiplicidade de sintomas relacionados à doença resultam em importantes limitações tanto na proposição de medidas preventivas, como de terapêutica adequada. Dentre as propostas mais frequentemente discutidas, destacam-se, na assistência neonatal: a reposição de surfactante, o uso de suporte respiratório não invasivo, o suporte nutricional adequado e, mais especificamente, a administração de diuréticos e corticosteroides.

A terapia com surfactante exógeno promove o recrutamento alveolar, otimiza a capacidade residual funcional, estabiliza as vias aéreas terminais e reduz as atelectasias, permitindo a diminuição dos parâmetros ventilatórios, minimizando, dessa forma, o dano pulmonar. A administração precoce de surfactante traqueal por meio de cateter fino, associada às técnicas de assistência ventilatória menos invasivas são consideradas formas preventivas da DBP ^{38,39}. Estudo recente sobre reposição de surfactante por meio de cateter fino mostrou redução de desfechos negativos (como intubação nas primeiras 72 horas de vida e morte na primeira hospitalização), bem como diminuição das taxas de DBP nos sobreviventes ⁴⁰.

A nutrição adequada do RN pré-termo, com introdução precoce de dieta enteral e oferta de leite materno se associam com melhor prognóstico pulmonar ⁴¹. Além disso, destaca-se a importância da nutrição com dieta adequada no paciente com doença instalada, devido ao aumento das demandas energéticas ⁴². Pesquisas sugerem ainda que a suplementação com altas doses de vitamina A pode reduzir a incidência de DBP, pelo seu papel no processo de diferenciação, regeneração e reepitelização do tecido pulmonar ^{43,44}. Contudo, ensaio duplo cego de 2021 ⁴⁵ mostrou que não houve alteração na gravidade da DBP com esta suplementação. Além disso, a administração da vitamina A por via intramuscular em pacientes com menor massa muscular e pele frágil, como RNPT, pode associar-se à dor e maior risco para sepse mesmo nos maiores de 1000g, não justificando, dessa forma, seu uso ⁴⁶.

O uso de diuréticos ainda é motivo de controvérsias na literatura, sendo, na maior parte das publicações, sugerido para casos individualizados, quando houver comprometimento clínico, associado à congestão pulmonar ^{47,48}. Embora a terapia combinada hidroclorotiazida-espironolactona tenha sido associada a melhora na complacência e resistência pulmonar após 4 semanas de uso em ensaio randomizado controlado por placebo ⁴⁹, tais efeitos não persistiram após a sua descontinuação nem reduziram o tempo de oxigenoterapia. Revisões sistemáticas da Cochrane ^{50,51} sobre o uso do diurético de alça furosemida não encontraram resultados positivos consistentes quando utilizado antes ou após de 3 semanas de vida. Além disso, tal medicação

tem sido associada a complicações no longo prazo como nefrocalcinose ⁵², distúrbios eletrolíticos e ototoxicidade ⁵³.

Os corticosteroides têm sido amplamente estudados e utilizados para prevenir e tratar a DBP desde o final da década de 1970. Suas propriedades anti-inflamatórias e seu papel na produção de surfactante, diferenciação celular e auxílio na reabsorção de líquido pulmonar, oferecem a base para seu uso por atuarem nos processos envolvidos na fisiopatologia da DBP ^{54,55}.

A administração antenatal de corticoide na gestante se relaciona a vários benefícios ao RNPT, como: aceleração da maturação pulmonar, redução da incidência, gravidade e mortalidade da síndrome do desconforto respiratório, além de efeitos neuroprotetores, devidos à redução da incidência de hemorragia peri e intraventricular. Porém, o efeito do corticoide pós-natal na redução da incidência de DBP é ainda duvidoso ⁵⁶⁻⁵⁸. A administração de corticoide pós-natal pode ter algum efeito benéfico na redução de desfechos relacionados à DBP. Porém, a dose exata e o melhor momento para sua administração, de forma a maximizar suas propriedades e minimizar efeitos adversos, permanecem incertos ⁵⁹.

Com base na fisiopatologia da DBP, seria razoável assumir que administração de corticoides nas fases precoces da vida, antes da instalação definitiva da doença, seria o ideal. O objetivo dessa terapia precoce seria de bloquear ou minimizar os efeitos da cascata inflamatória no tecido pulmonar. Porém, estudos revelam que o uso da droga na primeira semana no RNPT de risco se associa com aumento das taxas de hiperglicemia, cardiomiopatia hipertrófica, sangramento ou perfuração intestinal, alteração no crescimento e sequelas neurológicas graves, como a paralisia cerebral ^{60,61}. Por outro lado, esse risco é minimizado se a droga é administrada após os 7 dias de vida ⁶². Já foi demonstrado que a dexametasona melhora a função pulmonar, facilitando o desmame ventilatório e a extubação ^{39,63-66}. Recente revisão sistemática e metanálise incluindo 62 ensaios clínicos randomizados indicou que o uso entre 8-14 dias de idade pós-natal de dexametasona sistêmica, apresentou-se como a intervenção mais bem-sucedida em termos de prevenção de mortalidade por DBP ⁶¹.

Além do momento de administração, também o tipo de corticoide a ser utilizado é objeto de discussão. Devido às suas propriedades mineralocorticoides, glicocorticoides e maior semelhança com o cortisol endógeno, a hidrocortisona tem sido estudada como alternativa ao uso da dexametasona, entretanto, a Academia Americana de Pediatria desde 2010 reforça que ainda não existem dados que amparem sua recomendação ⁶⁷. Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, com 800 RN < 30 semanas e intubados por 7 dias ou mais, avaliou os efeitos da hidrocortisona administrada entre 14 e 28 dias de vida (4mg/kg/dia por 10 dias). Os resultados não evidenciaram aumento na taxa de sobrevivência ⁶⁸. Além disso,

recente metanálise identificou risco aumentado para sepse tardia e perfuração intestinal com o uso da hidrocortisona ⁶⁹.

Embora não haja consenso definitivo, com os dados disponíveis na literatura, a dexametasona ainda tem a preferência pela maioria dos autores que a indicam, não como rotina, mas para uso selecionado em RNs que permanecem intubados, na menor dose e tempo possíveis, a partir da segunda semana de vida ⁶⁹. Metanálise de 23 estudos publicada em 2021 pela Cochrane, incluindo 1817 RN, mostra redução da mortalidade, das taxas de DBP e do desfecho combinado morte ou DBP, quando qualquer corticoide (hidrocortisona ou dexametasona) é administrado após 7 dias de vida. Analisando-se separadamente cada uma das drogas, a taxa de DBP ou DBP e morte, apenas ocorrem com o uso da dexametasona. No longo prazo, também não houve aumento de risco para paralisia cerebral ⁷⁰. Quanto ao uso de corticoides inalatórios, destaca-se que não se comprovou superioridade em detrimento dos sistêmicos, podendo inclusive ter efeito de aumento na mortalidade ⁷¹.

Apesar desses resultados, os dados publicados até o momento ainda não são capazes de fornecer com precisão a resposta para qual seria o momento correto para indicação do corticoide para o RN de risco. Neste sentido, várias pesquisas são realizadas com a intenção de desenvolver instrumentos de predição da DBP, o que possibilitaria a identificação individualizada dos pacientes que poderiam se beneficiar da corticoterapia.

1.5. Instrumentos para predição da DBP

Instrumentos preditores de DBP objetivam prever os pacientes com maior chance de desenvolver a DBP e assim serem utilizados para o planejamento da abordagem dos casos, principalmente quanto a indicação do corticoide, o mais precocemente possível. Dado o impacto da DBP no curto e no longo prazo, as limitações diagnósticas e variedade de manifestações clínicas a ela associadas, a utilização desses instrumentos de predição pode ser útil na prática clínica.

No geral, esses modelos são elaborados a partir da identificação dos fatores de risco mais fortemente relacionados com o desenvolvimento da doença, avaliados por meio de regressão logística multivariada e construção de curvas ROC. Por exemplo, o normograma proposto por Min Song e cols. ⁷² considera a idade gestacional, o tempo de ventilação mecânica e os níveis de peptídeo natriurético (NT-proBNP), metabólito secretado pelos cardiomiócitos em resposta a sobrecarga fluídica, frequentemente mais elevados em pacientes com DBP. A partir de um escore calculado com essas variáveis, o normograma faz uma previsão de risco

para desenvolvimento da doença ⁷³. Outro exemplo de análise de predição da DBP que tem sido bastante estudado e utilizado é a ultrassonografia pulmonar. A partir das imagens pulmonares, obtidas de forma sistematizada, um escore é calculado, identificando os RNs de maior risco para a doença ⁷⁴⁻⁸⁶.

Dentre as diversas ferramentas propostas, as calculadoras de risco desenvolvidas pela NICHD são as mais conhecidas. A primeira versão foi publicada em 2011, com atualização em 2022⁸⁷⁻⁸⁸. A calculadora de 2011 analisou recém-nascidos de 17 centros, entre 2000 e 2004, com peso de nascimento entre 401 e 1250g e idade gestacional de 23 a 30 semanas. Incluiu como parâmetros: idade gestacional, peso de nascimento, sexo, raça/etnia (caucasiano, hispânico e negro), idade pós-natal (1,3,7,14,21 e 28 dias de vida), fração inspirada de oxigênio (FiO₂) e tipo de suporte ventilatório: ventilação de alta frequência (VAF), ventilação mandatória intermitente (IMV)/ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV), pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), cânula nasal/halo e nenhum suporte. Em 2022, a calculadora foi revisada de forma a refletir as atualizações da DBP no decorrer dos anos. A análise, desta vez, incluiu recém-nascidos de 2011 a 2017, de 23 a 28 semanas e adicionou alguns fatores envolvidos na patogênese da doença, como uso de corticoide antenatal (para avaliação no dia 1) e presença de enterocolite necrosante (para avaliação nos dias 14 e 28). Também subdividiu os tipos de suporte ventilatório e excluiu o 21º dia pós-natal da análise. O objetivo desta atualização foi criar uma ferramenta com enfoque na gravidade da doença, determinando quais os critérios mais capazes de prever os desfechos respiratórios e de neurodesenvolvimento em RNPT na idade pós-menstrual de 18 a 26 meses.

Os resultados obtidos pelos aplicativos calculam a probabilidade do recém-nascido de desenvolver a DBP, classificando-a em leve, moderada ou grave, no caso da calculadora de 2011 (**Figura 04**), e em graus I, II e III, com a calculadora de 2022 (**Figura 05**). Muito embora essas calculadoras sejam reconhecidas como úteis na prática clínica, foram pouco estudadas em localidades diferentes daquelas onde foram desenvolvidas, havendo necessidade de serem testadas em serviços distintos, com características assistenciais próprias.

Figura 4 – Calculadora *NICHD*, 2011.

Neonatal BPD Outcome Estimator Infants with GA 23-30 weeks & Birth Weight 501-1249g	
Information at Time of Birth	
Gestational Age (Weeks)	-- Select -- ▾
Birth Weight (Grams)	
Sex	-- Select -- ▾
Race / Ethnicity	-- Select -- ▾
Postnatal Day	-- Select -- ▾
Ventilator Type	-- Select -- ▾
FiO ₂ ¹	

Disponível em: <https://neonatal.rti.org/index.cfm>

Figura 5 – Calculadora *NICHD*, 2022.

Neonatal BPD Outcome Estimator (2022) Infants with GA 23-28 weeks & Birth Weight 501-1250g		
Information at Time of Birth		
Postnatal Day	-- Select -- ▾	Please select.
Gestational Age (Weeks)	-- Select -- ▾	Please select a value between 23 and 28.
Birth Weight (Grams)		Please enter a value between 501 and 1250.
Sex	-- Select -- ▾	Please select.
ANS should only be entered for postnatal day 1.		
ANS	ANS should only be entered for postnatal day 1. -- Select -- ▾	Please select
Surgical necrotizing enterocolitis should only be entered for postnatal days 14 and 28.		
Surgical Necrotizing Enterocolitis	Surgical necrotizing enterocolitis should only be entered for postnatal days 14 and 28. -- Select -- ▾	Please select
Respiratory Support Type	-- Select -- ▾	Please select.
FiO ₂ ¹		Please enter a value between 21 and 100.

¹Enter the FiO₂ content in percent, e.g., enter 23.22% as 23.22.

Disponível em: <https://neonatal.rti.org/index.cfm>

Obs. Somando-se a probabilidade de risco de DBP moderada a grave ou grau II a III, se o valor for superior a 60%, considera-se o início da terapia com corticoide⁸⁹.

2. Justificativa do estudo

A displasia broncopulmonar é uma doença grave, associada a alta mortalidade e importantes repercussões no desenvolvimento futuro de RNPT, causando comprometimento da qualidade de vida, com reflexos sociais e econômicos impactantes. O uso de calculadoras de risco, capazes de estimar a chance do desenvolvimento da DBP, tem sido proposto por entidades médicas americanas, mas sua aplicação no Brasil nunca foi testada. A Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, serviço de nível terciário de assistência, se caracteriza por prestar atendimento a recém-nascidos de muito baixo peso, de alto risco para o desenvolvimento de DBP, configurando, portanto, cenário oportuno para estudo.

A proposta deste estudo consiste em avaliar os RN pré-termo quanto ao desenvolvimento de DBP, utilizando as calculadoras de risco. A hipótese é que essas ferramentas podem ser úteis para o diagnóstico precoce da doença, dando subsídios para o planejamento da terapia adequada.

A principal pergunta a ser respondida por essa pesquisa é: As calculadoras de risco para displasia broncopulmonar, propostas pelo *National Institute of Child Health and Human Development*, podem ser úteis para a predição do diagnóstico precoce da doença na realidade de um serviço de assistência neonatal de nível terciário brasileiro?

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral:

Avaliar a utilidade das calculadoras de risco para displasia broncopulmonar em RN pré-termo menores que 31 semanas em uma unidade neonatal de nível terciário de assistência.

3.2. Objetivos Específicos:

Em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional abaixo de 31 semanas, avaliados com 7,14 e 28 dias de vida:

- Confrontar o risco de DBP previsto pelas calculadoras com o diagnóstico confirmado da doença;
- Investigar a validade de predição das calculadoras quanto ao grau de DBP previsto;
- Comparar, no grupo de RN pré-termo menores de 29 semanas, as duas calculadoras (2011 versus 2022), em relação à predição para DBP;

- Avaliar o desempenho das calculadoras em relação à porcentagem de acerto quanto ao uso de corticoide pós-natal.

4. Métodos:

Estudo observacional de coorte retrospectivo, realizado no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021, na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Os dados foram obtidos por meio da consulta ao banco de registros da unidade e aos prontuários médicos, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

4.1. Critérios de inclusão: RN pré-termo menores que 31 semanas de idade gestacional, com peso de nascimento entre 501 e 1249 g, sem malformações incompatíveis com a vida e infecções congênitas sintomáticas, nascidos no serviço e que foram internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Os limites de peso e de idade gestacional foram definidos de acordo com os critérios necessários para a utilização das calculadoras de risco para DBP.

4.2. Critérios de exclusão: foram excluídos os casos nos quais os dados necessários para análise não estavam disponíveis nos livros de registro e prontuários eletrônicos; também os óbitos e transferências antes de 36 semanas de idade pós - menstrual.

4.3. Para caracterização dos recém-nascidos foram avaliadas as seguintes variáveis:

- **Relacionadas aos RN:**

- **Características gerais e condições de nascimento:** peso ao nascer, idade gestacional, sexo, tipo de parto, boletim de Apgar, manobras de reanimação em sala de parto (ventilação com pressão positiva, uso de CPAP, intubação orotraqueal, massagem cardíaca e uso de medicamentos);
- **Morbidades neonatais:** escore de risco de mortalidade à internação (SNAPPE II ⁹⁰), diagnósticos de: síndrome do desconforto respiratório (SDR), síndrome de escape de ar, síndrome do pulmão úmido (SPU), hipertensão pulmonar (HPP), hemorragia pulmonar, pneumonia congênita, persistência do canal arterial (PCA), enterocolite necrosante (NEC) com estadio maior ou igual a II, de acordo com a classificação de Bell ⁹¹, hemorragia peri e intraventricular (HPIV), retinopatia da prematuridade (ROP), sepse precoce (caracterizada em até 72h; suspeita clínica e/ou hemocultura positiva), sepse tardia (com hemocultura positiva);

- **Assistência respiratória recebida:** administração de surfactante, uso de corticosteroide pós-natal para DBP, tempo de oxigênio; necessidade e tempo de ventilação mecânica; uso exclusivo de ventilação não invasiva (VNI);
- **Desfechos principais:** dependência de oxigênio aos 28 dias de vida e diagnóstico de DBP, definido como a dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós - menstrual.
- **Relacionadas às mães:** doença hipertensiva materna (hipertensão crônica ou gestacional), realização de pré-natal, rotura prematura de membranas ovulares, uso de corticoide antenatal e presença de corioamnionite (suspeita clínica ou diagnóstico confirmado por exame anatomopatológico).

4.4. Critérios e definições adotados: a idade gestacional foi considerada de acordo com o melhor método de avaliação obstétrica ou por meio da avaliação física (morfológica e neurológica) do RN pelo método de New Ballard ⁹². Doença pulmonar crônica foi definida como a dependência de oxigênio com 28 dias de vida e displasia broncopulmonar como dependência de oxigênio com 36 semanas de idade pós-menstrual. Ventilação não invasiva (VNI) foi considerada como uso de CPAP nasal ou ventilação nasal com pressão positiva não invasiva (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 Papile e cols ⁹³. O diagnóstico de NEC foi de acordo com a classificação de Bell ⁹¹ e a ROP classificada de acordo com exame de fundo de olho realizado por oftalmologistas do serviço. Os diagnósticos das demais morbidades foram considerados de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais adotados na unidade.

4.5. Cálculo da predição de risco para DBP:

O cálculo de risco para desenvolvimento da DBP, foi realizado segundo os critérios das Calculadoras de Risco do NICHD, de 2011 (neste estudo definida como “calculadora 1” - **Calc. 1 – figura 05**) e de 2022 (definida como “calculadora 2” - **Calc. 2 – figura 06**)^{87,88}. Os seguintes dados foram coletados:

Para utilização da Calc.1: idade gestacional (semanas), peso ao nascer (gramas), sexo, etnia, tempo de vida (dias), tipo de ventilação (nenhuma, CPAP, oxigênio inalatório, ventilação mecânica invasiva convencional, NIPPV, ventilação mecânica de alta frequência), concentração de oxigênio (porcentagem);

Para utilização da Calc.2: idade gestacional (semanas), peso ao nascer (gramas), sexo, tempo de vida (dias), tipo de ventilação (nenhuma, CPAP, oxigênio inalatório, ventilação mecânica invasiva convencional, NIPPV, ventilação mecânica de alta frequência) e presença de NEC.

Os valores obtidos nos 7º, 14º e 28º dias de vida foram transcritos para as calculadoras *online*, disponíveis para uso público no endereço: <https://neonatal.rti.org/index.cfm>. Considerou-se a etnia como “hispanica” para a totalidade dos casos. Os resultados obtidos por meio do uso das calculadoras mostram a porcentagem de risco para óbito e para o desenvolvimento de DBP.

Para a determinação do grau de DBP, a Calc. 1 utiliza a proposta por Jobe et al.¹⁷, que classifica a DBP como leve, moderada ou grave (**Figura 2**); a Calc. 2 utiliza a classificação de Higgins et al.¹⁸, como DBP grau I, II, III (**Figura 3**).

Para averiguação da utilidade das calculadoras, os valores obtidos de cada recém-nascido foram confrontados com o diagnóstico de DBP que eles receberam ao completar 36 semanas de IPM. Para que as calculadoras pudessem ser avaliadas quanto à sua capacidade de predição do grau de DBP, todos os casos foram revistos pelos pesquisadores, de acordo com o descrito acima.

Os pacientes foram avaliados na sua totalidade e subdivididos em duas faixas de idade gestacional: menores que 31 semanas (para utilização da **Calc. 1** - 2011) e menores que 29 semanas (para utilização da **Calc. 2** - 2022). A calculadora 1 foi analisada na população geral (<31 semanas) e no subgrupo abaixo de 29 semanas de idade gestacional. As calculadoras 1 e 2 foram comparadas entre si, na faixa de idade gestacional abaixo de 29 semanas.

4.6. Análise dos resultados:

Análise descritiva, com tabelas de frequência, mostrando média e desvio padrão ou mediana e interquartis. Para avaliação da calculadora de risco na predição de confirmação diagnóstica de DBP foram calculados os valores de sensibilidade (S), especificidade (E), acurácia (A), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e coeficiente de kappa⁹⁴. Os cálculos foram realizados considerando uma chance maior que 60% para o desenvolvimento da DBP, somadas as porcentagens de risco previstas para qualquer grau de doença.

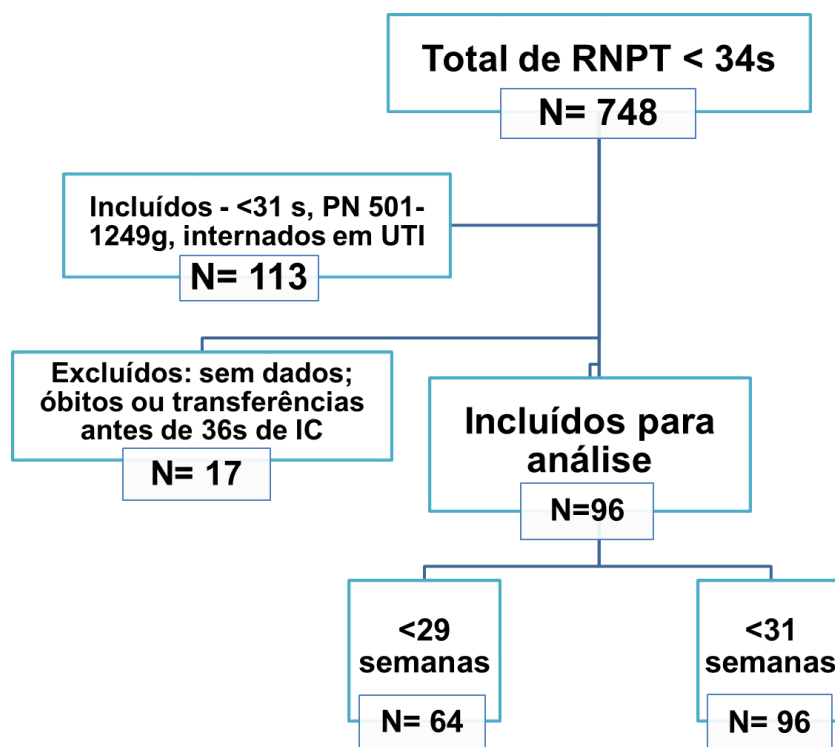
4.7. Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 59645422.0.0000.5411) da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP (anexo 1).

5. Resultados

No período do estudo, de janeiro de 2017 a dezembro de 2021, foram identificados 748 nascidos vivos menores que 34 semanas. Foram contabilizados 113 RN que atenderam aos critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de exclusão, obteve-se uma amostra de 96 pacientes (**Figura 04**). A incidência de DBP na amostra total foi de 32% (31/96) e no subgrupo menor que 29 semanas de 40% (26/64).

Figura 6 – Fluxograma de seleção da amostra



5.1 Características da amostra

A **Tabela 01** apresenta as principais características maternas e gestacionais na amostra total e nos RNs que desenvolveram DBP, com destaque para o uso de corticoide antenatal, que foi de 87 % e 80% respectivamente.

Tabela 1. Características maternas e gestacionais.

Variável	Todos N = 96	DBP N=31
Idade (anos), Média $\pm$ DP	27 $\pm$ 7	28 $\pm$ 7
Pré-natal (%)	94 (98)	30 (96)
Doença hipertensiva (%)	39 (41)	12 (38)
Diabetes	9 (9)	1 (3)
Bolsa rota (%)	12 (12)	2 (6)
Corioamnionite (%)	12 (12)	2 (6)
Corticoide antenatal < 34 semanas (%)	84 (87)	25 (80)

As características gerais e sobre as condições de nascimento estão descritas na **Tabela 02**. Observa-se que a amostra foi constituída predominantemente por RNPT menores que 29 semanas (67%), que necessitaram de reanimação em sala de parto (67%). Nenhum RN recebeu massagem cardíaca ou drogas na reanimação.

Tabela 2. Características gerais e condições de nascimento da amostra total e dos recém-nascidos com displasia broncopulmonar.

Variáveis	Total N=96	DBP N=31
Sexo feminino (%)	50 (52)	14 (45)
Idade gestacional (semanas)		
< 29 (%)	64 (67)	26 (84)
29-30 (%)	32 (33)	5 (16)
Parto cesáreo (%)	67 (70)	23 (74)
PN(g) - (média $\pm$ DP)	986 $\pm$ 174	900 $\pm$ 170
Apgar 5' < 7 (%)	21 (22)	2 (6)

Tabela 2. Características gerais e condições de nascimento da amostra total e dos recém-nascidos com displasia broncopulmonar (continuação)

Variáveis	Total N=96	DBP N=31
Reanimação na SP (%)	64 (67)	23 (74)
B&M (%)	3 (3)	3 (9)
VMT (%)	61 (63)	18 (58)
IOT (%)	29 (30)	10 (32)
CPAP na SP (%)	62 (65)	17 (54)
SNAPPE II ¹ > 20 (%)	28 (29)	24 (77)

PN: peso ao nascer; DP: desvio padrão; SP: sala de parto; B&M: dispositivo bolsa-válvula-máscara; VMT: ventilador manual em T; IOT: intubação orotraqueal; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*
1-Escore de risco de mortalidade à internação

A **tabela 03** descreve as principais morbidades relacionadas à prematuridade. encontradas, com destaque para a presença de SDR em 67% da amostra total, atingindo 90% nos RN pré-termo com DBP. A **tabela 04** discrimina a assistência respiratória utilizada, bem como a porcentagem de realização de corticoterapia pós-natal para DBP.

Tabela 3. Principais morbidades apresentadas na amostra total e nos recém-nascidos com displasia broncopulmonar.

Variáveis	Total N=96	DBP N=31
SDR (%)	64 (67)	28 (90)
HPP (%)	5 (5)	6 (19)
PNM congênita (%)	4 (4)	4 (12)
PNM hospitalar (%)	7 (7)	6 (19)
HPIV (%)	25 (26)	16 (51)
ROP (%)	23 (24)	9 (29)
PCA (%)	32 (33)	19 (61)
ECN (%)	8 (8)	3 (9)
Sepse precoce (%)	17 (18)	3 (9)
Sepse tardia (HMC+) (%)	21 (22)	10 (32)

SDR: síndrome do desconforto respiratório; HPP: hipertensão pulmonar persistente; PNM: pneumonia; HPIV: hemorragia peri-intraventricular; ROP: retinopatia da prematuridade; PCA: persistência do canal arterial; ECN: enterocolite necrosante; HMC +: hemocultura positiva.

Tabela 4. Suporte ventilatório da amostra total de recém-nascidos e com displasia broncopulmonar.

Variáveis	Total N=96	DBP N=31
- VM (%)	65 (68)	27 (87)
- tempo de VM (dias; média $\pm$ DP)	12 $\pm$ 19	29 $\pm$ 24
- VMNI (%)	75 (78)	29 (93)
- CPAP (%)	94 (98)	31 (100)
- VAF (%)	5 (5)	5 (16)
Corticosteroide pós-natal (%)	18 (19)	17 (54)

VM: ventilação mecânica; VMNI: ventilação mecânica não invasiva; VAF: ventilação de alta frequência. CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*

5.2 Análise do cálculo de risco para DBP avaliado pelas calculadoras

A **tabela 05** mostra as predições feitas pelas calculadoras nos diferentes dias de avaliação, confrontadas com o diagnóstico definitivo de DBP. Observa-se que a predição pela calculadora 1, nos diferentes dias de avaliação, superestimou o diagnóstico de DBP em 18-20 pontos percentuais. A calculadora 2, por sua vez, mostrou valores de predição iguais ou próximos ao diagnóstico confirmado de DBP, em todos os momentos de avaliação.

Tabela 5. Predição de risco geral, de acordo com as calculadoras 1 e 2 nos três momentos de avaliação.

Calculadora	Predição de DBP-36 (%)			Diagnóstico (%)
	7º DV	14º DV	28º DV	
1 (n = 96)	49 (51)	48 (50)	50 (52)	31 (32)
2 (n = 64)	26 (41)	23 (36)	27 (42)	26 (41)

DBP-36: displasia broncopulmonar com 36 semanas de idade pós - menstrual; DV: dias de vida.

A **tabela 06** mostra o desempenho de ambas as calculadoras na sua capacidade de predição do grau de DBP, de acordo com o proposto por cada uma delas. Nota-se que a calculadora 1 apresentou porcentagem baixa de acertos ($\leq 20\%$) em todos os momentos, exceto no 28º dia (100%, para os dois casos de DBP leve). Com a calculadora 2, a predição para DBP

de grau I foi de 85%, nos três momentos de avaliação, mas com acerto de predição de 0 a 1% para DBP graus II e III.

Tabela 6. Porcentagem de acerto das calculadoras 1 e 2 em relação ao grau de displasia broncopulmonar.

Diagnóstico de DBP-36	Total de casos	Número de casos previstos /acertos (%)		
Graus	Calculadora 1			
	Entre PT < 31 sem	7º DV	14 º DV	28 º DV
Leve	2	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Moderada	10	2 (20)	2 (20)	2 (20)
Grave	19	2 (10)	3 (16)	2 (10)
Qualquer grau	31	4 (13)	5 (16)	6 (19)
	Calculadora 2			
	Entre PT < 29 sem			
I	13	11 (85)	11 (85)	11 (85)
II	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
III	11	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Qualquer grau	26	11 (42)	12 (46)	12 (46)

DBP-36: displasia broncopulmonar com 36 semanas de idade pós - menstrual; PT: recém-nascidos pré-termo; sem: semanas de idade gestacional; DV: dias de vida.

Obs: A calculadora 1 avalia RN pré-termo < 31 semanas de idade gestacional e utiliza a classificação de DBP proposta por Jobe et, 2001¹⁶ (n=96); a calculadora 2 avalia os < 29 semanas e utiliza a classificação de Higgins et al, 2018¹⁷(n=64).

Os resultados dos testes de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para avaliar e comparar o desempenho duas calculadoras são apresentados na **tabela 07**. Observa-se que maiores valores de sensibilidade foram obtidos com a calculadora 1, em ambas as faixas de idade gestacional. Já a calculadora 2 apresentou valores mais elevados de especificidade em relação à calculadora 1. O VPP foi mais elevado com a calculadora 2, porém abaixo de 80% em todas as avaliações, com ambas as calculadoras. O VPN foi maior que o VPP em todos os momentos, e mais elevado com calculadora 1, em comparação à calculadora 2. A acurácia foi maior que 70% com a calculadora 2 nas 3 aferições, sendo superior à calculadora 1 na mesma faixa de idade gestacional.

Tabela 7. Comparação entre as duas calculadoras em relação aos valores de Sensibilidade, Especificidade, Acurácia, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo nos 7º, 14º e 28º dias de vida.

Calculadora	1			1			2		
	IG < 31 sem			IG < 29 sem			IG < 29 sem		
	(N=96)			(N=64)			(N=64)		
Dias de vida									
	7	14	28	7	14	28	7	14	28
Sensibilidade (%)	77	80	93	88	88	100	69	69	69
Especificidade (%)	61	65	68	42	38	50	76	87	76
Acurácia (%)	67	70	76	61	58	70	73	79	73
VPP (%)	49	52	58	51	48	58	67	78	67
VPN (%)	85	87	96	84	83	100	78	80	78

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; IG: idade gestacional; sem: semanas.

A **tabela 08** mostra a concordância entre as previsões das calculadoras e os diagnósticos. Na calculadora 1, os melhores coeficientes de concordância ocorreram nas avaliações com 28 dias de vida. A calculadora 2 mostrou valores de kappa mais altos que a calculadora 1, nos 7º e 14º dias de vida, apresentando concordância moderada em todos os momentos de avaliação.

Tabela 8. Análise de concordância entre previsão calculada e o diagnóstico de Displasia Broncopulmonar com 36 semanas de idade pós-menstrual (valores de kappa).

Calculadora	1			1			2		
	IG < 31 sem			IG < 29 sem			IG < 29 sem		
	(N=96)			(N=64)			(N=64)		
Dias de vida									
	7	14	28	7	14	28	7	14	28
Valor de kappa	0,33	0,39	0,52	0,27	0,24	0,45	0,45	0,57	0,45
Concordância	leve	leve	mod	leve	leve	mod	mod	mod	mod

sem: semanas; mod: concordância moderada.

5.3 Análise da predição das calculadoras em relação ao uso do corticoide para DBP

Do total dos recém-nascidos estudados, 19% (18/96) receberam CE para DBP, sendo 89% (16/18) com IG menor que 29 semanas.

Para a análise da predição das calculadoras para o possível uso de CE foi considerada a somatória dos riscos de DBP moderada e grave maior que 60%, para a **calc.1**; e o risco de DBP grau II, somado ao risco de DBP III, para a **calc.2**.

Considerando a amostra total (n=96), a análise feita pela **calc.1** identificou risco compatível com indicação de CE em 7% dos casos no 7º DV, 9% no 14º DV e 7% nos 21º e 28º DV. Com a **calc. 2** (n=64) os valores foram de 0, 1,5% e 5%, respectivamente nos 7º, 14º e 28º DV.

Dentre os 18 recém-nascidos que receberam CE, nove casos (50%) apresentavam indicação da medicação, segundo a análise com a **calc.1**, sendo que sete deles foram identificados nas três primeiras semanas de vida. A **calc.2**, identificou apenas 12% dos recém-nascidos possivelmente candidatos a CE (2/16), sendo um caso no 14º DV e outro no 28º DV (**Tabela 09**).

Tabela 9. Proporção de recém-nascidos que apresentavam risco elevado para DBP, candidatos a corticoide, de acordo com as calculadoras, nos diferentes momentos de avaliação.

Calculadora	Predição de CE para DBP (%)				
	7º DV	14º DV	21º DV	28º DV	Total
1 (n = 18)	2 (11)	4 (22)	1 (5)	2 (11)	9 (50)
2 (n = 16)	0	1 (6)	-	1 (6)	2 (12)

CE: corticoide; DBP: displasia broncopulmonar; DV: dias de vida

Obs: A calculadora 2 não permite o cálculo com 21 dias de vida.

Também foi analisado o número de RN que **não receberam CE** para DBP (N=78), mas que eventualmente poderiam ter sido tratados, caso a predição de risco avaliada pelas calculadoras (risco > 60% para graus elevados de DBP) tivesse sido utilizada para essa indicação. Com a **calc. 1**, 6,4% dos casos (5/78), teriam recebido CE; para a **calc.2**, essa situação teria ocorrido em apenas um RN, o qual apresentou risco acima de 60%, apenas no 28º DV.

6. Discussão

A utilização de calculadoras de risco, como ferramentas para predição da DBP, tem sido objeto de pesquisa, com resultados promissores nos serviços onde foram desenvolvidas. Porém,

até o momento, poucos estudos foram realizados em outras localidades, incluindo o Brasil. Nosso estudo mostrou que a calculadora 1 apresentou boa sensibilidade para predição da DBP, com valores mais altos nos RN menores que 29 semanas e melhor desempenho no 28º dia de vida. Já a calculadora 2 mostrou melhor especificidade e com desempenho mais constante nos 3 momentos de aferição. Comparando as duas calculadoras, ambas mostraram melhor valor de predição para a ausência da doença; a calculadora 2 (área sob a curva - AUC: 0,72-0,78) teve desempenho mais constante ao longo do tempo e, de forma geral, superior ao obtido com a calculadora 1 (AUC: 0,65-0,75). De acordo com as definições estatísticas para esse tipo de análise, o desempenho de um teste pode ser considerado bom quando os valores de AUC estão acima de 0,7, com intervalo de confiança que não abrange o valor de 0,5. Essa avaliação de desempenho pôde ser corroborada por meio da análise de concordância entre predição e diagnóstico de DBP, feita pelo coeficiente de *kappa*, que mostrou concordância moderada nos três momentos de avaliação com a calculadora 2, e apenas no 28º dia de vida, com a calculadora 1.

As publicações sobre modelos preditivos para DBP são bastante heterogêneas, o que dificulta a análise conjunta dos dados em metanálise e a comparação com nossos resultados. Enquanto alguns estudos avaliam preditores mais simples, como peso, idade gestacional ou dados clínicos, outros são mais complexos, utilizando escores radiográficos e ultrassonográficos, ou biomarcadores. Os estudos que avaliam as calculadoras propostas pelo NICHD são poucos, consideram desfechos variados, como DBP ou desfecho combinado DBP ou óbito e utilizam métodos diversos, com avaliações realizadas desde o primeiro até o 14º dia de vida.

A validade externa da calculadora de 2011 foi investigada por Baud e cols (2021). Os autores aplicaram o instrumento proposto pelo NICHD, utilizando dados de uma coorte de recém-nascidos prematuros que haviam sido recrutados pelo mesmo grupo em estudo anterior (n=523). Os resultados mostraram uma AUC de 0,73 (IC 95%: 0,68–0,77) para o desfecho sobrevida sem DBP, com avaliação realizada no primeiro dia de vida⁹⁵. Em revisão sistemática sobre validação externa de preditores para DBP, Onland e cols. (2013) utilizaram as curvas ROC para diversos modelos disponíveis na literatura à época. Dezenove estudos foram analisados, com valores da AUC que variaram entre 0,50 e 0,76. A calculadora da NICHD (de 2011) apresentou valores de AUC de 0,70 (IC95%: 0,67-0,74), sendo considerada pelos autores como o modelo de melhor desempenho, não apenas pelos valores obtidos, mas também por incluir na sua análise os principais fatores de risco para a doença, como idade gestacional, peso, sexo, suporte respiratório e concentração de oxigênio utilizada⁹⁶.

Mais recentemente, Romijn e cols. (2023) reuniram em metanálise 65 estudos publicados entre 1990 e 2022, que avaliaram a validade de diversos preditores para DBP ou desfecho combinado de DBP ou morte nos primeiros 14 dias de vida. Nesta revisão, apenas cinco dos estudos analisados utilizaram a calculadora de 2011 como instrumento de predição, e todos eles avaliaram apenas o desfecho combinado óbito/DBP. Os valores da AUC variaram de 0,74-0,86 e 0,76-0,87 nos 7º e 14º dias de vida, respectivamente. Segundo os autores, todos os modelos revelaram valores mais altos de AUC após a primeira semana de vida ⁹⁷.

O estudo de Srivatsa e cols. (2022) foi o único que avaliou a validade externa e a utilidade da calculadora de 2022 na predição da DBP e de mortalidade. Foram incluídos retrospectivamente 223 recém-nascido entre 23 e 28 semanas de idade gestacional com incidência de DBP na amostra de 29% (64/223). Os resultados foram comparados aos obtidos pelo estudo original ⁸⁸. A calculadora, aplicada no 14º dia de vida, foi capaz de prever corretamente 74% dos casos que não desenvolveram DBP. O estudo mostrou sensibilidade de 74% e especificidade de 75%, com VPP de 83% e VPN de 64% para a predição de **não DBP** ⁹⁸. Para efeito de comparação, nossos resultados para o desfecho **não DBP**, com cálculo realizado no 14º DV, foram: S = 37%; E = 92%; VPP = 87% e VPN = 50%. Dentre os 38 casos que não desenvolveram DBP na nossa amostra, 16 (42%) foram corretamente previstos com a utilização da calculadora (resultados não mostrados). Em relação à predição do grau de DBP, o estudo de Srivatsa e cols. (2022) mostrou predição assertiva em 48% dos casos de DBP Grau I, 6% dos casos de DBP grau II e nenhum caso de DBP grau III. Os autores concluíram que, de modo geral, a calculadora do NICHD de 2022, superestimou a probabilidade do diagnóstico de DBP, podendo também superestimar o uso de corticosteroides para prevenção de DBP e reforçam a importância da análise crítica do instrumento, respeitando as individualidades de cada serviço, antes de ser aplicado de forma rotineira ⁹⁸.

A proposta de uso de calculadoras de risco para DBP, tem por objetivo não apenas a simples predição da doença, mas, principalmente a sua utilização para indicação de corticosteroides ^{87,88}. A análise realizada por Doyle e cols. (2014) sobre a utilidade de preditores para indicação de drogas preventivas da DBP, descreve redução significativa das taxas de mortalidade e de paralisia cerebral com o uso de esteroides quando o risco para DBP é maior que 60% ⁸⁹. Estudo americano ⁹⁹, com 165 RN pré-termo entre 23 e 30 semanas de idade gestacional e peso de nascimento entre 501 e 1250g discutiu o uso da calculadora de 2011 na prática clínica para identificar recém-nascidos que poderiam se beneficiar do tratamento com esteroides. Os autores compararam a AUC nos diferentes dias de avaliação e concluíram que a precisão da ferramenta para prever DBP grave ou morte melhorou significativamente de 7

para 14 dias, sem diferença a partir do 14º dia de vida. No nosso estudo, o desempenho de ambas as calculadoras também foi melhor com o avançar da idade, com aumento do coeficiente de concordância e da acurácia do 14º para o 28º dia. Esses resultados foram semelhantes aos encontrados no estudo original da calculadora de 2022 no qual a acurácia na predição da DBP também aumentou com o passar dos dias, mostrando AUC de 0,67 no primeiro dia de vida e de 0,74 no 28º dia vida ⁸⁸.

No presente estudo, a **calc.1**, foi capaz de predizer o uso do CE em 50% dos recém-nascidos que receberam a medicação (9/18), sendo sete casos identificados nas três primeiras semanas de vida. Considerando a amostra total estudada (96 casos), a **cal. 1** previu o uso de CE em 7% a 9% nas três primeiras semanas de vida. A **calc.2**, identificou apenas dois dos recém-nascidos candidatos a CE (12%), sendo um no 14º DV e um no 28º DV. Se considerarmos que o melhor benefício do CE seria com o uso precoce, pode-se inferir que os desempenhos das calculadoras foram fracos para essa indicação, subestimando os casos potencialmente elegíveis. Porém, essa análise deve ser cautelosa, uma vez que, ao longo do período avaliado, a indicação de CE na unidade neonatal onde o estudo foi realizado baseou-se em critérios clínicos individualizados, sem um protocolo específico para sua utilização.

A despeito do potencial das calculadoras, algumas ressalvas devem ser feitas. Por exemplo, a calculadora de 2011 valoriza a etnia como fator a ser considerado para avaliação do risco para o desenvolvimento da DBP, o que dificultaria a sua aplicação em locais com características étnicas peculiares, como no Brasil. Nesse aspecto, um estudo chinês¹⁰⁰ testou a utilidade da calculadora de 2011 para população asiática. Um total de 829 RN pré-termo ≤ 30 semanas e com peso de nascimento $< 1250\text{g}$ foram analisados. Considerando a AUC obtida, os autores concluíram que a ferramenta, embora não contemplando a especificidade da etnia analisada, mostrou-se viável para predição de DBP na população estudada. A calculadora de 2022 não leva em consideração a etnia, mas também tem suas limitações, como por exemplo, a valorização da ventilação de alta frequência (VAF) como forte preditor de risco para DBP. Pacientes que necessitam de VAF teoricamente são mais graves e, portanto, de maior risco para DBP. Porém, o cálculo não considera o uso desta modalidade ventilatória como estratégia primária para suporte respiratório de RN com SDR, como ocorre em alguns serviços, podendo, portanto, superestimar o risco da doença.

O presente estudo apresenta algumas limitações a serem consideradas. Como salientado anteriormente, a calculadora de 2011 obriga a escolha da etnia para o cálculo de risco. No nosso caso, dada a característica heterogênea da nossa população, optamos pela escolha da etnia "hispanica" para nossos cálculos, o que pode ter interferido nos resultados, reduzindo a precisão

da calculadora. Outro fator a ser considerado no nosso estudo foi o fato de termos excluído os óbitos ocorridos antes de 36 semanas de IPM de nossa amostra, o que naturalmente impossibilitou a análise do desfecho combinado de morte ou DBP. Também como limitação é o fato de o estudo ter sido retrospectivo, com busca de informações em prontuários e registros de dados da unidade. Entretanto, destaca-se que nosso serviço participa da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, o que garante a qualidade e confiabilidade dos registros, uma vez que os dados dos pacientes são coletados prospectivamente, utilizando critérios bem definidos e uniformes. Ademais, por se tratar de estudo unicêntrico, deve-se avaliar com cautela a generalização dos resultados. Apesar dessas limitações, este é um estudo inovador no país, no qual as calculadoras de risco para DBP ainda não foram testadas de forma sistemática. Embora o estudo tenha sido realizado em um serviço universitário de referência e com incidência elevada de DBP, seus dados podem refletir a realidade dos serviços públicos brasileiros, podendo ser úteis para a elaboração de protocolos para a abordagem da DBP no país.

Embora o desenvolvimento de ferramentas de predição para DBP seja reconhecidamente importante, sua incorporação na prática clínica deve levar em consideração diversos aspectos relacionados à validade externa dos modelos, como por exemplo, a heterogeneidade da assistência nos diversos centros e a complexidade das variáveis utilizadas, nem sempre disponíveis no momento da avaliação. Além disso, diversos autores concordam que os métodos de elaboração dos modelos preditores frequentemente apresentam problemas metodológicos, como as características da população estudada, a baixa incidência de DBP no local onde foi elaborada e as possíveis falhas na análise estatística utilizada na elaboração. A própria definição de DBP utilizada na maioria dos modelos, tipicamente a dependência de oxigênio com 36 semanas de IPM, também é questionada^{95,101-103}. Novos e diferentes modelos de calculadoras para predição de DBP são frequentemente estudados por diversos autores, todos buscando critérios adaptados à realidade de cada local^{85,102,104}. Além disso, outros instrumentos promissores para predição de DBP, como os escores de ultrassom pulmonar, tem sido propostos e devem ser testados e comparados de forma isolada ou em conjunto com os já existentes^{105,106}.

7. Conclusões

- A calculadora que melhor previu o risco geral de DBP (porcentagem de acerto) na amostra foi a calculadora 2. A calculadora 1 superestimou esse risco em todas as idades avaliadas;

- Em relação à predição do grau de DBP, ambas as calculadoras não apresentaram bom desempenho. Exceção feita para a calculadora 1, no 28º dia de vida, na predição para DBP leve (100% de acerto) e as avaliações da calculadora 2 quanto à predição para desenvolvimento de DBP grau I, em todos os momentos de avaliação (85% de acerto);
- A calculadora 1 apresentou valores de sensibilidade mais altos que os valores de especificidade em todos os momentos de avaliação, tanto no grupo total, como no subgrupo abaixo de 29 semanas de idade gestacional, porém com acurácia maior que 70% apenas nos menores de 31 semanas, aos 28 dias de vida. A calculadora 2 apresentou maiores valores de especificidade, com acurácia superior a 70% em todos os momentos de avaliação;
- Ambas as calculadoras apresentaram valores preditivos negativos superiores aos positivos em todos os momentos de avaliação, nos dois grupos de idade gestacional;
- A calculadora 1 apresentou coeficiente de concordância moderado apenas no grupo de recém-nascidos menores que 31 semanas, com 28 dias de vida, com concordância leve em todas as outras análises. Os valores obtidos com a calculadora 2 foram moderadamente concordantes em todos os momentos de avaliação;
- Ambas as calculadoras subestimaram a indicação de corticoide pós-natal.

Nosso estudo mostrou, de forma geral, que a calculadora 2 apresentou melhor desempenho que a calculadora 1 para predição da DBP; porém, ambas foram mais úteis para a predição da não ocorrência da doença. Em acordo com a literatura disponível até o momento, nossos resultados reforçam que as calculadoras do NICHD devem ser utilizadas com cautela, nunca de forma isolada, para tomada de decisões terapêuticas para o recém-nascido abaixo de 31 semanas de idade gestacional ^{97,107}.

8. Considerações finais

Embora as calculadoras não tenham sido validadas no presente estudo para o fim para o qual foram originalmente propostas, podem ser úteis na prevenção da utilização excessiva de corticoides na prevenção e tratamento da DBP, reduzindo possíveis efeitos adversos e poupando encargos econômicos desnecessários. Ademais, à medida que novas constatações têm sido feitas acerca da doença, novas variáveis têm sido implicadas no desenvolvimento de DBP, motivando futuros estudos prospectivos com modelos de predição baseados na realidade atual do país e nas peculiaridades de sua população.

9. Referências bibliográficas:

1. World Health Organization. Born too soon: the global action report on preterm birth [Internet]. Geneva; 2012 [cited 2021 dez 9]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503433_eng.pdf?ua=1
2. Martinelli K, Almeida B, Dias S, Lemos Leal M, Belotti L, Marvila Garcia É. Edson Theodoro dos Santos Neto. R bras Est Pop, v [Internet]. 2021;38:2021. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbepop/a/6L36BD8CVYczcXZ63gs7Cdj/?lang=pt&format=pdf>
3. França EB, Lansky S, Rego MAS, Malta DC, França JS, Teixeira R, et al.. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. Rev bras epidemiol [Internet]. 2017May;20: 46–60. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-5497>
4. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM, Caritis SN, Prasad M, Tita AT, Saade GR, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. Am J Obstet Gynecol. 2016 Jul;215(1):103.e1-14.
5. Rocha G, Guimarães H, Pereira-da-Silva L. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jun 9;18(12):6245.
6. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. N Engl J Med. 2007 Nov 8;357(19):1946–55.
7. Vohr BR. Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Dis Child. 1982 May 1;136(5):443.
8. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Seminars in Neonatology. 2003 Feb;8(1):63–71.
9. Rugolo LMS de S. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2005Mar;81(1):S101–10. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572005000200013>
10. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Aug 9;34(11):1–11.
11. Jiangsu Multicenter Study Collaborative Group for Breastmilk Feeding in Neonatal Intensive Care Units. [Clinical characteristics and risk factors of very low birth weight and extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: multicenter retrospective analysis]. Zhonghua Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Pediatrics [Internet]. 2019 Jan 2;57(1):33–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630229/>
12. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al.. Displasia broncopulmonar: incidência, fatores de risco e utilização de recursos em uma população

- sul-americana de recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. 2006Jan;82(1):15–20.
13. Guinsburg R, Fernanda M, Castro JC, Silveira RC, Pedro, Humberto Holmer Fiori, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Apr 2;29(6):1005–9.
 14. Northway Jr WH, Rosan RG, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease - Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967; 276: 357-68.
 15. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95:819-23.
 16. 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; 82: 527-532.
 17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–1729.
 18. Higgins RD, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018 June ; 197: 300–308.
 19. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, Shah PS; Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 2017 Mar 1;171(3):271-279.
 20. Monte, Luciana F. Velloso et al. Displasia broncopulmonar. *J Pediatr*. 2005, v. 81, n. 2, pp. 99-110.
 21. Whitsett JA. Genetic disorders influencing lung formation and function at birth. *Hum Mol Genet*. 2004 Oct 1;13(suppl_2):R207–15.
 22. Thébaud B, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019.14;5(1):78.
 23. Negi, R. et al. A novel approach to study oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *BBA Clin*. 2015; 3, 65–69.
 24. Ikegami M, Kallapur S, Michna J, Jobe AH. Lung injury and surfactant metabolism after hyperventilation of premature lambs. *Pediatr. Res* 2000; 47, 398–404.
 25. Frank L, Sosenko IRS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987; 110.
 26. N. Ambalavanan, W.A. Carlo, C.T. D'Angio, et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2009; 123, 1132-1141
 27. Fischer HS, Bühner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013 Nov;132(5):e1351-60.
 28. Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-Targeted versus Pressure-Limited Ventilation for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2011;100(3):219–27.

29. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285–91.
30. Filho S, F LV. Doença pulmonar crônica neonatal. *J pediatri (Rio J)* [Internet]. 1998;265–74. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-234915>
31. Ryckman KK, Dagle JM, Kelsey K, Momany AM, Murray JC. Genetic associations of surfactant protein D and angiotensin-converting enzyme with lung disease in preterm neonate. *J Perinatol*. 2012;32(5):349–355.
32. Hadchouel A, et al. Identification of SPOCK2 As a Susceptibility Gene for Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1164–1170.
33. Tyson JE, Younes N, Verter J, Wright LL. Viability, morbidity, and resource use among newborns of 501- to 800-g birth weight. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *JAMA*. 1996 Nov 27;276(20):1645-51.
34. Stevenson DK, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Nov;83(3):F182-5.
35. Rocha G, de Lima FF, Machado AP, Guimarães H, Proença E, Carvalho C, Martins LG, Martins T, Freitas A, Dias CP, Silva A, Barroso A, Diogo I, Cassiano G, Ramos H, Abrantes MM, Costa P, Salazar A, Vieira F, Fontes D, Barroso R, Marques T, Santos V, Scortenschi E, Santos C, Vilela F, Quintas C; The Hypertensive Disorders of Pregnancy Study Group:. Small for gestational age very preterm infants present a higher risk of developing bronchopulmonary dysplasia. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(4):419-427.
36. Al-Jebawi Y, Agarwal N, Groh Wargo S, Shekhawat P, Mhanna MJ. Low caloric intake and high fluid intake during the first week of life are associated with the severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(2):207-214.
37. Lal CV, Travers C, Aghai ZH, Eipers P, Jilling T, Halloran B, et al. The Airway Microbiome at Birth. *Scientific Reports*. 2016 Aug 4;6(1).
38. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric Health Med Ther*. 2021; 12: 405-419.
39. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, et al. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(6):e206826.
40. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, De Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 10;2021(5).
41. Fonseca LT, Senna DC, Silveira RC, Procianny RS. Association between Breast Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Single Center Observational Study. *Am J Perinatol*. 2017 Feb;34(3):264-269.
42. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006 Aug;30(4):200-8.

43. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 22;2016(8).
44. Verma RP, McCulloch KM, Worrell L, Vidyasagar D. Vitamin A deficiency and severe bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants. *Am J Perinatol*. 1996;13:389-93.
45. Rakshasbhuvankar AA, Simmer K, Patole SK, Stoecklin B, Nathan EA, Clarke MW, Pillow JJ. Enteral Vitamin A for Reducing Severity of Bronchopulmonary Dysplasia: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2021 Jan;147(1):e2020009985.
46. Uberos JM, Miras-Baldo M, Jerez-Calero A, Narbona-López E. Effectiveness of Vitamin A in the Prevention of Complications of Prematurity. *Pediatrics & Neonatology*. 2014;55(5):358–362.
47. Laughon MM, Smith PB, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14:374-82.
48. Sakaria RP, Dhanireddy R. Pharmacotherapy in Bronchopulmonary Dysplasia: What Is the Evidence? *Front Pediatr*. 2022 Mar 9;10.
49. Kao LC, Durand D, McCrea R, Birch M, Powers RE, Nickerson BG. Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1994 May 1;124(5):772–81.
50. Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;
51. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;
52. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of the Loop Diuretics Furosemide and Bumetanide in Neonates and Infants. *Pediatric Drugs*. 2012 Aug;14(4):233–46.
53. Johnson AK, Lynch N, Newberry D, Jnah AJ. Impact of Diuretic Therapy in the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia and Acute Kidney Injury in the Neonatal Population. *Adv Neonatal Care*. 2017 Oct;17(5):337–46.
54. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis primers* [Internet]. 2019 Nov 14;5(1):78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986462/>
55. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2014 Mar;100(3):145–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdra.23235>
56. 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* [Internet]. 2017 Mar 21;3(3). Available from: https://www.cochrane.org/CD004454/PREG_antenatal-corticosteroids-accelerating-fetal-lung-maturation-women-risk-preterm-birth
57. Trembath A, Laughon MM. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 2012;39(3):585-601.

58. Kramer L, Hultzen C. The role of steroids in early bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1978;12:564
59. Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, Carlo WA. Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: Lessons learned from the neonatal research network. *Seminars in Perinatology*. 2016 Oct;40(6):348–55.
60. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 24;
61. Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 31;
62. Halliday HL. Update on Postnatal Steroids. *Neonatology*. 2017;111(4):415–22.
63. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M et al. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;75:106-111.
64. Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, et al. Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: a double-blind, controlled study. *J Pediatr* 1990;117:273-282.
65. Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB et al. Dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia: improved respiratory mechanics without adrenal suppression. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12:162
66. Harris C, Greenough A. The prevention and management strategies for neonatal chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2023 Feb;17(2):143-154.
67. Watterberg KL. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Sep 6 [cited 2019 Nov 1];126(4):800–8. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/126/4/800>
68. Watterberg KL, Walsh MC, Li L, Chawla S, D’Angio CT, Goldberg RN, et al. Hydrocortisone to Improve Survival without Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Mar 24;386(12):1121–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320643/>
69. Htun ZT, Schulz EV, Desai RK, Marasch JL, McPherson CC, Mastrandrea LD, Jobe AH, Ryan RM. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2021 Aug;41(8):1783-1796.
70. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 11;2021(11).
71. Cummings JJ, Pramanik AK. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Chronic Lung Disease Following Preterm Birth. *Pediatrics*. 2022 May 30;
72. Song M, Lei M, Luo C, Shi Z, Cheng X, Ding W, et al. Development of a Nomogram for Moderate-to-Severe Bronchopulmonary Dysplasia or Death: Role of N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide as a Biomarker. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 Aug 23 [cited 2024 Jun 17]; 9:727362. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8419419/>

73. Cui X, Fu J. Urinary biomarkers for the early prediction of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A pilot study. *Front Pediatr*. 2022 Aug 11;10.
74. Alonso-Ojembarrena A, Lubián-López SP. Lung ultrasound score as early predictor of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Jun 10;54(9):1404–9.
75. Sharma A, Xin Y, Chen X, Sood BG. Early Prediction of Moderate to Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Premature Infants. *Pediatrics & Neonatology*. 2019 Dec;
76. Zhang J, Mu K, Wei L, Fan C, Zhang R, Wang L. A prediction nomogram for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants . *Front Pediatr* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 17];11:1102878. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37077339/>
77. Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, SAMUELS D, Edwards DK. Clinical and Roentgenographic Scoring Systems for Assessing Bronchopulmonary Dysplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1984 Jun 1;138(6):581–1.
78. Bhutani VK, Abbasi S. Relative likelihood of bronchopulmonary dysplasia based on pulmonary mechanics measured in preterm neonates during the first week of life. *J Pediatr*. 1992 Apr 1;120(4):605–13.
79. Yuksel B, Greenough A, Karani J. Prediction of chronic lung disease from the chest radiograph appearance at seven days of age. *Acta Paediatr* (Oslo, Norway: 1992) [Internet]. 1993 Nov 1 [cited 2024 Jun 17];82(11):944–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8111175/>
80. Ryan S, Nycyk JA, Shaw BA. Prediction of chronic neonatal lung disease on day 4 of life. *Eur J Pediatr*. 1996 Aug 1;155(8):668–71.
81. Subhedar N, Hamdan A, Ryan S, Shaw N. Pulmonary artery pressure: early predictor of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2024 Jun 17];78(1):F20–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720747/>
82. Romagnoli C, Zecca E, Tortorolo L, Vento G, Tortorolo G. A scoring system to predict the evolution of respiratory distress syndrome into chronic lung disease in preterm infants. *Intensive Care Med*. 1998 May;24(5):476–80.
83. Kim YD, Kim EAR, Kim KS, Pi SY, Kang W. Scoring Method for Early Prediction of Neonatal Chronic Lung Disease Using Modified Respiratory Parameters. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2024 Jun 17];20(3):397–401. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782193/>
84. Bhering CA, Mochdece CC, Moreira MEL, Rocco JR, Sant’Anna GM. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. *J Pediatr* [Internet]. 2007 Mar 20 [cited 2024 Jun 17];0(0). Available from: <https://www.scielo.br/j/jped/a/trpNFNQjvtDwXVGVdWNQ89B/?format=pdf>
85. Hayran M, Derin H, Ovali F, Gursoy T. A Clinical Scoring System to Predict the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2014 Oct 6;32(07):659–66.

86. El Faleh I, Faouzi M, Adams M, Gerull R, Chnayna J, Giannoni E, et al. Bronchopulmonary dysplasia: a predictive scoring system for very low birth weight infants. A diagnostic accuracy study with prospective data collection. *Eur J Pediatr*[Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 17];180(8):2453–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8285318/>
87. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia by Postnatal Age in Extremely Premature Infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15;183(12):1715–22.
88. Greenberg RG, McDonald SA, Laughon MM, Tanaka D, Jensen E, Van Meurs K, et al. Online clinical tool to estimate risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022 Jun 21; 107:F1–F6.
89. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An Update on the Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2014 Dec;165(6):1258–60.
90. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* [Internet]. 2001 Jan;138(1):92–100. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347601516017>
91. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg*. 1978 Jan;187(1):1–7.
92. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991 Sep;119(3):417–23.
93. 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. *J Pediatr*. 1978 Apr;92(4):529–34.
94. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977 Mar 1;33(1):159–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/843571/>
95. Baud O, Laughon M, Lehert P. Survival without Bronchopulmonary Dysplasia of Extremely Preterm Infants: A Predictive Model at Birth. *Neonatology*. 2021;118(4):385–393.
96. Onland W, Riley RD, Laughon MM, Miedema M, Cools F, Askie LM, et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatrics*. 2013 Dec 17;13(1).
97. Romijn M, Dhiman P, Finken MJJ, Anton, Katz TA, Joost Rotteveel, et al. Prediction Models for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2023 Jul 1;258:113370–0.
98. Srivatsa, B., Srivatsa, K. R., & Clark, R. H. Assessment of validity and utility of a bronchopulmonary dysplasia outcome estimator. *Pediatr pulmonol*, 2022 Dec 5. 58(3), 788–793.

99. Cuna A, Liu C, Govindarajan S, Queen M, Dai H, Truog WE. Usefulness of an Online Risk Estimator for Bronchopulmonary Dysplasia in Predicting Corticosteroid Treatment in Infants Born Preterm. *J Pediatr*. 2018 Jun;197:23-28.
100. Patel M, Sandhu J, Chou FS. Developing a machine learning-based tool to extend the usability of the NICHD BPD Outcome Estimator to the Asian population. *PLoS One*. 2022 Sep 16;17(9):e0272709.
101. Sucasas-Alonso A, Pértega-Díaz S, Balboa-Barreiro V, García-Muñoz Rodrigo F, Avila-Alvarez A. Prediction of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: competitive risk model nomogram. *Front Pediatr*. 2024 Feb 20;12:1335891.
102. Valenzuela-Stutman D, Marshall G, Tapia JL, Mariani G, Bancalari A, Gonzalez Á; Neocosur Neonatal Network. Bronchopulmonary dysplasia: risk prediction models for very-low- birth-weight infants. *J Perinatol*. 2019 Sep;39(9):1275-1281.
103. Baker EK, Davis PG. Bronchopulmonary dysplasia outcome estimator in current neonatal practice. *Acta Paediatr*. 2021 Jan;110(1):166-167
104. El Faleh I, Faouzi M, Adams M, Gerull R, Chnayna J, Giannoni E, Roth-Kleiner M; Swiss Neonatal Network. Bronchopulmonary dysplasia: a predictive scoring system for very low birth weight infants. A diagnostic accuracy study with prospective data collection. *Eur J Pediatr*. 2021 Aug;180(8):2453-2461.
105. Alonso-Ojembarrena A, Lubián-López SP. Lung ultrasound score as early predictor of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(9):1404-1409.
106. Radulova P, Vakrilova L, Hitrova-Nikolova S, Dimitrova V. Lung ultrasound in premature infants as an early predictor of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Ultrasound*. 2022;50(9):1322-1327.
107. Aleem S, Greenberg RG. Accurate Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia: Are We There Yet? *J Pediatr*. 2023 Jul 1;258:113389–9.

10. Anexos:

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características clínicas e epidemiológicas da displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros. Estudo retrospectivo de 5 anos.

Pesquisador: João Cesar Lyra

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59645422.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.509.945

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

PROJETO: Características clínicas e epidemiológicas da displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros. Estudo retrospectivo de 5 anos.

Aluno(a): Ana Elisa Nobre Lopes, Beatriz Brigatti Mingorance, Gabriela Canas Fernandes Lopes

Thanile Lais da Silva, Erica Cristina Scarpa, Letícia Dias Berriel

Orientador(a): João Cesar Lyra

Instituição: Faculdade de Medicina de Botucatu/SP

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos “Apresentação do projeto”, “Objetivo da pesquisa” e “Avaliação de riscos e benefício”, foram retiradas do arquivo “Informações básicas da Pesquisa” (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1954420.pdf de 31/05/2022) e/ou “projeto Detalhado (Projeto_DBP_22.pdf de 31/05/2022): RESUMO, HIPÓTESE, METODOLOGIA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.

Resumo

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma importante complicação que ocorre em recém-nascidos

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

prematturos muito baixo peso (RNMP). A DBP causa altos índices de mortalidade e as morbidades associadas a essa doença causam impactos na qualidade de vida do paciente, tanto no período neonatal como no longo prazo. Fatores pré-natais e pós-natais estão envolvidos na fisiopatologia da DBP, mas os critérios para o seu diagnóstico e a classificação da doença ainda são discutidos na literatura. O conhecimento das características clínicas e epidemiológicas dos recém-nascidos acometidos é fundamental para a elaboração de estratégias para a prevenção e para o diagnóstico precoce da enfermidade. Os objetivos desse estudo são: avaliar, em prematturos de muito baixo peso de uma unidade neonatal de nível terciário de assistência, a incidência, características clínicas e epidemiológicas e os principais fatores de riscos associados ao diagnóstico da DBP; investigar a utilidade de um escore de risco para DBP na predição do diagnóstico; avaliar a incidência da DBP, quando o diagnóstico é realizado em dois momentos diferentes durante a evolução. Materiais e métodos: Estudo observacional de coorte retrospectiva incluindo prematturos menores que 34 semanas de idade gestacional, com peso de nascimento até 1500g, nascidos no serviço e internados na UTIN do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) no período de janeiro 2017 a dezembro de 2021. Serão excluídos os óbitos ocorridos nas primeiras 24 horas de vida, malformações maiores e infecções congênitas. Para desenvolvimento dos quatro estudos incluídos neste projeto serão avaliadas as principais variáveis maternas (idade, paridade, presença de comorbidades), gestacionais (pré-natal, uso de corticoide, tipo de parto e intercorrências perinatais) e neonatais (idade gestacional, peso, boletim de Apgar, condições de nascimento, evolução clínica, morbidades, procedimentos assistenciais e sobrevida hospitalar). Para cada um dos subprojetos, as seguintes análises serão realizadas: subprojeto 1: estudo descritivo sobre as principais características clínicas, epidemiológicas e sobrevida dos pacientes; subprojeto 2: os RNMP serão divididos em dois grupos (com e sem DBP) e comparados em relação às suas características clínicas, procurando identificar os principais fatores de risco para desenvolvimento da doença; subprojeto 3: será aplicado um escore de risco para DBP (calculadora online de predição de risco) cuja aplicabilidade será avaliada, comparando a concordância entre a probabilidade prevista pelo escore e a evolução do paciente; subprojeto 4: todos os recém-nascidos com DBP, serão reclassificados segundo a nova proposta de classificação da DBP, comparando o diagnóstico realizado em dois diferentes momentos – 36 semanas versus 40 semanas de idade gestacional corrigida. As variáveis contínuas serão descritas como medianas e percentis e as categóricas expressas pelo número e proporção de eventos. O teste do Qui-quadrado será utilizado no estudo das associações entre as variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas. O escore de risco será avaliado por meio dos cálculos

Endereço: Chácara Butignolli , s/n**Bairro:** Rubião Junior**CEP:** 18.618-970**UF:** SP**Município:** BOTUCATU**Telefone:** (14)3880-1609**E-mail:** cep@fmb.unesp.br

de dos valores de sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Todas as análises serão realizadas considerando-se nível de significância de 5%.

Hipótese

A DBP é uma doença grave, associada com alta mortalidade e importantes repercussões no desenvolvimento futuro de prematuros. Pacientes com DBP apresentam comprometimento da sua qualidade de vida, com reflexos sociais e econômicos impactantes. Por se tratar de um serviço de nível terciário de assistência, a Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu se caracteriza por prestar atendimento a recém-nascidos de muito baixo peso, de alto risco para o desenvolvimento de DBP. Estudos que avaliam a incidência dessa doença na realidade de cada local são de grande utilidade para que, por meio do conhecimento de suas características, sejam desenvolvidas estratégias de prevenção, tratamento e acompanhamento dos indivíduos acometidos, visando, assim, reduzir as possíveis repercussões no curto e longo prazo. O uso de calculadoras de risco, capazes de estimar a chance do desenvolvimento da DBP, tem sido proposto por entidades médicas americanas, mas sua aplicação no Brasil nunca foi testada. A proposta desse estudo consiste em avaliar de forma sistematizada todos os prematuros com DBP, atendidos no serviço num período de cinco anos.

Metodologia

Estudo observacional de coorte retrospectiva, incluindo todos os recém-nascidos que preencherem os critérios de inclusão, no período de janeiro 2017 a dezembro de 2021. O estudo será realizado na Unidade Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e os dados serão obtidos por meio da consulta ao banco de registros da unidade e aos prontuários médicos, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Peculiaridades metodológicas para cada um dos subprojetos: Subprojeto 1: Análise descritiva dos casos diagnosticados com DBP, com suas características clínicas, epidemiológicas e evolutivas. Subprojeto 2: Os RNMP serão divididos em dois grupos – com e sem displasia, sendo então comparados em relação aos fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença. Subprojeto 3: Para a análise da utilidade da calculadora de risco para DBP do NICHD16, serão coletados os seguintes dados nos 7º, 14º e 21º dias de vida: idade gestacional (semanas), peso ao nascer (gramas), tempo de vida (dias), sexo, etnia, tipo de ventilação (nenhuma, CPAP, oxigênio inalatório, ventilação mecânica invasiva convencional, ventilação mecânica de alta frequência) e concentração de oxigênio (porcentagem). Esses valores serão transcritos para a calculadora online, disponível

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

para uso público no endereço: <https://neonatal.rti.org/index.cfm>. A calculadora fornece o resultado, mostrando a probabilidade de óbito e risco para desenvolvimento de DBP, como: nenhum risco ou DBP leve, moderada ou grave (valores dados em porcentagem). Para averiguação da utilidade dessa ferramenta, os valores obtidos de cada recém-nascido serão confrontados com o diagnóstico de DBP, que foi realizado com 36 semanas de idade corrigida. Os pacientes serão avaliados na sua totalidade e subdivididos em duas faixas de idade gestacional: menores que 28 semanas e entre 28 e 30 semanas e 6 dias. Subprojeto 4: Para a comparação da frequência do diagnóstico de DBP em dois momentos diferentes os recém-nascidos serão classificados, segundo os critérios vigentes, em dois diferentes momentos - com 36 e 40 semanas de idade gestacional corrigida, sendo então avaliados em relação ao desfecho sobrevida hospitalar.

Critérios de inclusão e exclusão

Inclusão: Prematuros menores que 34 semanas de idade gestacional, com peso de nascimento abaixo de 1500 g, sem malformações maiores e infecções congênitas, nascidos no serviço e que permaneceram internados na UTI neonatal por um período mínimo de sete dias.

Exclusão: Serão excluídos os casos nos quais os dados necessários para análise não estiverem disponíveis nos livros de registro e prontuários eletrônicos.

Solicita a dispensa do TCLE com a seguinte justificativa: Este será um estudo retrospectivo, com análise de banco de dados e prontuários eletrônicos, sem qualquer interação com os participantes ou seus responsáveis. O contato interpessoal com os participantes não é possível, uma vez eles não mais se encontram em seguimento nesta instituição.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Avaliar as características clínicas e epidemiológicas dos prematuros de muito baixo peso e os fatores de risco associados ao desenvolvimento da displasia broncopulmonar, em uma unidade neonatal de nível terciário de assistência.

Específicos:

- 1) Investigar se a calculadora de risco para DBP, foi útil para prever o diagnóstico confirmado da doença, em recém-nascidos prematuros com idade gestacional abaixo de 31 semanas.
- 2) Comparar RNMP, com e sem DBP, em relação aos fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença.
- 3) Comparar a frequência de diagnóstico de DPB nos RNMBP, quando este é realizado em dois diferentes momentos – 36 semanas versus 40 semanas de idade

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.509.945

gestacional corrigida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A pesquisa proposta não acrescenta riscos aos sujeitos, além dos habitualmente relacionados a qualquer pesquisa científica. Os Autores garantem o sigilo dos dados dos pacientes.

Benefícios: O estudo não trará benefícios individuais, mas os resultados dessa pesquisa poderão contribuir para uma melhor compreensão da realidade do serviço, que possa auxiliar na elaboração de protocolos de assistência para prevenção e tratamento da doença e no planejamento de estratégias para o segmento dos pacientes, viabilizando reduzir as possíveis repercussões nos curto e longo prazos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional e unicêntrico, de coorte retrospectiva, não randomizado. Caráter acadêmico. Patrocinador: não há. País de Origem: Brasil. Número de participantes incluídos: 100. Previsão de início e encerramento do estudo: setembro de 2022 a dezembro de 2023. Local da pesquisa: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo “conclusões ou pendências e lista de inadequações”

Recomendações:

Vide campo “conclusões ou pendências e lista de inadequações”

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 04/07/2022, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 5.509.945

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1954420.pdf	31/05/2022 07:43:15		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	31/05/2022 07:42:43	João Cesar Lyra	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe1722022.pdf	31/05/2022 07:17:47	João Cesar Lyra	Aceito
Declaração de concordância	CienciaEAnuenciaDosGestoresDeArea2020.pdf	31/05/2022 07:17:16	João Cesar Lyra	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	31/05/2022 07:16:47	João Cesar Lyra	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_DBP_22.pdf	31/05/2022 07:16:08	João Cesar Lyra	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	31/05/2022 07:14:35	João Cesar Lyra	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Julho de 2022

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.509.945

UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU



Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br