

MARCELA RAQUEL DE OLIVEIRA LIMA

**ANÁLISE DE FATORES MATERNOS E NEONATAIS
ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA DISPLASIA
BRONCOPULMONAR.**

RECIFE

2010

MARCELA RAQUEL DE OLIVEIRA LIMA

**ANÁLISE DE FATORES MATERNOS E NEONATAIS
ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA DISPLASIA
BRONCOPULMONAR.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Maria do Amparo Andrade

**RECIFE
2010**

Lima, Marcela Raquel de Oliveira

Análise de fatores maternos e neonatais envolvidos no desenvolvimento da displasia broncopulmonar / Marcela Raquel de Oliveira Lima. – Recife: O Autor, 2010.

63 folhas: il.; 30 cm

Orientador: Maria do Amparo Andrade

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Patologia, 2010.

Inclui bibliografia.

1.Displasia broncopulmonar. 2. Prematuridade. 3. Oxigênio. 4.Ventilação mecânica. I. Andrade, Maria do Amparo. II.Título.

616.24

CDD (20.ed.)

UFPE

CCS2011-064



**Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Patologia**

Av. Prof. Moraes Rego s/n - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife - PE
Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo
Fone/Fax: (81) 2126.8529
<http://www.pgmap@ufpe.br> <http://www.pospat.ufpe.br>



***DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM
PATOLOGIA.***

AUTORA: MARCELA RAQUEL DE OLIVEIRA LIMA

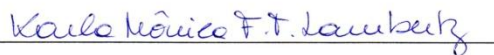
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PATOLOGIA

**NOME DA DISSERTAÇÃO: "ANÁLISE DE FATORES MATERNOS E NEONATAIS
ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR".**

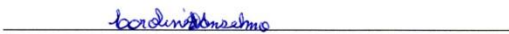
ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA DO AMPARO ANDRADE

DATA: 15 DE MARÇO DE 2010.

BANCA EXAMINADORA:



Profa. Dra. Karla Mônica Ferraz Teixeira Lambertz



Profa. Dra. Caroline Wanderley Souto Ferreira Anselmo



Profa. Dra. Maria Bernadete de Sousa Maia

“Dedico essa nova conquista à minha família, especialmente, à minha filha, Marina, que me mostrou o verdadeiro sentido da vida e me ensina a viver”.

Agradecimentos

A Deus,

Sempre! Por me dar forças para superar dificuldades e, momentos felizes que justificam a vida.

Aos meus pais,

Que sempre serão meu “porto seguro” e motivo de muita admiração. À minha mãe, em especial, pois sem ela eu não teria conseguido.

Ao meu marido e companheiro,

Pela paciência, incentivo e compreensão nos momentos alegres, tristes, felizes e importantes.

Aos meus orientadores,

Professora Maria Amparo Andrade, pela confiança e por tanta calma, em momentos que tudo parecia não ter mais jeito.

Professor José Natal Figueiroa, por me ajudar a aprofundar os meus conhecimentos, sempre com muita paciência e disponibilidade.

Professora, e amiga, Livia Barboza de Andrade, pelos anos de ensinamentos, semeando entusiasmo e compromisso no que faz.

Aos meus amigos fisioterapeutas do IMIP,

Pelo companheirismo e apoio diário. Em especial, Ana Paula Guimarães, pela sempre concedida atenção e valiosos conselhos.

Aos funcionários do IMIP,

À todos da recepção do ambulatório central e do arquivo médico, por me ajudarem sempre com alegria e boa vontade. Foi muito importante contar com vocês.

Aos meus colegas de turma do mestrado,

Por terem contribuído, na minha formação durante esses dois anos.

Aos componentes da banca,

Pela atenção dispensada, leitura crítica e sugestões apresentadas.

Os mais sinceros agradecimentos àqueles que, direta ou indiretamente, cooperaram na concretização deste trabalho, permitindo que se tornasse realidade. A todos, muito obrigada!

Resumo

Objetivo: Analisar as características epidemiológicas da displasia broncopulmonar (DBP) e suas relações com condições maternas e neonatais na Unidade Neonatal do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). **Método:** Foi realizado um estudo transversal, descritivo e analítico. Os dados foram coletados através da análise de prontuários, envolvendo recém-nascidos (RNs) pré-termo com peso ao nascimento (PN) inferior a 1500g e idade gestacional (IG) abaixo de 37 semanas, internados na unidade neonatal. **Resultados:** Foram estudados 323 recém-nascidos com média do peso ao nascimento de 1.161g ($\pm$ 231g), idade gestacional entre 24 e 36,5 semanas. A incidência da DBP foi 17,6%. Entre os RNs que desenvolveram a DBP a média de dias de uso de assistência ventilatória mecânica invasiva (AVMI), ventilação não-invasiva (VNI) e oxigênio foi, respectivamente, 17,6 dias, 16,2 dias e 46,1 dias, sendo significativamente maior nesses RNs que desenvolveram a DBP ($p < 0,001$). A ocorrência da DBP foi significativamente maior nos RNs com diagnóstico de persistência do canal arterial (PCA). **Conclusão:** A incidência da DBP no IMIP é semelhante à encontrada na literatura mundial. Não houve associação entre a presença de infecção materna e o uso de corticóide ante-natal com a DBP. Os RNs que fizeram uso de surfactante tiveram maior incidência da DBP porque tinham menor PN e menor IG. A ocorrência da PCA e DBP, simultaneamente, está associada ao maior tempo de uso de AVMI, VNI e oxigênio.

Descritores: displasia broncopulmonar; prematuridade, oxigênio e ventilação mecânica.

Abstract

Objectives: To analyze the epidemiological features of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and its relationship to maternal and neonatal conditions at the Neonatal Unit of the Institute de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). **Method:** it was conducted a cross-sectional, descriptive and analytical study, which involved premature infants, with birth weight less than 1500g and gestational age under 37 weeks, inpatients of the neonatal unit of IMIP. Data were collected by medical records review. **Results:** We studied 323 premature infant with mean birth weight of 1.161g ($\pm$ 231g), gestational age between 24 and 36,5 weeks and incidence of BPD was 17.6%. Among the premature infants that developed BPD the medium of days of invasive mechanical ventilation (IMV), non-invasive mechanical ventilation (NIMV) and supplemental oxygen use was, respectively, 17,6 days, 16,2 days, and 46,1days and it was significant higher in those who developed BPD ($p < 0.001$). The occurrence of BPD was significant higher in the premature infants with patent ductus arteriosus (PDA). **Conclusion:** The incidence of BPD at IMIP is similar to that found in the literature. There was no association of maternal infection and corticosteroid use with BPD. The PTI who used exogenous surfactant had greater incidence of BPD because they had lower birth weight and gestational age. The occurrence of PDA and PBD, concomitantly, is associated with a longer use of IMV, NIMV and supplemental oxygen.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; prematurity; oxygen and mechanical ventilation.

LISTA DE TABELAS

Artigo original

Tabela 1 -	Incidência da displasia broncopulmonar, de acordo com o peso ao nascimento	47
Tabela 2 -	Distribuição da média de dias de uso de suporte ventilatório entre os recém-nascidos com e sem displasia broncopulmonar	48
Tabela 3 -	Classificação dos recém-nascidos com persistência do canal arterial, em relação à incidência da displasia broncopulmonar	49
Tabela 4-	Associação entre o uso de surfactante exógeno e a incidência da displasia broncopulmonar	50
Tabela 5 -	Comparação das médias de peso ao nascimento e idade gestacional, segundo o uso de surfactante exógeno	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVM	Assistência Ventilatória Mecânica
AVMI	Assistência Ventilatória Mecânica Invasiva
DBP	Displasia Broncopulmonar
g	gramas
IG	Idade Gestacional
NICHD	Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano
PCA	Persistência do Canal Arterial
PN	Peso ao Nascimento
RN	Recém-Nascido
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
TTRN	Taquipnéia Transitória do Recém Nascido
VNI	Ventilação Não Invasiva

Sumário

1	Apresentação	11
2	Revisão da literatura	13
2.1	Definição da DBP	13
2.2	Incidência da DBP	14
2.3	Fisiopatologia da DBP	16
2.4	Aspectos Patológicos da DBP	19
2.5	Fatores maternos envolvidos na gênese da DBP	21
2.6	Fatores neonatais envolvidos na gênese da DBP	22
2.7	Repercussões tardias da DBP	25
3	Método	29
3.1	Desenho do estudo	29
3.2	Local e período do estudo	29
3.3	População do estudo	29
3.4	Seleção da amostra	29
3.5	Critérios de inclusão	30
3.6	Critérios de exclusão	30
3.7	Coleta de dados	30
3.8	Instrumento para coleta de dados	31
3.9	Cálculo amostral	31
3.10	Análise estatística	31
3.11	Considerações éticas	31
4	Resultados	33
4.1	Artigo original	34
5	Considerações Finais	55
6	Referências	56

1 Apresentação

A displasia broncopulmonar (DBP) pode ser considerada como uma das principais consequências das terapêuticas utilizadas para a sobrevivência de recém-nascidos pré-terms. Sua fisiopatologia exata ainda está sendo investigada e envolve a ação danosa de múltiplos fatores sob um pulmão imaturo e com mecanismos de defesa débeis (KINSELLA, GREENOUGH, ABMAN, 2006). Desde 1967, quando foi descrita pela primeira vez, por NORTHWAY, ROSAN e PORTER, até os dias atuais, houve enorme progresso na assistência neonatal como a terapia com o surfactante e o emprego de estratégias ventilatórias menos agressivas. Entre outros benefícios, esses avanços permitiram também a sobrevivência de recém-nascidos cada vez mais prematuros, promovendo mudanças no perfil epidemiológico e nas características histopatológicas da DBP. No entanto, esses progressos não foram capazes de promover redução na incidência e no impacto clínico-funcional e social da doença (VAN MARTER, 2009).

O diagnóstico da DBP é atualmente baseado no tempo de uso da oxigenoterapia e, pode ser considerado como um marcador para o risco de doença pulmonar crônica da infância, adolescência e vida adulta (BARALDI, CARRARO, FILIPPONE, 2009). Além disso, a DBP também está associada a outras complicações do nascimento prematuro, como retardo do crescimento e atraso no desenvolvimento motor global, que atingem 50% dos sobreviventes nessas condições de nascimento (MAJNIMER, RILEY, SHEVELL et al, 2000; WHITFIELD, CHARSHA, SPRAGUE, 2001).

Até os dias atuais não existem evidências suficientes que comprovem a eficácia de nenhuma das propostas de tratamento para os bebês que desenvolvem a DBP, sendo assim, é fundamental uma ação preventiva e, por isso, vários estudos são realizados com o objetivo de identificar os principais fatores envolvidos na gênese da DBP e as medidas capazes de reduzir sua incidência (CERNY, TORDAY, REHAN, 2008).

No presente estudo procuramos conhecer alguns aspectos importantes relacionados com a DBP na unidade neonatal do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), que é um hospital de nível terciário e representa uma referência institucional no Brasil, pelos serviços prestados nas áreas de ensino, pesquisa e atendimento médico e ainda, sendo considerado como o serviço de referência estadual para gestação de alto risco.

Além disso, é o único hospital da região Nordeste que faz parte da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.

Este estudo, permitirá conhecer o perfil dos RNs, a incidência da DBP entre eles e, identificar fatores maternos e neonatais associados ao desenvolvimento da doença. Por esta razão, os objetivos do presente trabalho foram analisar o perfil dos RNs pré-termo de muito baixo peso no período de 18 meses, no berçário de alto risco do IMIP, mensurar a incidência da DBP neste período, analisar as associações da DBP com os principais fatores de risco maternos e neonatais descritos na literatura.

Para isso, foi realizado uma revisão da literatura científica a respeito do tema e, no capítulo de resultados, foi anexado um artigo original intitulado por: **“Incidência de fatores maternos e neonatais no desenvolvimento da displasia broncopulmonar”**, o qual será submetido para publicação no Jornal de Pediatria.

2 Revisão da literatura

2.1 Definição da displasia broncopulmonar

A displasia broncopulmonar (DBP) foi descrita inicialmente por Northway et al (1967), como uma doença pulmonar crônica que acometia o recém-nascido (RN) pré-termo com Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) grave, associada principalmente a altas pressões nas vias aéreas durante a assistência ventilatória mecânica (AVM) e à toxicidade do oxigênio. Desde então, surgiram várias propostas para tentar descrever e conceituar melhor essa patologia, sendo sugerido por PUSEY, MACPHERSON e CHERNICK (1969) que a DBP poderia estar presente em RNs com tempo prolongado de exposição à oxigenoterapia e à ventilação mecânica, sem o diagnóstico de SDR. BANCALARI, ABDENOUR, FELLER et al (1979), definiram a DBP como a insuficiência respiratória presente no RN que necessitar de pelo menos três dias de AVM e evoluir com dependência de oxigênio por mais de 28 dias de vida, apresentando sinais de aumento de trabalho respiratório e alterações radiológicas pulmonares. AVERY, TOOLEY, KEELER et al (1987), em estudo envolvendo 8 centros neonatais, sugeriram critérios clínicos e radiológicos e definiram DBP como a necessidade de oxigênio suplementar aos 28 dias de vida.

Quase uma década depois, SHENNAN, DUNN, OHLSSON et al (1988) introduzem o termo “doença pulmonar crônica do prematuro”, e definiram como sendo a persistência de sinais e sintomas respiratórios, acompanhados de alterações radiológicas pulmonares e necessidade de oxigênio suplementar além de 36 semanas de idade pós-conceptual.

Depois da década de 80, quando houve um grande avanço na assistência neonatal, após o advento da terapia com surfactante exógeno, utilização mais frequente do corticóide ante-natal e modernização da AVM, ocorreu um potencial aumento na sobrevivência de RNs cada vez mais imaturos (BANCALARI, 2006; SPEER, 2006). No entanto, ao mesmo tempo em que esse progresso tecnológico e científico permitiu uma grande redução da mortalidade e da forma grave da DBP, em RNs mais maduros, promoveu mudanças no perfil epidemiológico e nas características clínicas e histopatológicas da doença (ROJAS, GONZALEZ, BANCALARI et al, 1995).

Em 2000, foi realizada uma conferência de consenso, organizada pelo Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD), Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue e o Centro de Doenças Raras, nos Estados Unidos, com a intenção de uniformizar a terminologia, definir critérios de gravidade e instituir estratégias de prevenção e tratamento para a DBP, ficando aprovado o termo “displasia broncopulmonar” em detrimento de “doença pulmonar crônica”. Ficou estabelecido que se deve considerar a DBP em qualquer RN que permanecer dependente de oxigênio em concentrações acima de 21% por um período igual ou maior que 28 dias (JOBE & BANCALARI, 2001). Além disso, as alterações radiológicas, apesar de comumente presentes, foram consideradas de interpretação inconsistentes, não sendo utilizadas para a definição ou avaliação da gravidade da DBP, de acordo com o consenso. Essa definição, publicada por Jobe & Bancalari, em 2001, é a mais empregada atualmente e inclui a dependência da oxigenoterapia como critério diagnóstico, o que impõe limitações pela subjetividade e dificuldades na utilização, se tornando uma fonte potencial de vieses (BANCALARI, CLAURE e SOSENKO, 2003).

EHRENKRANZ, WALSH e VOHR (2005) com o objetivo de determinar o valor preditivo e validação da definição de DBP sugerida pelo consenso em 2001 concluíram que ela identifica um grande espectro de risco para reações adversas, pulmonar e neurológica, presentes na primeira infância, com mais precisão do que outras definições.

Atualmente, 42 anos após a descrição inicial de Northway da DBP, também chamada de “clássica”, alguns autores começam a chamar de “nova DBP” o quadro composto por processos complexos que afetam o desenvolvimento alveolar e vascular do pulmão imaturo, envolve outros fatores de risco, além da toxicidade do oxigênio e das lesões associadas com a AVM, capazes de produzir injúria pulmonar (CHESS, D’ANGIO, PRYHUBER et al, 2006; THÉBAUD & ABMAN, 2007; MERRIT, DEMING, BOYNTON, 2009). Dentre os achados mais importantes dessa nova apresentação da doença, chama a atenção a interrupção do desenvolvimento estrutural, com sérios prejuízos funcionais (MERRIT, DEMING e BOYNTON, 2009).

2.2 Incidência da DBP

A sobrevivência de RNs extremamente pré-termos tem se tornado possível graças aos avanços técnicos e científicos dos últimos anos, ocasionando um aumento considerável na morbidade neonatal intra e extra-hospitalar, e em particular, na DBP, pois, esses pequenos sobreviventes são considerados a população de maior risco para o desenvolvimento dessa doença (HINTZ, POOLE, WRIGHT et al, 2005).

A incidência da DBP pode variar de 4 a 40%, segundo registros na literatura científica, sendo influenciada por diversos fatores como, por exemplo, as características da população estudada, a estratégia ventilatória realizada e as rotinas dos cuidados com os RNs na unidade neonatal de cada centro médico (BANCALARI, 2003; MONTE, SILVA FILHO, MIYOSHI et al , 2005; VAN MARTER, 2009). Além disso, a inconsistência para estabelecer clinicamente a DBP, pela persistente ausência de uniformidade para o diagnóstico, permite o uso de diferentes critérios na mensuração da dependência do oxigênio, se tornando uma forte contribuição para justificar essa ampla faixa de variação da incidência descrita mundialmente (BANCALARI, 2003; MONTE, 2005; VAN MARTER, 2009).

Antes de Northway descrever as características clínicas, radiológicas e patológicas da DBP, SHEPHARD, GRAY e STAHLMAN (1964), relataram que 50% dos RNs pré-termo que utilizavam ventilação mecânica e oxigênio desenvolviam doença pulmonar crônica. Nos dias atuais, sabe-se que devido aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da doença, a incidência da DBP apresenta relação inversamente proporcional com a idade gestacional e o peso ao nascimento. FANAROFF, STOLL e WRIGHT (2007), registraram uma incidência de 23% entre os RNs pré-termos com peso ao nascimento inferior a 1500g no Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD), nos Estados Unidos, durante o período de 1997 a 2002. A análise da amostra estratificada por faixa de peso ao nascimento (PN), revela que, para os RNs com peso entre 501 e 750g uma incidência foi de 57%; para aqueles com PN entre 751 e 1000g, 32%; entre nascidos com peso entre 1001 e 1250g, 14% e naqueles entre 1251 e 1500g, apenas 6%.

Em um estudo realizado na universidade de Miami envolvendo 505 RNs com PN inferior a 1000g, no período de 1995 a 2000, quando utilizado o critério de dependência de

oxigênio aos 28 dias de vida, a incidência de DBP foi 47,1%, em contrapartida, quando considerado a idade corrigida de 36 semanas pós-conceptual, a frequência diminui para 25% (BANCALARI, 2003).

No estudo de ZEITLIN, DRAPER, KOLLEE et al (2008), envolvendo vários centros médicos em dez regiões da Europa, mostrou uma variação de 10,5 a 21,5%, envolvendo RNs com IG entre 24 e 31 semanas durante o ano de 2003, utilizando o critério de dependência de oxigênio até 36 semanas de idade gestacional pós-conceptual.

No estudo de TAPIA, AGOST, ALEGRIA et al (2006), envolvendo RNs com PN entre 500 e 1.500 g, no período de outubro de 2000 a dezembro de 2003, nos centros médicos participantes da Rede NEOCOSUR que compreende Argentina, Chile, Paraguai, Peru e Uruguai, encontraram uma incidência de 24,4%.

No Brasil, segundo os dados obtidos em 2001, pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, para os RNs com PN inferior a 1500g a incidência da DBP varia entre 3,3 a 30%, com média de 18,4%; quando se refere apenas àqueles com peso entre 501 e 750 g a incidência aumenta e é estimada em torno de 70 a 85% (LEONE, SADECK, VAZ et al, 2001).

CUNHA, MEZZACAPPA FILHO e RIBEIRO (2003), encontraram uma incidência de DBP de 26,6% na avaliação de 124 RNs com PN abaixo de 1.500g que sobreviveram aos 28 dias de vida entre os anos de 2000 e 2002. GONZAGA, FIGURIRA, SOUSA et al (2007), relataram a ocorrência da DBP em 55,4% dos 121 RNs estudados, com PN inferior a 1500g e que utilizaram AVMI, nascidos durante o período de 2001 a 2002, em um hospital público da cidade de São Paulo.

2.3 Fisiopatologia da DBP

Atualmente, sabe-se que a patogênese da DBP é multifatorial, no entanto, há cerca de quatro décadas atrás, acreditava-se que o mecanismo causador da doença era basicamente o estresse oxidativo pós-natal, frequente em RNs pré-termos (PUSEY, 1969; KINSELLA, 2006). A prematuridade implica em condições de suscetibilidade à inflamação, à infecção e à fadiga da musculatura respiratória que, muitas vezes, exige assistência ventilatória mecânica invasiva (AVMI) e oxigenoterapia, os quais, são fatores

intimamente relacionados com a DBP (CHESS, 2006; TEIXEIRA, XAVIER, LAMOUNIER et al, 2007).

O uso de altas concentrações de oxigênio, produz uma quantidade de radicais livres que, em geral, o prematuro é incapaz de combater com uma resposta antioxidante adequada, causando injúria pulmonar (ROGERS, WITZ, ANWAR et al, 2000; TEIXEIRA, 2007). Durante o processo de respiração celular deve haver completa redução da molécula de oxigênio, com aceitação de quatro elétrons, que leva à forma de água. Em decorrência de sua configuração eletrônica, o oxigênio tem a tendência de receber um elétron de cada vez, resultando em produtos intermediários, os quais, são fortes agentes oxidantes, por apresentarem um elétron desaparecido na órbita externa, mas, normalmente, a célula contém enzimas capazes de neutralizar essa tendência, o que faz ele receber quatro elétrons de uma só vez. Ainda assim, o processo de redução de cerca de 5% do oxigênio passa por etapas monoelétrônicas que desencadeiam reações destrutivas de vários componentes celulares, membranas lipídicas e ácidos nucleicos, sendo o resultado final dessas reações a ruptura das membranas celulares; liberação de enzimas degradadoras, providas principalmente dos lisossomos, e, finalmente, morte celular. A toxicidade do oxigênio na célula depende do balanço entre a velocidade e a intensidade de formação desses radicais livres e a existência de mecanismos para a remoção dos radicais de oxigênio, ou seja, fenômenos de antioxição (ALMEIDA, 2005).

Além do efeito citotóxico do oxigênio, outros fatores também provocam agressões ao tecido pulmonar e, portanto, estão envolvidos na gênese da DBP, entre eles, os efeitos indesejáveis da ventilação mecânica artificial, a inflamação, a infecção e, mais recentemente, a persistência do canal arterial (PCA), as condições nutricionais e, também, fatores genéticos, ainda a esclarecer (CHESS, 2006; BROWN & GAUTHIER, 2008).

A etiologia da DBP é um processo complexo onde há uma ação sinérgica de vários fatores sobre um organismo imaturo, sujeito a várias agressões e, ao mesmo tempo, com mecanismos de defesa ainda não completamente desenvolvidos (CUNHA, 2003; MONTE, 2005; TAPIA, 2006; KINSELLA, 2006). O estímulo inicial, que ativa o processo inflamatório, pode ser a ação de radicais livres secundários a oxigenoterapia, barotrauma, volutrauma, agentes infecciosos, ou outros estímulos desencadeantes desta doença sobre

um pulmão ainda em desenvolvimento (HULSMANN & VAN DEN ANKER, 1997; BANCALARI, 2003).

As células lesadas liberam agentes quimiotáticos que estimulam a migração de células inflamatórias polimorfonucleares e macrófagos, produção de citocinas e liberação de uma variedade de mediadores inflamatórios (BANCALARI & SOSENKO, 1990; GRONECK & SPEER, 1995). Estes produtos em quantidades elevadas no fluido broncoalveolar de RNs com DBP têm propriedades vasoativas e inflamatórias potentes que atuam na via aérea e no sistema vascular, alterando a permeabilidade capilar (GRONECK & SPEER, 1997). Para GRONECK, GOETZE-SPEER e SPEER, (1996) a alteração da permeabilidade é um dos mais importantes fatores da fisiopatologia no desenvolvimento da DBP.

Pois, com o aumento da permeabilidade alvéolo-capilar ocorre fluxo de água e proteínas para a luz alveolar com conseqüente edema pulmonar, inibição da síntese do surfactante, liberação da elastase, produção de colágeno e elevação nos níveis de leucotrienos. Esse último, provoca broncoconstrição, vasoconstrição, edema, ação quimiotática sobre os neutrófilos e produção de muco e como resultado final, ocorrem áreas de colapso e de hiperdistensão no parênquima pulmonar (BAGCHI, VISCARDI, TACIAK et al, 1994; KINSELLA, 2006; SPEER, 2006).

Dependendo do grau de agressão, após dias ou semanas desse processo, há resposta regenerativa do pulmão com recrutamento de fibroblastos e subsequente desenvolvimento de fibrose e hiperplasia, com variável impacto sobre a arquitetura e função pulmonar (YAMAMOTO, NOBLE, MILLER et al, 1994; BURON, GARROTE, ARRANZ et al, 1999; SMETS, SCHELFHOUT, DE POTTER et al, 1999; FITZGERALD, MESIANO, BROSSEAU et al, 2000; SPEER, 2006).

WALSH, YAO, HORBAR et al (2006), divide a evolução da DBP em três estágios. O estágio I é caracterizado por um notável processo inflamatório; o estágio II refere-se ao desenvolvimento da doença, propriamente dito e, onde ainda seria possível a interrupção da inflamação, na tentativa de abortar o desenvolvimento da doença e; por fim, o estágio III, a DBP já está estabelecida, com hiperreatividade de vias aéreas e déficit de oxigenação.

COALSON, WINTER, SILER-KHODR et al (1999), estudaram as alterações da DBP encontradas em um modelo animal com IG equivalente a 26 semanas, no qual, foi

realizado corticóide ante-natal, surfactante logo após o nascimento e, oxigenoterapia com assistência ventilatória mecânica invasiva durante 14 dias. Eles relataram a presença de mediadores inflamatórios no fluído de aspirado traqueal e redução no desenvolvimento alveolar e capilar, quando comparado com o grupo controle.

Pode-se constatar que a imaturidade pulmonar é o foco de atenção nos trabalhos sobre DBP a fim de se conhecer, exatamente, como o nascimento prematuro e a sobrevida em condições adversas alterariam o desenvolvimento pulmonar normal. No entanto, muitos aspectos da fisiopatologia da DBP ainda precisam ser elucidados e o caráter multifatorial dessa doença dificulta a obtenção de sucesso na aplicação das medidas preventivas adotadas.

2.4 Aspectos patológicos da DBP

Como já dito, anteriormente, o perfil epidemiológico da DBP, atualmente, é bastante diferente do encontrado por NORTHWAY (1967), o que, conseqüentemente, traz consigo, diferenças nos aspectos histopatológicos da doença. Na era pré-surfactante os achados anatomopatológicos da DBP clássica revelavam o predomínio de um processo inflamatório crônico, com lesões nas vias aéreas e parênquima pulmonar, incluindo a possibilidade de haver repercussões cardiovasculares, que poderia evoluir para o *cor pulmonale* (HUSAIN, SIDDIQUI e TOCKER, 1998; BANCALARI, 2006).

PUSEY et al (1969), estudaram RNs em uso de ventilação mecânica e oxigênio em altas concentrações e, a análise microscópica do pulmão dos RNs que utilizaram AVMI por um período maior do que seis dias, mostrou numerosos fibroblastos nas paredes dos septos alveolares e áreas ocasionais de deposição de colágeno.

O aumento na utilização de corticóide ante-natal e do surfactante exógeno, justifica a menor frequência na falência respiratória dos RNs que antes morriam com insuficiência respiratória ou necessitavam de ventilação mecânica de forma agressiva (REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS, 2004; RODRÍGUEZ, VERA e CARVAJAL, 2009). Enquanto a DBP clássica é relacionada com os efeitos deletérios do barotrauma, volutrauma, atelectrauma e da toxicidade do oxigênio, a "nova" DBP associa-se ao desenvolvimento pulmonar alveolar e vascular incompleto, com presença de

processos inflamatórios ante ou pós-natais, persistência do canal arterial (PCA), corioamnionite e outros. Do ponto de vista patológico a DBP clássica é caracterizada por processos de lesão e reparação tecidual, apresentando edema alveolar precoce e intersticial, inflamação, grave fibrose do parênquima e lesão de vias aéreas como achado histopatológico principal, enquanto que a "nova" DBP está associada a hipoplasia alveolar, com ausência ou diminuição de fibrose (COALSON, 2006; OKOMOTO, BAHR, SILVA et al, 2009).

CHAMBERS & VAN VALZEN (1989) descreveu os achados patológicos do pulmão com DBP clássica como metaplasia escamosa, fibrose peribronquial e dos septos alveolares e com acometimento do sistema cardiovascular, no qual, ocorre proliferação da camada íntima, hipertrofia da camada muscular, com aumento da resistência vascular pulmonar e sobrecarga do ventrículo direito.

Achados recentes revelam que a análise histopatológica de lâminas com amostras de tecido pulmonar de RNs com a DBP clássica, na fase aguda, a presença de membranas hialinas, necrose brônquica, bronquiolite obliterante, bronquiectasias e fibrose precoce de septo. Na fase crônica há presença de fibrose intersticial, espessamento da parede vascular e ácinos colapsados e hiperdistendidos. À análise morfométrica observa-se um menor número de alvéolos e a redução do seu perímetro e da sua área (OKOMOTO, 2009).

Os pulmões dos RNs que, hoje em dia, sobrevivem e necessitam de AVm e oxigenoterapia encontram-se na fase canalicular ou sacular do desenvolvimento embrionário, pois, a faixa da idade gestacional (IG) dessa população é em torno de 24 a 28 semanas. Ocorre, então, uma interferência no processo do desenvolvimento pulmonar, prejudicando a maturação terminal e o curso da alveolarização, provavelmente por um defeito na formação dos septos secundários. Evidencia-se então, uma simplificação nas áreas distais, com menor número de alvéolos, pois, com 24 a 26 semanas começa o desenvolvimento alveolar e vascular distal (COALSON, 2003). Morfologicamente, os pulmões desses prematuros apresentam alterações anormais das estruturas alveolares, configuração capilar dismórfica e celularidade intersticial variável e/ou fibroproliferação. As estruturas alveolares mostram interrupção do seu desenvolvimento e estão grandes e simplificadas, com distribuição irregular da elastina, mínima metaplasia de vias aéreas e desenvolvimento anormal da vascularização pulmonar (COALSON, 2003). Os pulmões de

prematturos com 23 semanas passam da fase canalicular para um estágio precoce da fase alveolar, sendo a septação e a alveolização importantes processos do desenvolvimento desses pulmões (COALSON, 2003).

Os achados histopatológicos relacionados com a “nova DBP” indicam que há uma interferência no desenvolvimento anatômico normal do pulmão que pode evitar o crescimento e desenvolvimento pulmonar subsequente. A partir destes dados podemos concluir que na DBP predomina uma alteração da arquitetura pulmonar, com diminuição importante do número de alvéolos e dilatação de estruturas distais de trocas gasosas, caracterizando o bloqueio no desenvolvimento pulmonar normal. Este conceito obtido a partir de modelos experimentais é compatível com os achados clínicos, onde a DBP ocorre mais freqüentemente em RNs com muito baixo peso, com menores necessidades de oxigênio e de AVM do que anteriormente. Desta forma, em contraste com a DBP clássica que foi fortemente associada à lesão mecânica e toxicidade pelo oxigênio, as formas mais atuais desta condição, observada nos prematturos extremos, é o resultado de vários fatores, como a imaturidade pulmonar e a ineficiência da musculatura e da caixa torácica, levando à necessidade de um tempo mais prolongado de permanência no ventilador, o que aumenta a possibilidade de colonização das vias aéreas por bactérias, perpetuando, assim, a reação inflamatória.

2.5 Fatores maternos envolvidos na gênese da DBP

Recentemente, CERNY et al (2008), realizaram uma extensa revisão a respeito das possíveis estratégias de prevenção e tratamento da DBP e concluíram que não existe ainda uma intervenção específica para o tratamento, mas, que é fundamental estabelecer condutas que minimizem a gravidade da DBP. Entre essas condutas, eles sugerem o prolongamento da gestação e o uso de corticóide ante-natal. JOBE (2003), relata que os pulmões de fetos prematturos são expostos freqüentemente a corticóide antenatal e a corioamnionite, os quais, clinicamente e histologicamente, estão associados com a aceleração da maturidade pulmonar, mas chama atenção que, em modelos experimentais, ambos, corticóide e inflamação intraútero (corioamnionite) diminuem a alveolização.

LIGGINS & HOWIE (1972) demonstraram que o uso de corticóide antenatal reduz significativamente a incidência de SDR e mortalidade entre os RNs pré-termos. Uma meta-análise de 18 estudos controlados realizados entre 1972 e 1995 foi capaz de demonstrar que o uso de corticóide ante-natal reduziu em 47% a incidência de SDR e, diminuiu em 40% a mortalidade entre as crianças nascidas pré-termos, além de reduzir em 52% a ocorrência de hemorragia intracraniana (CROWLEY, 1995). Apesar dos benefícios já demonstrados, o uso do corticosteróide ante-natal, ainda hoje, parece não ser uma conduta terapêutica adequadamente disseminada (REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS, 2006).

O tratamento com glicocorticóide acelera o adelgaçamento e inibe o crescimento dos novos septos interalveolares, impedindo a formação de alvéolos, o que produz a chamada, simplificação alveolar, com concomitante indução de amadurecimento microvascular precoce pelo corticóide (COALSON, 1999; JOBE, 2003). No estudo de VAN MARTER, DAMMANN e ALRD (2002), observaram que nos RNs que tinham corioamnionite, confirmada histologicamente, houve redução no risco de desenvolver a DBP, quando a duração da ventilação mecânica foi menor que sete dias, no entanto, a corioamnionite esteve associada com aumento no risco da DBP, quando foi necessário mais do que sete dias de AVMI e se o RN desenvolvia infecção pós-natal (VAN MARTER, 2002). Para JOBE, 2003, a corioamnionite acelera a maturação pulmonar fetal e pode ser um importante fator desencadeante da DBP, amplificando a resposta inflamatória do pulmão pré-termo à ventilação mecânica e sugere a hipótese de que exposições pulmonares repetidas à inflamação sensibilizariam o pulmão no período ante-natal e que a DBP ocorreria por causa dessa sensibilização.

Por outro lado, acredita-se que os agentes etiológicos responsáveis pela infecção neonatal grave são originados principalmente de mães com o trato genital inferior colonizado, havendo ascensão destes patógenos pela endocérvice, atingindo a decídua, membranas fetais, líquido amniótico e feto (ROMERO, CHAIWORAPONGSA e ESPINOZA, 2003). O estudo publicado por LAJOS (2008), teve como principal achado a associação de culturas endocervicais positivas com morbidades infecciosas materno-fetais, como infecção urinária e infecção neonatal, principalmente nos casos de prematuridade.

2.6 Fatores neonatais envolvidos na gênese da DBP

A incidência da DBP é inversamente proporcional à idade gestacional. Entre os vários fatores contribuintes, a imaturidade é considerada, por unanimidade, o maior fator de risco para o seu desenvolvimento (BANCALARI, 2003). Os RNs com maior risco para desenvolver a DBP são aqueles extremamente prematuros, com IG abaixo de 28 semanas e, portanto, que estão iniciando o desenvolvimento da porção respiratória do pulmão; possuem grande quantidade de interstício, pouca quantidade de vias aéreas desenvolvidas e, em processo de formação da barreira alvéolo-capilar, possuindo pequena área de parênquima pulmonar capaz de realizar as trocas gasosas (CHESS, 2006; HUSAIN, 1998). Sendo assim, a maioria dos prematuros necessita de algum tipo de suporte ventilatório após o nascimento, que por sua vez, constituem-se em importantes agentes agressores (MASSARO & MASSARO, 2002; GONZAGA, 2007).

A assistência ventilatória, necessária para a sobrevivência inicialmente, pode desencadear lesão pulmonar por diferentes mecanismos, a saber, o volutrauma (ventilação com volume pulmonar alto, com hiperdistensão alveolar), atelectrauma (volumes pequenos, com seqüência de colapso e abertura alveolar) e hiperóxia (excesso de oxigênio inspirado, com lesão citotóxica) (NARDELLI, GARCIA, PÁSSARO et al, 2007). O termo “lesão induzida pelo ventilador” refere-se às alterações fisiológicas e morfológicas sutis que podem ocorrer durante a ventilação mecânica com danos macro e microscópico não específicos, piorando a lesão aguda e promovendo inflamação do pulmão, contribuindo com o surgimento da DBP (CLARK, GERSTMANN, JOBE et al, 2001).

Pode ocorrer edema intersticial e alveolar após ventilação mecânica com altos picos de pressão de vias aéreas, mostrando, em modelos animais submetidos à lesão pulmonar induzida pelo ventilador, descontinuidade das células alveolares tipo I, alterações das barreiras endoteliais e epiteliais, algum descolamento do endotélio de sua membrana basal e lesão alveolar difusa (ATTAR & DONN, 2002; DONN & SINHA, 2003).

Sem dúvidas, o uso do surfactante foi um valioso instrumento para modificação da clássica DBP em “nova” DBP. Segundo o estudo de revisão de MIYOSHI (2001), a terapia de reposição do surfactante em RNs com SDR melhora a função pulmonar, levando à menor necessidade de altas concentrações de oxigênio e de suporte pressórico durante a

ventilação mecânica, além de diminuir a incidência de síndrome de escape de ar. No entanto, o uso do surfactante não alterou a incidência de outras intercorrências relacionadas com a prematuridade, como a persistência do canal arterial, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade e a displasia broncopulmonar.

COGO, ZIMMERMANN, SACCHETTO et al (2003) demonstraram marcante e significativa redução da fosfatidilcolina saturada (um dos principais componentes do surfactante endógeno), no lavado alveolar de RNs com risco de desenvolver a DBP, quando utilizavam parâmetros ventilatórios mais altos. A administração de surfactante nas primeiras horas de vida diminui a mortalidade e, portanto pode estar relacionada com maior incidência da DBP.

Existem duas estratégias para a terapia com surfactante exógeno, se for considerado o momento de sua administração, logo após o nascimento, como uma estratégia profilática ou após algumas horas de vida, como medida terapêutica, quando, muitas vezes, a SDR já está estabelecida, ambas são capazes de reduzir a mortalidade, no entanto, não existem evidências de que com o uso do surfactante exógeno promova redução da incidência da DBP (LAUGHON, SMITH e BOSE, 2009).

Além da deficiência de surfactante que ocorre nos RNs pré-termos, outras complicações, também favorecem a necessidade de AVM e oxigenoterapia como, a persistência do canal arterial (PCA), que está comumente relacionada a maior morbidade desses RNs e envolve mecanismos relacionados com a modificação da circulação fetal em neonatal (CLYMAN, CASSADY e KIRLIN, 2009).

Durante a vida intra-uterina as trocas gasosas ocorrem através da placenta e os pulmões estão preenchidos de líquido com elevada pressão vascular, por isso, quando o sangue atinge o ventrículo direito, a maior parte dele é desviada para a artéria aorta, através do canal arterial. Imediatamente após o nascimento, devem ocorrer várias alterações no fluxo sanguíneo pulmonar e sistêmico resultando em importante diminuição da resistência vascular pulmonar. Dessa forma, a comunicação entre a aorta e a artéria pulmonar, o canal arterial, tende a fechar, o que ocorre, em parte, como resposta à elevação da concentração de oxigênio (KNIGHT, 2001).

Esse processo acontece em duas etapas, o fechamento funcional, nos primeiros quatro dias de vida, com ausência de fluxo sanguíneo através do canal arterial e o

fechamento anatômico, que segue o fechamento funcional, no qual, há oclusão gradual do lúmen vascular. Entretanto, nos prematuros, o fechamento do canal arterial pode ser retardado, sobretudo na presença de asfixia perinatal, SDR, necessidade de ventilação mecânica e hipervolemia. Com a patência do canal após o nascimento, há presença de *shunt* esquerdo-direito secundário à inversão do padrão circulatório, podendo haver repercussões cardiopulmonares, com edema pulmonar (McNAMARA & SEHGAL, 2007).

A PCA ocorre em cerca de 40 a 55% dos RNs com IG menor que 29 semanas e produz aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e do líquido intersticial, provocando diminuição da complacência pulmonar e aumento na resistência de vias aéreas, prolongando, assim, a necessidade de ventilação mecânica e suplementação de oxigênio (GRAZIANI, SPITZER, MITCHELL et al, 1992; BANCALARI, 2006). Além disso, o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar pode induzir a migração e a ativação dos neutrófilos no pulmão e contribuir para a progressão da cascata inflamatória.

BHERING, MOCHDECE, MOREIRA et al (2007) elaboraram um modelo preditivo capaz de identificar, ao final da primeira semana de vida, a probabilidade dos RNs evoluírem para a DBP e apontaram a PCA como uma das quatro variáveis mais significativas. Naqueles RNs que tinham idade gestacional menor que 30 semanas, mais de 2 dias de ventilação mecânica e perda de mais de 15 % do PN até o sétimo dia de vida, a PCA foi capaz de aumentar as chances da doença de 76,5 % para 93,7 %.

Inúmeros outros fatores podem aumentar a susceptibilidade do pulmão em desenvolvimento à lesão e limitar sua capacidade de reparação. A nutrição exerce importante função no processo de maturação e desenvolvimento pulmonar. INDER, GRAHAM, WINTERBOURN et al (1998), demonstraram que níveis baixos de vitamina A na primeira semana de vida são associados a pior evolução respiratória e SOSENKO & FRANK (1991) notaram que a subnutrição geral e especificamente o insuficiente aporte de proteínas podem aumentar a vulnerabilidade da criança prematura à lesão pulmonar induzida por oxidantes. Atualmente foram descobertas múltiplas influências genéticas na DBP, pois sendo ela uma doença multifatorial, muitos fatores genéticos podem atingir alguma ou várias de suas causas. Essas predisposições genéticas já foram encontradas em proteínas do surfactante e nas defesas antioxidantes. É possível que outros fatores

envolvidos na patogênese sejam reconhecidos no futuro (AMBALAVANAN & CARLO, 2004).

2.7 Repercussões tardias da DBP

A prematuridade é um dos principais desafios na assistência perinatal, com grande impacto no potencial desenvolvimento de crianças, adolescentes e adultos, sendo as principais repercussões em longo prazo relacionadas ao sistema pulmonar e nervoso (VAN MARTER, 2009). No entanto, uma vez que a sobrevivência após a prematuridade extrema só se tornou possível a partir da década de 80, suas sequelas ainda são amplamente desconhecidas (NORTHWAY, 2009).

Para PELKONEN, HAKULINEN e TURPEINEN (1997), independente da DBP, a prematuridade pode causar obstrução e aumento da responsividade brônquica em idade escolar. Segundo SMITH, ZUPANCIC, MCCORMICK (2004), entre os prematuros, DBP aumenta substancialmente o risco de reinternação durante o primeiro ano de vida, não sendo os fatores demográficos ou fisiológicos que predizem essas reinternações, mas sim, outros, como qualidade do ar do ambiente doméstico, exposição ao fumo passivo, profilaxia do vírus sincicial respiratório, tempo de amamentação e a conduta na atenção primária a essas crianças.

Para estudar a aptidão cardiorrespiratória de crianças nascidas pré-termos com DBP, ABREU, COSTA-RANGEL, GASTALDI et al (2007) realizaram estudo da função pulmonar e análise de gases durante um teste de esforço máximo envolvendo 46 crianças com idade entre 7 e 10 anos, formando três grupos: crianças nascidas pré-termo com DBP; crianças nascidas pré-termo sem DBP; e crianças saudáveis nascidas a termo e, observaram que a aptidão cardiorrespiratória das crianças com DBP é semelhante à dos grupos RNPT e controle.

DOYLE, FABER e CALLANAN et al (2006), observaram que adolescentes que foram RNs de muito baixo PN e tiveram DBP apresentavam função pulmonar pior do que adolescentes que foram RNs de muito baixo PN, mas sem DBP durante o período neonatal.

A maioria dos estudos demonstram que crianças nascidas prematuramente têm maior incidência de doenças respiratórias, taxas de fluxo expiratório menor, capacidade de

difusão reduzida e aumento da reatividade das vias aéreas do que aquelas nascidas a termo (FILIPPONE, BONETTO, CHERUBIN et al, 2009). Esses efeitos adversos da prematuridade parecem ser exacerbados pela SDR ou DBP e, esta última também está associada com a obstrução das vias aéreas e reatividade na adolescência e início da vida adulta, que podem ser consideradas como conseqüências respiratórias adversas do nascimento prematuro, devido, provavelmente, a persistentes anormalidades estruturais (DOYLE, CHEUNG, FORD et al, 2001).

AQUINO, SCHECHTER, CHILES et al (1999) estudaram os achados em tomografia do tórax em adultos com DBP e encontraram áreas de fibrose e aprisionamento aéreo, com conseqüente distorção da arquitetura do pulmão e, esses achados tinham correlação estatisticamente significativa com evidências de doença pulmonar obstrutiva e aprisionamento aéreo.

BEANI, MOSCARDINI e SOUSA (2007) realizaram avaliação tardia, através de tomografia, dos achados pulmonares em RNs pré-termos com DBP e com diagnóstico de PCA, submetidos ao tratamento clínico ou cirúrgico, e relataram que não encontraram diferenças significativas nas lesões do parênquima pulmonar nos dois grupos estudados.

CHAMBERS, MURRAY, LOUW et al (2008), estudaram 21 adultos com peso médio ao nascimento de 895g e 27 semanas de gestação e observaram que 71,4% tinham sintomas respiratórios persistentes, dois deles eram tabagistas, nenhum deles recebeu acompanhamento respiratório e todos tinham tomografia de tórax anormal, com predomínio de enfisema e distorção da arquitetura e espessamento brônquico. Além disso, chamam atenção para o fato de que parte dos adultos jovens sobreviventes de DBP, permanecem com anormalidades pulmonares, estruturais e funcionais graves e, como a DBP é, atualmente, oito vezes mais comum do que a fibrose cística, na Austrália Ocidental, se associada a outros fatores, como o fumo e o enfisema, pode, no futuro, tornar-se uma comum indicação de transplante de pulmão.

A DBP pode ser considerada um problema importante de saúde pública, pois, se trata da doença pulmonar crônica da infância e é responsável por hospitalizações freqüentes, especialmente no primeiro ano de vida (NIEVAS & CHERNICK, 2002; MONTE, 2005; WALSH, 2006). GRAY, O'CALLAGHAN e POULSEN (2008), não conseguiram demonstrar prejuízos na qualidade de vida nas crianças estudadas em idade

escolar com DBP, em comparação com RNs controles pré-termo. Porém, os RNs que desenvolvem a DBP, na maioria das vezes, são pré-termo e, a prematuridade por si só é considerada um fator de risco para atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor na criança. O fato de os RNs com DBP necessitarem de oxigênio suplementar por longos períodos e apresentarem episódios recorrentes de baixa saturação de oxigênio pode aumentar as chances de uma evolução insatisfatória, do ponto de vista de desenvolvimento global e, ainda o tratamento da DBP, incluindo o uso de corticóides por tempo prolongado pode também contribuir para isso.

THOMSON, YODER, WINTER et al (2006), demonstraram que RNs pré-termo com DBP apresentam uma diminuição global no volume cerebral comparados a pré-termo sem doença. Desordens motoras também são descritas em associação com a DBP, alterações específicas, com movimentos mais afetados em braços, pescoço, tronco e na região oro-buco-lingual, são relatadas (PERLMAN & VOLPE, 1989).

MOON, MOHAY e GRAY (2007), acompanharam longitudinalmente 276 crianças com idade entre 1 e 4 anos que nasceram com IG < 28 semanas e PN < 1000g, sem deficiências sensorio-motoras, e observaram que crianças extremamente prematuras com DBP apresentaram um atraso inicial no desenvolvimento em comparação com seus pares prematuros. As crianças com DBP que respiravam em ar ambiente, no momento da alta hospitalar, aos 2 anos de idade corrigida tinham resultados semelhantes aos do grupo sem DBP, mas aqueles que recebiam alta hospitalar com dependência de oxigênio, tinham escores de desenvolvimento mais baixos. Porém, aos quatro anos de idade corrigida não há diferenças evidentes entre os grupos.

SHORT, KIRCHNER e ASAAD (2007), estudaram o desenvolvimento de sequelas relacionadas a resultados clínicos e neurológicos; tipo de tratamento médico; desenvolvimento da linguagem e aspectos cognitivos entre RNs pré-termo com diagnóstico de DBP com graus leve, moderada e grave. Constataram que, aos oito anos de idade, as crianças com DBP grave necessitaram de mais intervenções do que aquelas com DBP moderado e leve.

A paralisia cerebral é mais frequente em crianças com DBP do que em RNs prematuros sobreviventes, sem DBP. Em um estudo envolvendo RNs de muito baixo peso (<1500 g), 15% dos sobreviventes com DBP, definida segundo o Consenso de 2000,

tinham paralisia cerebral, em comparação com 3-4% que não apresentaram essa complicação e usaram oxigênio por menos de 28 dias (SKIDMORE, RIVERS e HACK, 1990). Além disso, DOYLE & ANDERSON (2009) relataram que RNs com muito baixo peso ao nascimento e diagnóstico de DBP apresentam déficit nas habilidades motoras finas e brutas, alterações visuais e auditivos menos graves do que a cegueira ou a surdez.

3 Método

3.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo descritivo, de caráter transversal e analítico, com coleta de dados, retrospectiva, em prontuário médico.

3.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado na Unidade Neonatal do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), localizado à rua dos Coelhos, 300, Ilha do leite, Recife/PE, durante o período de julho de 2009 a fevereiro de 2010.

O referido hospital é, na verdade, um complexo hospitalar de nível terciário, de natureza pública, mas não estadual, sem fins lucrativos que representa uma referência institucional no Brasil, com atuação nas áreas de assistência médico-social, ensino, pesquisa e extensão comunitária. A Unidade Neonatal admite crianças nascidas na instituição, onde o serviço de obstetrícia é referência estadual para gestações de alto risco. Além disso, é o único hospital da região Nordeste que faz parte da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.

3.3 População do estudo

A população do estudo foi composta por RNs pré-termos, com idade gestacional menor que 37 semanas e peso ao nascimento inferior a 1500 gramas (g), que estiveram internados na Unidade Neonatal do IMIP durante o período de junho de 2006 a dezembro de 2007.

3.4 Seleção da amostra

Foi solicitado ao Núcleo de Epidemiologia do IMIP (NEP- IMIP), a listagem de todos os RNs com idade gestacional (IG) abaixo de 37 semanas e peso ao nascimento (PN)

inferior a 1500 gramas (g) internados na Unidade Neonatal durante o período de junho de 2006 a dezembro de 2007, totalizando 454 sujeitos. A lista fornecida pelo NEP continha o nome da mãe do RN e o número da declaração de nascido vivo (DNV). Com essas informações e utilizando um programa de informática do hospital, o *imv* 2000, foi identificado o número do registro interno do RN e o número do seu prontuário médico, o qual foi solicitado ao arquivo do hospital.

3.5 Critérios de inclusão

Foram selecionados para o estudo os prontuários de todos os RNs vivos com menos de 37 semanas de idade gestacional, peso inferior a 1500 g, admitidos na unidade neonatal do IMIP no período de junho de 2006 a dezembro de 2007.

3.6 Critérios de exclusão

Foram excluídos os prontuários dos RNs que possuíam mal-formações, morreram nas primeiras seis horas de vida, não fizeram uso de oxigênio durante nenhum momento da internação e quando não se obtinham todas as informações necessárias para a pesquisa.

3.7 Coleta de dados

Todos os dados necessários ao estudo foram obtidos através da análise de prontuários médicos. As informações extraídas foram: peso ao nascimento, idade gestacional, sexo, hipóteses diagnósticas, tipo de parto, valor do APGAR no primeiro e no quinto minuto, uso de surfactante exógeno, diagnóstico de persistência do canal arterial (PCA), dias de uso de ventilação mecânica invasiva (AVMI) e não-invasiva (VNI), dias de uso de oxigênio e dias de internamento hospitalar.

A idade gestacional foi obtida através da data da última menstruação (DUM); a PCA não foi considerada uma mal formação cardíaca, mas sim, a manutenção de um padrão de circulação fetal e necessitou de confirmação da suspeita clínica, através do exame de ecocardiograma e; o diagnóstico de DBP foi considerado para todos os RNs que

fizerem uso de oxigênio suplementar com frações inspiradas maiores do que 21% por um período maior ou igual a 28 dias, sob qualquer forma de administração, segundo a definição da Conferência de Consenso, realizada em 2000.

3.8 Instrumento para coleta de dados

Foi utilizada uma ficha de coleta de dados, onde foram registradas as informações obtidas nos prontuários médicos.

3.9 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado com software Epi Info 3.5.1 e indicou a necessidade de se estudar 246 RNs. Para tal, foi utilizado como parâmetro um universo de 375 RNs vivos (número de sujeitos com peso inferior a 1500g e IG <37 semanas admitidas na unidade entre junho de 2006 e junho de 2007), frequência esperada do evento de 20% (valor descrito na literatura), erro alfa de 5%. Optou-se, então, pelo estudo de todos os RNs que preencheram os critérios de inclusão.

3.10 Análise estatística

Foi aplicado o teste *t* de Student e Mann-Whitney para testar as médias com e sem distribuição normal, respectivamente. Além disso, o teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para analisar a existência de associação entre as variáveis estudadas.

3.11 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição segundo o Conselho Nacional de Saúde, pela resolução 196/96, sob o número 282055. Quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido, foi solicitado a dispensa a esse comitê, uma vez que foi realizado coleta de dados obtidos em prontuários médicos, retrospectivamente, e os pacientes ou familiares envolvidos não têm mais vínculos com o

local do estudo. No entanto, vale ressaltar que a identidade dos RNs e as informações coletadas serão mantidas em sigilo, a fim de evitar qualquer constrangimento por parte dos envolvidos.

Resultados

Como resultado dessa pesquisa foi produzido um artigo original intitulado por: **“Incidência de fatores maternos e neonatais no desenvolvimento da displasia broncopulmonar”**, o qual será submetido para publicação no Jornal de Pediatria.

TÍTULO: Incidência de fatores maternos e neonatais no desenvolvimento da displasia broncopulmonar.

Título conciso: Incidência de fatores maternos e neonatais.

Autores:

Marcela R. O. Lima – especialista marcelaraquel@ig.com.br

Maria A. Andrade - doutora mamparoandrade@yahoo.com

José N. Figueroa – mestre natal@imip.org.br

Ana P. G. de Araújo – especialista apgdearaujo@gmail.com

Lívia B. Andrade – mestre liviabandrade@yahoo.com.br

Todos os autores possuem currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq

Contribuição específica de cada autor:

Marcela R. O. Lima: **autora principal**

Maria A. Andrade: **orientadora**

José N. Figueroa: **co-orientação e análise estatística**

Ana P. G. de Araújo: **colaboradora**

Lívia B. Andrade: **co-orientação**

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco, como dissertação de mestrado

Autor responsável pela correspondência:

Marcela Raquel de Oliveira Lima

Endereço: Rua Senador Hélio Coutinho, 214 Aptº 402

Boa Viagem – Recife – PE CEP: 51111-120

Telefone: (81) 2122 4100 ramal 4203

Fax: (81) 2122 4703

e-mail: marcelaraquel@ig.com.br

Autor responsável pelos contatos pré-publicação:

Marcela Raquel de Oliveira Lima

Endereço: Rua Senador Hélio Coutinho, 214 Aptº 402

Boa Viagem – Recife – PE CEP: 51111-120

Telefone: (81) 2122 4100 ramal 4203

Fax: (81) 2122 4703

e-mail: marcelaraquel@ig.com.br

Não há fontes financiadoras

Número total de palavras do texto: 2667

Número total de palavras no resumo: 250

Número de tabelas e figuras: 05 (cinco)

Resumo

Objetivo: Analisar as características epidemiológicas da displasia broncopulmonar (DBP) e suas relações com condições maternas e neonatais na Unidade Neonatal do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). **Método:** Foi realizado um estudo transversal, descritivo e analítico. Os dados foram coletados através da análise de prontuários, envolvendo recém-nascidos (RNs) pré-termo com peso ao nascimento inferior a 1500g e idade gestacional abaixo de 37 semanas, internados na unidade neonatal. **Resultados:** Foram estudados 323 recém-nascidos com média do peso ao nascimento de 1.161g ($\pm$ 231g), idade gestacional entre 24 e 36,5 semanas e incidência da DBP foi 17,6%. Entre os RNs que desenvolveram a DBP a média de dias de uso de assistência ventilatória mecânica invasiva (AVMI), ventilação não-invasiva (VNI) e oxigênio foi, respectivamente, 17,6 dias, 16,2 dias e 46,1 dias, sendo significativamente maior naqueles RNs que desenvolveram a DBP ($p < 0,001$). A ocorrência da DBP foi significativamente maior nos RNs com diagnóstico de persistência do canal arterial (PCA). **Conclusão:** A incidência da DBP no IMIP é semelhante à encontrada na literatura mundial. Não houve associação entre a presença de infecção materna e o uso de corticóide ante-natal com a DBP. Os RNs que fizeram uso de surfactante tiveram maior incidência da DBP porque tinham menor PN e menor IG. A ocorrência da PCA e DBP, simultaneamente, está associada ao maior tempo de uso de AVMI, VNI e oxigênio. Em relação ao tipo de suporte ventilatório utilizado, houve reduzida frequência de AVMI, sendo a VNI o método mais utilizado no serviço.

Descritores: displasia broncopulmonar; prematuridade, oxigênio e ventilação mecânica.

Abstract

Objectives: To analyze the epidemiological features of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and its relationship to maternal and neonatal conditions at the Neonatal Unit of the Institute de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). **Method:** it was conducted a cross-sectional, descriptive and analytical study, which involved premature infants, with birth weight less than 1500g and gestational age under 37 weeks, inpatients of the neonatal unit of IMIP. Data were collected by medical records review. **Results:** We studied 323 premature infant with mean birth weight of 1.161g ($\pm$ 231g), gestational age between 24 and 36,5 weeks and incidence of BPD was 17.6%. Among the premature infants that developed BPD the medium of days of invasive mechanical ventilation (IMV), non-invasive mechanical ventilation (NIMV) and supplemental oxygen use was, respectively, 17,6days, 16,2 days, and 46,1days and it was significant higher in those who developed BPD ($p < 0.001$). The occurrence of BPD was significant higher in the premature infants with patent ductus arteriosus (PDA). **Conclusion:** The incidence of BPD at IMIP is similar to that found in the literature. There was no association of maternal infection and corticosteroid use with BPD. The PTI who used exogenous surfactant had greater incidence of BPD because they had lower birth weight and gestational age. The occurrence of PDA and PBD, concomitantly, is associated with a longer use of IMV, NIMV and supplemental oxygen. Regarding to the type of ventilatory support utilized, there was a reduced frequency of IMV and the NIMV was the most commonly method employed at the service.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; prematurity; oxygen and mechanical ventilation.

Introdução

Quando descrita pela primeira vez, por Northway, em 1967, a displasia broncopulmonar (DBP) foi associada apenas aos recém-nascidos (RNs) pré-termos limítrofes que desenvolviam a Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) e utilizavam altas pressões nas vias aéreas durante a assistência ventilatória mecânica (AVM) e elevadas concentrações de oxigênio¹. Desde então, importantes conhecimentos a respeito dos cuidados neonatais foram adquiridos, mas até os dias atuais, a DBP permanece sendo apontada como uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade da prematuridade^{2, 3, 4}. A mortalidade de RNs pré-termos foi reduzida, no entanto, a incidência da DBP permanece elevada, pois, sobrevivem RNs cada vez mais prematuros e com maior risco de desenvolver complicações associadas^{5, 6}. No Brasil, segundo os dados obtidos em 2001, pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, para os RNs com peso ao nascimento inferior a 1500g a incidência da DBP varia entre 3,3 a 30%, com média de 18,4%; quando se refere apenas àqueles com peso entre 500 e 750 gramas a incidência aumenta e é estimada em torno de 70 a 85%⁷.

A fisiopatologia da DBP ainda não está totalmente esclarecida, mas, é um processo complexo onde há uma ação sinérgica de vários fatores sobre um organismo imaturo, sujeito a várias agressões e, ao mesmo tempo, com mecanismos de defesa ainda não completamente desenvolvidos^{4,8,9,10}. O estímulo inicial, que ativa o processo inflamatório, pode ser a ação de radicais livres secundários a oxigenoterapia, barotrauma, volutrauma, agentes infecciosos, ou outros estímulos desencadeantes desta doença sobre um pulmão ainda em desenvolvimento^{11,12}. A prematuridade e o baixo peso ao nascimento são considerados como os fatores de risco de maior impacto para desenvolver a doença e, mais

recentemente outros fatores estão sendo observados, entre eles, a persistência do canal arterial (PCA)^{13,14,15}.

Para auxiliar o diagnóstico da DBP já foram sugeridas algumas definições diferentes e, por isso, com a intenção de uniformizar a terminologia da DBP, foi realizado em 2000, nos Estados Unidos, uma Conferência de consenso, ficando aprovado o termo “displasia broncopulmonar” e estabelecido que o diagnóstico deve ser considerado em qualquer RN que permanecer dependente de oxigênio em concentrações acima de 21% por um período igual ou maior que 28 dias¹⁶.

O objetivo do presente estudo foi analisar os principais fatores de risco maternos e neonatais relacionados ao desenvolvimento de DBP, bem como a sua incidência entre os recém-nascidos de muito baixo peso internados na unidade neonatal do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

Método

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo e descritivo, envolvendo a análise dos prontuários de RNs pré-termo de muito baixo peso internados na unidade neonatal do IMIP, após aprovação no comitê de ética e pesquisa do referido hospital. Foram incluídos no estudo todos os RNs com idade gestacional (IG) abaixo de 37 semanas e peso ao nascimento (PN) inferior a 1.500 gramas (g) durante o período de junho de 2006 a dezembro de 2007. Foram excluídos os RNs que possuíam mal-formações, os que morreram nas seis primeiras horas de vida, aqueles que não fizeram uso de oxigênio durante a internação e quando não se obtinham todas as informações necessárias. A persistência do canal arterial não foi considerada como uma mal formação congênita, mas sim como uma possível complicação cardiocirculatória, na qual ocorre manutenção de um padrão fetal.

Baseado nos critérios de inclusão do estudo foi solicitado ao Núcleo de Epidemiologia do IMIP uma relação de todos os RNs que poderiam participar do estudo (IG < 37 semanas e PN < 1500g). Os dados foram coletados através de levantamento e estudo retrospectivo de prontuários médicos e as informações extraídas foram: peso ao nascimento, idade gestacional, sexo, hipóteses diagnósticas, tipo de parto, valor do APGAR no primeiro e no quinto minuto, uso de surfactante exógeno, diagnóstico de persistência do canal arterial (PCA), dias de uso de ventilação mecânica invasiva (AVMI) e não-invasiva (VNI), dias de uso de oxigênio e dias de internação hospitalar.

A idade gestacional registrada foi obtida através da data da última menstruação (DUM); a PCA foi considerada quando houve confirmação da suspeita clínica através do exame de ecocardiograma e estabelecido o diagnóstico de DBP em todos os RNs que fizeram uso de oxigênio suplementar com frações inspiradas maiores do que 21% por um período maior ou igual a 28 dias, sob qualquer forma de administração (AVMI, AVNI ou halo), conforme a Conferência de Consenso de 2000, publicada em 2001¹⁶.

O cálculo amostral foi realizado com software Epi Info 3.5.1 e indicou a necessidade de se estudar 246 RNs. Para tal, foi utilizado como parâmetro um universo de 375 RNs vivos (número de sujeitos com peso inferior a 1.500g e IG <37 semanas admitidos na unidade neonatal entre junho de 2006 e junho de 2007), frequência esperada do evento de 20% (valor descrito na literatura) e erro alfa de 5%.

Para análise estatística, foi aplicado o teste *t* de Student para as variáveis com distribuição normal e o teste qui-quadrado de Pearson para verificar a existência de associação entre as variáveis estudadas.

Resultados

Foram selecionados 454 prontuários de RNs elegíveis para o estudo, destes foram excluídos 131, 59 que possuíam mal-formações, 34 que morreram nas seis primeiras horas de vida, 22 que não fizeram uso de oxigênio durante nenhum momento da internação e 16 que não possuíam todas as informações necessárias, sendo assim, a amostra foi composta por 323 RNs.

Na amostra estudada, 48,9% (158/323) dos RNs eram do sexo masculino. O peso ao nascimento variou entre 590 a 1.490g, com média de 1.161 ± 231 g. A IG variou de 24 a 36,5 semanas, com média de $29,8 \pm 2,4$ semanas. A frequência de parto cesáreo foi igual 49,5% (160/323). O índice de Apgar, no primeiro e no quinto minuto, foi maior do que sete em 43,3% (140/323) e 89,2% (288/323) dos RNs, respectivamente. O tempo de internação variou de 2 a 124 dias, com média de $44,8 \pm 26,4$ dias. Entre os RNs estudados, 96% possuíam hipótese diagnóstica de SDR, 16,7% de Taquipnéia Transitória do Recém Nascido (TTRN) e 30,3% de hipóxia.

A incidência de DBP na amostra estudada foi de 17,6%. Quando analisada em relação ao PN observa-se que os RNs entre 501 a 999g apresentaram incidência de 44,7%, e entre os RNs com 1.000 a 1.499g de 8%. A incidência da DBP pode ser melhor representada quando se estratifica mais detalhadamente o PN, conforme descrito na tabela 1.

Entre os RNs que desenvolveram a DBP a média de dias de uso de AVMI, VNI e oxigênio foi, respectivamente, 17,6 dias, 16,2 dias e 46,1 dias, sendo significativamente maior que a média de dias de utilização destes suportes nos RNs que não desenvolveram a doença, como demonstrado na tabela 2.

A ocorrência da DBP foi significativamente maior nos RNs com diagnóstico de PCA em comparação com aqueles que não apresentaram essa complicação, conforme demonstrado na tabela 3.

Os RNs que tiveram diagnóstico de PCA e DBP, simultaneamente, apresentaram médias de dias de AVMI, VNI, oxigênio e internação hospitalar, respectivamente de 18,6 dias, 16,6 dias, 44,8 dias e 80,2 dias, enquanto que nos RNs que não apresentaram a associação dessas complicações, esses valores foram, respectivamente, de 2,3 dias, 5,6 dias, 11,9 dias e 40,4 dias ($p < 0,001$).

A tabela 4 mostra a associação dos RNs que fizeram uso de surfactante exógeno e a incidência com a DBP, onde, verifica-se que os RNs que fizeram uso desta terapêutica apresentaram maior incidência da doença. Porém, foi observado que os RNs que fizeram uso de surfactante exógeno tinham PN e IG, em média, significativamente menor aos que não usaram, como descrito na tabela 5.

Em relação ao uso do corticóide ante-natal e a ocorrência de infecção materna não foi observado associação com a incidência de DBP.

Discussão

Devido à inconsistência na definição da DBP, dificultando o estabelecimento de seu diagnóstico clínico, evidencia-se grande variabilidade na incidência da doença em diversos centros médicos de assistência neonatal. Entre os RNs pré-termo a incidência da DBP pode variar de 4 a 40%, segundo registros na literatura científica, sendo influenciada por diversos fatores como, por exemplo, as características da população estudada, a estratégia ventilatória realizada e as rotinas dos cuidados com os RNs em cada unidade neonatal^{5,9,12}. A incidência da DBP, na amostra estudada, foi de 17,6%, representando ocorrência melhor do que o encontrado por Tapia et al, em 2006, que refere uma incidência de 24,4%¹⁰. Já

Miguez et al, em estudo publicado em 2003, refere uma incidência de 12,5% da DBP, em estudo realizado durante o período entre 1997 e 2001¹⁷.

Como a DBP apresenta incidência inversamente proporcional ao PN, observamos variações dentro da nossa amostra, se consideradas diferentes faixas de peso. Quando comparamos a incidência da DBP nos RNs com PN entre 500 e 750g com aqueles com PN entre 751 e 1000g, não houve diferença clinicamente expressiva. No entanto, para os RNs com PN na faixa de 1.251 a 1.499g a DBP mostrou-se pouco frequente. Em 2007, Fanaroff et al registraram uma incidência de 23% entre RNs pré-termos com PN inferior a 1.500g no Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD), nos Estados Unidos, durante o período de 1997 a 2002¹⁸. A análise de sua amostra estratificada por faixa de PN revelou que, para os RNs com peso entre 501 e 750g a incidência foi de 57%; para aqueles com PN entre 751 e 1.000g, 32%; entre nascidos com peso entre 1.000 e 1.250g, 14% e naqueles entre 1.251 e 1.500g, apenas 6%¹⁸.

O desenvolvimento da DBP está diretamente relacionada ao tempo de uso de ventilação mecânica e, segundo Gonzaga et al (2007), a possibilidade de um RN com PN inferior a 1.500 g desenvolver DBP é 11 vezes maior se ele permanecer em AVMI por até 14 dias, estando esta chance aumentada, ainda mais, naqueles ventilados por mais de 15 dias, evidenciando a importância da extubação, sempre que possível, na primeira semana de vida¹⁹. Em nosso estudo, observamos que, entre os RNs que desenvolveram a DBP, a média de dias de uso tanto de AVMI quanto de VNI foi sempre maior do que 15 dias, sendo significativamente maior que a média de dias de uso destes suportes nos RNs sem esta complicação. Estratégias ventilatórias mais gentis têm sido associadas à evolução mais favorável, em curto e longo prazo, de RNs pré-termos, com menor mortalidade e menor incidência de DBP^{19, 20}. Ainda não existe um consenso a respeito do manejo do suporte

ventilatório capaz de reduzir o tempo de uso de AVMI e a incidência de DBP. O uso precoce de suporte ventilatório não-invasivo e a manutenção de níveis mais baixos de saturação periférica de oxigênio, estão associadas com menor risco de desenvolvimento da DBP²⁰. Kobaly et al (2006), quando compararam seus resultados dos anos de 2000 e 2003, observaram que a implementação de novas práticas nos cuidados intensivos neonatais, como a utilização de corticóide ante-natal, administração de surfactante exógeno e adequado tratamento da PCA, produziu melhores resultados, sendo capaz de reduzir as anormalidades encontradas na ultra-sonografia de crânio e dependência de ventilação mecânica²¹. Geary et al (2008), constataram que a utilização precoce de surfactante seguida de pressão positiva contínua nas vias aéreas não-invasiva (CPAP nasal) com frações inspiradas de oxigênio inicial abaixo de 40% na sala de parto associado à administração precoce de aminoácidos pode reduzir a incidência e a gravidade da DBP²². Teixeira et al (2007), encontraram marcante associação entre a hiperóxia e a DBP, relatando que a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) acima de 80 mmHg aumentou em 3,42 vezes a chance de RNs desenvolverem DBP²³.

O uso do surfactante exógeno foi um valioso instrumento para modificação da clássica DBP em “nova” DBP²⁴. A terapia de reposição do surfactante em RNs com SDR melhora a função pulmonar, levando à menor necessidade de altas concentrações de oxigênio e de elevadas pressões durante a ventilação mecânica, mas não é eficaz na redução da incidência da DBP^{24, 25}. Em nosso estudo, encontramos uma associação significativa entre a utilização do surfactante exógeno e o desenvolvimento da DBP. Tal fato, pode ser melhor compreendido quando analisada a IG e o PN desses RNs, havendo uma relação inversamente proporcional entre essas variáveis e o desenvolvimento da doença.

Em nosso estudo, dos 57 RNs com diagnóstico da PCA, 63,2% desenvolveram a DBP. A PCA é apontada como um importante fator de risco para o desenvolvimento da DBP, visto que, produz impacto sobre o sistema cardiopulmonar com diminuição da complacência pulmonar, aumento da resistência vascular pulmonar, prolongando, muitas vezes, o tempo de AVMI. Porém, poucos estudos mostram a associação entre esse novo fator de risco e a doença.

Observamos, também, em nosso estudo, que a associação entre PCA e DBP aumenta significativamente o tempo de uso de suporte ventilatório mecânico, de oxigenoterapia e de internação hospitalar, quando comparado com os RNs que não tiveram PCA e DBP simultaneamente. Beringh et al (2007), elaboraram um modelo preditivo para tentar identificar, ao final da primeira semana de vida, a probabilidade dos RNs evoluírem para a DBP e apontaram a PCA como uma das quatro variáveis mais significativas. Naqueles RNs que tinham idade gestacional menor que 30 semanas, mais de 2 dias de ventilação mecânica e perda de mais de 15 % do PN até o sétimo dia de vida, a PCA foi capaz de aumentar as chances da doença de 76,5 % para 93,7 %²⁶.

Apesar da associação encontrada entre PCA e DBP, Schmidt et al (2006), sugeriram em seus estudos que o tratamento preventivo da PCA parece não reduzir a incidência da DBP, não demonstrando uma relação de causa e efeito, ou seja, a presença da PCA aumenta o risco da doença, mas esse risco não é alterado quando realizado fechamento profilático do canal arterial²⁷.

Não encontramos em nosso estudo, associação entre os fatores maternos analisados (uso de corticóide ante-natal e infecção materna) e o desenvolvimento da DBP, corroborando com Rocha et al (2006), apesar de sua amostra ser bastante vulnerável, pois, envolvia RNs com PN inferior a 1.000 g e com graus graves de corioamnionite²⁸. No

entanto, apesar de não haver associação significativa da infecção materna com a DBP, a presença de infecções maternas pode, segundo alguns autores, induzir o parto prematuro, fator de maior impacto no desenvolvimento da DBP^{28, 29}.

Em relação ao uso de corticóide ante-natal, não observamos associação com menor incidência da doença, em semelhança aos achados de Tapia et al (2006), e da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, em 2004. Estas pesquisas sugerem que a utilização de corticóide ante-natal promove maior sobrevivência de RNs pré-termos, com aumento no risco de infecções³⁰. Para melhor compreender a interação da infecção materna e a DBP, Van Marter et al (2002), estudaram 193 RNs com PN inferior a 1.500g com corioamnionite, ventilação mecânica e sepse pós-natal e observaram que a ventilação mecânica prolongada e a infecção pós-natal aumentam o risco de DBP, entre RNs prematuros sobreviventes, sendo assim, estes dois fatores interagem com a infecção pré-natal, aumentando ainda mais o risco de desenvolver a doença³¹.

Ao término desse estudo concluímos que a incidência de DBP encontrada na nossa amostra está entre os valores relatados na literatura científica mundial e que o PN é um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença, visto que, a análise da incidência da DBP por faixa de peso revelou-se maior naqueles RNs com menor peso ao nascimento. O tempo prolongado de uso da AVMI, da VNI e da oxigenoterapia, como já descrito na literatura, estiveram associados com maior incidência da doença e, o fator neonatal que apresentou forte correlação com a DBP foi a PCA, como recentemente apontado na literatura e encontrado por outros autores. Essa associação positiva entre o uso de surfactante e a persistência do canal arterial com o desenvolvimento da DBP demonstrou que os fatores neonatais foram determinantes para a doença na amostra estudada. Entretanto, há necessidade de investigação mais ampla e aprofundada, com número maior

de participantes, para elucidar o máximo de fatores associados, a fim de possibilitar intervenções cada vez mais precoces, capazes de produzir impacto na morbidade e mortalidade dessa doença.

Tabela 1. Incidência de displasia broncopulmonar de acordo com o peso ao nascimento.

PN	DBP		TOTAL	P
	SIM	NÃO		
500 - 750g	7 (43,75%)	9 (56,25%)	16	< 0,001
751 - 1000g	33 (42,31%)	45 (57,69%)	78	< 0,001
1.001 – 1.250g	12 (12,63%)	83 (87,37%)	95	< 0,001
1.251 – 1.499g	5 (3,73%)	129 (96,27%)	134	< 0,001
TOTAL	57 (17,65%)	266 (82,35%)	323	< 0,001

DBP= displasia broncopulmonar, PN= peso ao nascimento
 Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 2. Distribuição da média de dias de uso de suporte ventilatório entre os recém-nascidos com e sem displasia broncopulmonar.

	DBP		P
	SIM	NÃO	
Variável	X±DP	X ± DP	
AVMI (dias)	17,6±14,2	1,2±3,0	< 0,001
VNI (dias)	16,2±8,9	4,8±4,4	< 0,001
Oxigênio (dias)	46,1±15,5	9,0±7,0	< 0,001

X= média, DP= desvio padrão, DBP= Displasia broncopulmonar, AVMI= assistência ventilatória mecânica, VNI= ventilação não-invasiva
 Teste *t* de Student.

Tabela 3. Associação dos recém-nascidos com persistência do canal arterial em relação a incidência de displasia broncopulmonar.

DBP			
PCA	SIM	NÃO	P
SIM	36 (63,2%)	21 (36,8%)	<0,001
NÃO	21 (7,9%)	245 (92,1%)	<0,001
Total	57 (17,6%)	266 (82,4%)	<0,001

DBP= Displasia broncopulmonar, PCA= Persistência do canal arterial
 Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 4. Associação entre o uso de surfactante exógeno e a incidência de displasia broncopulmonar.

Surfactante	DBP		TOTAL	p
	SIM	NÃO		
SIM	46 (28,8%)	114 (71,2%)	160	< 0,001
NÃO	11 (6,7%)	152 (93,3%)	163	< 0,001
TOTAL	57 (17,7%)	266 (82,3%)	323	< 0,001

DBP= Displasia broncopulmonar
 Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 5. Comparação das médias de peso ao nascimento e idade gestacional, segundo o uso de surfactante exógeno.

	Uso de surfactante				
	SIM		NÃO		
Variável	N	X ± DP	N	X ± DP	p
PN (g)	160	1064±232	163	1256±186	< 0,001
IG (semanas)	160	28,7±2,1	163	30,9±2,1	< 0,001

X= média, DP= desvio padrão, PN= peso ao nascimento, IG= idade gestacional
 Teste qui-quadrado de Pearson.

Referências

1. NORTHWAY Jr WH; ROSAN, RG.; PORTER, DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Broncho-pulmonary dysplasia. **New Engl Journal Med**, vol. 276, p.357-368, 1967.
2. NORTHWAY Jr WH. Prologue: advances in bronchopulmonary dysplasia. **Sem in Fetal & Neo Med**, 14, p. 331, 2009.
3. CHESS PR; D'ANGIO CT; PRYHUBER GS; MANISCALCO WM. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. **Semin Perinatol** v. 30, p. 171-178, 2006.
4. KINSELLA JP; GREENOUGH, A; ABMAN S. Bronchopulmonary dysplasia. **Lancet**, v. 367, p.1421-31, 2006.
5. VAN MARGER LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. **Sem in Fetal & Neo Med**, v. 14, p. 358-366, 2009.
6. WALSH MC; YAO Q; HORBAR JD; CARPENTER JH; LEE, SK; OHLSSON A. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. **Pediatrics**, v. 118, p. 1328-1335, 2006.
7. LEONE CR, SADECK LSR, VAZ FC ET AL. Brazilian neonatal research network (BNRN): very-low-birth-weight (VLBW) infant morbidity and mortality. **Pediatr Res**, v. 49, p. 405A, 2001.
8. CUNHA GS; MEZZACAPPA FILHO, F.; RIBEIRO, JD. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. **J Ped**, vol.79, n. 6, p.550-6, 2003.
9. MONTE L; FILHO, LV; MIYOSHI, M; ROZOV, T. Displasia Broncopulmonar. **J Ped**, v.81, n. 2, p.99-109, 2005.
10. TAPIA, J 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 Ped**, v.82, n. 01, p.15-20, 2006.
11. HULSMAN AR & VAN DEN ANKER JN. Evolution and natural history of chronic lung disease of prematurity. **Monaldi Arch Chest Dis**, v. 52, p. 272-7, 1997.
12. BANCALARI E; CLAURE N; SOSENKO IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. **Sem in Fetal & Neonatal Med**, v. 8, p. 63-71, 2003.

13. SILVA FILHO, LVF. Doença pulmonar crônica neonatal. **J Ped**, v.74 (4), p. 265-74, 1998.
14. BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. **J Ped**, v. 82, p.2-3, 2006.
15. BROUGHTON S *et al.* Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. **Arch Dis Child**, v. 92, p.776–80, 2007.
16. JOBE AH & BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia. **Am J Respir Crit Care Med**. v.2, n.163, p.1723-29, 2001.
17. MIGUEZZ, M. et al, Displasia broncopulmonar- análise de 5 anos na maternidade Júlio Dinis, **Nascer e Crescer**, v. 12, n. 4, p. 257-60, 2003.
18. FANAROFF AA; STOLL BJ; WRIGHT LL. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. **Am J Obstet Gynecol**, v. 196, p. 147-8, 2007.
19. GONZAGA A D; FIGUEIRA BBD; SOUSA JM et al Tempo de ventilação mecânica e desenvolvimento de displasia broncopulmonar. **Rev Assoc Med Bras**, v. 53(1), p. 64-7, 2007.
20. GUPTA S; SINHÁ SK; DONN SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal & Neo Med*, v. 14, p. 367-73, 2009.
21. KOBALY K; SCHLUCHTER M; MINICH N et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. **Pediatrics**, v. 121, p. 73-81.
22. GEARY, C; CASKEY M; FONSECA R et al. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. **Pediatrics**, v. 121, p. 89-96.
23. TEIXEIRA AB; XAVIER CC; LAMOUNIER JA; TAVARES EC. Hiperóxia e risco aumentado de DBP em prematuros **Rev Paul Pediatría** v. 25, n. 1, p. 47-52, 2007.
24. MIYOSHI MH. Terapêutica de reposição de surfactante. **J Ped**, v. 77, p. 3-16, 2001.
25. LAUGHON MM; SMITH PB; BOSE C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 14, p. 374-82, 2009.

26. BHERING C; MOCHDECE, C; MOREIRA M; ROCCO, J; SANT'ANNA, G. Modelo preditivo para displasia broncopulmonar ao final da primeira semana de vida. **J Ped**. V. 83, n. 2, p. 163-170, 2007.
27. SCHMIDT B; ROBERTS RS; FANAROFF A et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms (tipp). **J Ped**, v. 14,8; p. 730-4, 2006.
28. ROCHA, G.; PROENÇA, E.; QUINTAS, C.; RODRIGUES, T.; GUIMARÃES, H. Corioamnionite e morbidade neonatal. **Acta Med Portug**, 19: 207-212, 2006.
29. BEZERRA, LC; OLIVEIRA SMJV; LATORRE MRDO. Prevalência e fatores associados à prematuridade entre gestantes submetidas à inibição de trabalho de parto prematuro. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, v. 6, n.2, p. 223-9, 2006.
30. REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS. Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termo. **J Ped**, v. 80, n. 4, p. 277-84, 2004.
31. VAN MARTER LJ; DAMMANN O; ALRD EN. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. **J Ped**, v. 140, p. 171-6, 2002.

5 Considerações Finais

A DBP é uma entidade clínica de múltiplos fatores causais, atinge uma população em crescimento e em mudança de perfil clínico e epidemiológico, relacionando-se com RNs cada vez mais prematuros, e com grande morbidade. A enormidade de fatores pré, peri e pós-natais, possivelmente atuantes na gênese da DBP, torna difícil a análise de fatores de risco isolados, que permitiriam a compreensão clara de como cada um desses fatores atua.

A associação positiva entre o uso de surfactante e a persistência do canal arterial com o desenvolvimento da DBP demonstrou que os fatores neonatais foram determinantes para a doença na amostra estudada. Entretanto, há necessidade de investigação mais ampla e aprofundada, com maior número de participantes e envolvendo outros fatores de risco, para elucidar ao máximo a fisiopatologia da DBP em diversas associações, a fim de possibilitar intervenções cada vez mais precoces, capazes de produzir impacto na morbidade e na mortalidade dessa doença.

6 Referências

ABREU LR; COSTA-RANGEL RCA; GASTALDI AC et al. Avaliação da aptidão cardiorrespiratória de crianças com displasia broncopulmonar. **Rev Bras de Fisiot**, v. 11, n. 2, p. 105-11, 2007.

ALMEIDA S. **Toxicidade do oxigênio**. In: CARVALHO WB; HIRSCHHEIMER MR; FILHO PROENÇA JO et al. Ventilação pulmonar mecânica em pediatria e neonatologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

AMBALAVANAN N & CARLO WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. Birmingham: **Clin Perinatol**, v. 31, n. 3, p. 613-28, 2004.

AQUINO S; SCHECHTER MS; CHILES C et al. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. **Am J Roentgenol**, v. 173, p. 963-967, 1999.

ATTAR MA & DONN SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. **Semin Neonatol**, v. 7, p. 353-60, 2002.

AVERY ME; TOOLEY WH; KEELER JG et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. **Pediatrics** v.79, p. 26-30, 1987.

BAGHI A; VISCARDI RM; TACIAK V et al. Increase activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor-alpha in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Res**, v. 36, p. 244-252, 1994.

BANCALARI E, ABDENOUR GE, FELLER R, GANNON J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. **J Pediatr** v. 95, p.819-823, 1979.

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

BANCALARI E; CLAURE N; SOSENKO IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. **Sem in Fetal & Neo Med**, v. 8, p. 63-71, 2003.

BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. **J Ped**, v. 82, p.2-3, 2006.

BARALDI E; CARRARO S; FILIPPONE M. Bronchopulmonary dysplasia: Definitions and long-term respiratory outcome. **Early human Development**, v. 85, p. S1-S3, 2009.

BEANI L; MOSCARDINI AC, SOUZA AS. Avaliação tomográfica pulmonar tardia em prematuros com displasia broncopulmonar e persistência de canal arterial. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 22, n. 4, p. 400-06, 2007.

BHERING C; MOCHDECE, C; MOREIRA M; ROCCO, J; SANT'ANNA, G. Modelo preditivo para displasia broncopulmonar ao final da primeira semana de vida. **J Ped.** V. 83, n. 2, p. 163-170, 2007.

BROWN LAS; GAUTHIER TW. Highlight commentary on "Influence of lung oxidant and antioxidant status on alveolarization: Role of light-exposed total parenteral nutrition". **Free Radical & Medicine**, v. 45, p. 570-1, 2008.

BURON E, GARROTE JA, ARRANZ E et al. Markers of pulmonary inflammation in tracheobronchial fluid of premature infants with respiratory distress syndrome. **Allergol et immunopathol**, v. 27, p. 11-17, 1999.

CERNY L; TORDAY JS; REHAN VK. Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia: Contemporary Status and Future Outlook. **Lung**, v. 186, p. 75–89, 2008.

CHAMBERS HM & VAN VALZEN D. Ventilator-Related Pathology in the Extremely Immature Lung. **Pathology**, v. 21, n. 2, p. 79-83, 1989.

CHAMBERS DC; MURRAY CP; LOUW J et al. Lung disease in young adult survivors of moderate and severe bronchopulmonary dysplasia – A future indication for lung transplantation? **The J Hearth and Lung**, v. 136, p. S108, 2008.

CHESS PR; D'ANGIO CT; PRYHUBER GS; MANISCALCO WM. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. **Semin Perinatol** v. 30, p. 171-178, 2006.

CLARK RH; GERSTMANN DR; JOBE AH et al. Lung injury in neonates: Causes, strategies for prevention, and long-term consequences. 578-86, **The J of Pediatr**, v.139, n.4, p. 478-86, 2001.

CLYMAN R; CASSADY G; KIRLIN JK. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. **J Pediatr**, v. 154, p. 873-6, 2009.

COALSON JJ; WINTER VT; THERESA SILER-KHODR T et al. Neonatal Chronic Lung Disease in Extremely Immature Baboons. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 160, p.1333–46, 1999.

COALSON JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. **Semin Neonatol**, v. 8, p. 73–81, 2003.

COALSON JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. **Semin Perinatol**, v. 30, p.179-84, 2006.

COGO PE; ZIMMERMANN LJI; SACCHETTO E et al. Surfactant Kinetics in infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia. **Crit Care Med**, v. 31, p. 1532-38, 2003.

CROWLEY P.A. Antenatal corticosteroide therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Saint Louis: **Am J Obstet Gynecol**, v. 173, n. 1, p.322-35, 1995.

CUNHA GS; MEZZACAPPA FILHO, F.; RIBEIRO, JD. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. **J Ped**, vol.79, n. 6, p.550-6, 2003.

DONN SM; SINHA, S.K. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? **Semin Neonatol**, v. 8, n. 6, p. 441-8, 2003.

DOYLE LW; CHEUNG MMH; FORD GW et al. Birth weight <1501g and respiratory health at age 14. **Arch Dis Child**, v. 84, p. 40-44, 2001.

DOYLE LW; FABER B; CALLANAN C. Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. **Pediatrics**, v. 118, p. 108-113, 2006.

DOYLE LW & ANDERSON PJ. Long term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. **Semin Fetal & Neonat Med**, v. 14, p. 391-5, 2009.

EHRENKRANZ RA; WALSH MC; VOHR BR. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics**, v. 116, p. 1353-60, 2005.

FANAROFF AA; STOLL BJ; WRIGHT LL. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. **Am J Obstet Gynecol**, v. 196, p. 147-8, 2007.

FILIPPONE M; BONETTO G; CHERUBIN E et al. Childhood course of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia. **Jama**, v. 302, n. 13, p. 1418-20, 2009.

FITZGERALD DA; MESIANO G; BROSSEAU L et al. Pulmonary outcome in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 105, p. 1209-15, 2000.

GONZAGA A D; FIGUEIRA BBD; SOUSA JM et al Tempo de ventilação mecânica e desenvolvimento de displasia broncopulmonar. **Rev Assoc Med Bras**, v. 53, n. 1, p. 64-7, 2007.

GRAZIANI LJ; SPITZER AE; MITCHELL DG et al. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. **Pediatrics**, v. 90, p. 515-22, 1992.

GRAY PH; O'CALLAGHAN MJ; POULSEN L. Behaviour and quality of life at school age of children who had bronchopulmonary. **Early Human Development**, v. 84, p. 1-8, 2008.

GRONECK P & SPEER CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. **Arch Dis Child**, v. 73, p. 1-3, 1995.

GRONECK P; GOETZE-SPEER B; SPEER CP. Inflammatory bronchopulmonary response of preterm infants with microbial colonisation of the airways at birth. **Arch Dis Child**, v. 74, p. 51-55, 1996.

GRONECK P & SPEER CP. Pulmonary inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr Pulmonol**, v.16, p. 29-30, 1997.

HINTZ SR; POOLE WK; WRIGHT LL et al. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v. 90, p. 28-33, 2005.

HULSMAN AR & VAN DEN ANKER JN. Evolution and natural history of chronic lung disease of prematurity. **Arch Chest Dis**, v. 52, p. 272-7, 1997.

HUSAIN A; SIDDIQUI NH; TOCKER TS. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. **Hum Pathol**, v. 29, p. 710-717, 1998.

INDER TE; GRAHAM PJ; WINTERBOURN CC et al. Plasma vitamin A levels in the very low birthweight infant-relationship to respiratory outcome. **Early Hum Dev**, v.52, p.155-68, 1998.

JOBE AH & BANCALARI E. Bronchopulmonary dysplasia. **Am J Respir Crit Care Med**, v.2, n.163, p.1723-1729, 2001.

JOBE AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. **Semin Neonatol**, v. 8, n. 1, p. 9-17, 2003.

KINSELLA JP; GREENOUGH, A; ABMAN S. Bronchopulmonary dysplasia. **Lancet**, v. 367, p.1421-31, 2006.

KNIGHT DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and verview of randomized trials, **Semin Neonatol**, v. 6, p. 63–73, 2001.

LAUGHON MM; SMITH PB; BOSE C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. **Sem Fetal & Neo Med**, v. 14, p. 374-82, 2009.

LEONE CR, SADECK LSR, VAZ FC et al. Brazilian neonatal research network (BNRN): very-low-birth-weight (VLBW) infant morbidity andmortality. **Pediatr Res**, v. 49, p. 405A, 2001.

LIGGINS GC & HOWIE, R. A onttrolled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. **Pediatrics**, v. 59, p. 515-25, 1972.

MAJNEMER A; RILEY P; SHEVELL M; BIRNBAUM R; GREENSTONE H. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. **Develop Med & Child Neurol**, v. 42, p. 53–60, 2000.

MASSARO D & MASSARO G. Pre- and Postnatal Lung Development, Maturation, and Plasticity Invited Review: Pulmonary alveoli: formation, the “call for oxygen,” and other regulators. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 282, p.345-58, 2002.

MCNAMARA PJ & SEGHAL A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 92, p. 424-7, 2007.

MERRIT TA; DEMING DD; BOYNTON BR. The “new” bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. **Sem Fetal & Neonatal Méd**, v. 14, p. 345-57, 2009.

MIYOSHI MH. Terapêutica de reposição de surfactante. **J Ped**, v. 77, p. 3-16, 2001.

MOON NM; MOHAY HA; GRAY PH. Developmental patterns from 1 to 4 years of extremely preterm infants who required home oxygen therapy. **Early Human Development**, v. 83, p. 209-16, 2007.

MONTE L; FILHO, LV; MIYOSHI, M; ROZOV, T. Displasia Broncopulmonar. **J Ped**, v.81, n. 2, p.99-109, 2005.

NARDELLI L M; GARCIA CSNB; PÁSSARO CP et al. Entendendo os Mecanismos Determinantes da Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação Mecânica. **Rev Bras Terapia Intens**, v. 19, n. 4, p. 469-74, 2007.

NIEVAS FF; CHERNICK V. Bronchopulmonary dysplasia: na update for the pediatrician. **Clin Pediatr**, v. 41, p.77-85, 2002.

NORTHWAY Jr WH; ROSAN, RG.; PORTER, DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Broncho-pulmonary dysplasia. **New Engl Journal Med**, vol. 276, p.357-368, 1967.

NORTHWAY Jr WH. Prologue: advances in bronchopulmonary dysplasia. **Sem in Fetal & Neo Med**, v. 14, p. 331, 2009.

OKAMOTO CT; BAHR JÁ; SILVA LLG et al. Análises histopatológica e morfométrica no diagnóstico da "nova" displasia broncopulmonar e comparação clinicopatológica com a forma clássica da doença. **J Bras Patol Med Lab** v. 45 n. 2, 2009.

PELKONEN AS; HAKULINEN AL; TURPEINEN M. Bronchial Lability and Responsiveness in School Children Born Very Preterm. **Am Respir crit care Med**, v. 156, p. 1178–84, 1997.

PERLMAN JM & VOLPE JJ. Movement disorder of premature infants with severe bronchopulmonary dysplasia: a new syndrome. **Pediatrics**, v. 84, p.215-8, 1989.

PUSEY VA, MACPHERSON RI, CHERNICK V. Pulmonary fibroplasias following prolonged artificial ventilation of the newborn infant. **Can Med Assoc J.** v.100, p. 451-457, 1969.

REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS. Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termo. **J Pediatr**, v. 80, n. 4, p. 277-84, 2004

REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS. Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termo. **Arch Pediatr Urug**, v. 77, n. 1, p. 67-76, 2006.

RODRÍGUEZ M; VERA C; CARVAJAL J. Impacto de uma dosis de rescate de corticoides antenatales: estudio clínico placebo-controlado randomizado multicéntrico. **Rev Chil Obstet Ginecol**, v. 74, n. 2, p. 127 – 29, 2009.

ROGERS S; WITZ G; ANWAR M et al. Antioxidant capacity and oxygen radical diseases in the preterm newborn. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 154, p. 544-48, 2000.

ROJAS MA; GONZALEZ A; BANCALARI E et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. **J Pediatr**, v.126, p.605-10, 1995.

ROMERO R; CHAIWORAPONGSA T; ESPINOZA J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. **J Nutr**, v. 133, p. 1668-73, 2003.

SHENNAN AT; DUNN MS; OHLSSON A et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. **Pediatrics**, v.82, p.527-532, 1988.

SHEPARD F, GRAY J, STAHLMAN MT. Occurrence of pulmonary fibrosis in children who had idiopathic RDS. **J Pediatr** v. 65, p. 1078, 1964.

SHORT EJT; KIRCHNER HL; ASAAD GR. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. **Arch Pediatr Adolesc Méd**, v.161, n. 11, p. 1082-87, 2007.

SKIDMORE MD, RIVERS A, HACK M. Increased risk of cerebral palsy among very low-birthweight infants with chronic lung disease. **Dev Med Child Neurol**, v. 32, p. 325-32, 1990.

SMETS K; SCHELFHOUT V; DE POTTER CR et al. Early predictio of chronic lung disease by tracheal aspirate cytology in ventilated newborns. **Eur J Pediatr**, v.158, p. 234-37, 1999.

SMITH VC; ZUPANCIC JAFZ; MCCORMICK MC et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr**, v. 144, p. 799-803, 2004.

SPEER CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. **Sem Fetal & Neo Med**, v. 11, p.354-362, 2006.

TAPIA JL; AGOST D; ALEGRIA A 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 Ped**, v.82, n. 01, p.15-20, 2006.

TEIXEIRA AB; XAVIER CC; LAMOUNIER JÁ et al. Hiperóxia e risco aumentado de DBP em prematuros **Rev Paul Pediatria** v. 25, n. 1, p. 47-52, 2007.

THÉBAUD B & ABMAN SH. Bronchopulmonary Dysplasia Where Have All the Vessels Gone? Roles of Angiogenic Growth Factors in Chronic Lung Disease. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, p.978-985, 2007.

THOMSON MA; YODER BA; WINTER VT et al. Delayed Extubation to Nasal Continuous Positive Airway Pressure in the Immature Baboon Model of Bronchopulmonary Dysplasia: Lung Clinical and Pathological Findings. **Pediatrics**, v. 118, p. 2038-50, 2006.

VAN MARTER LJ; DAMMANN O; ALRD EN. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. **J Ped**, v. 140, p. 171-6, 2002.

VAN MARTER LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. **Sem Fetal & Neo Med**, v. 14, p. 358-366, 2009.

WALSH MC; YAO Q; HORBAR JD; CARPENTER JH; LEE, SK; OHLSSON A. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. **Pediatrics**, v. 118, p. 1328-1335, 2006.

WHITFIELD J; CHARSHA D; SPRAGUE P. In search of excellence – the Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative BUMC. **Baylor University Medical Center**. Proceedings; 14:94-97, 2001.

YAMAMOTO T; NOBLE NA; MILLER DE et al. Sustained expression of TGF- β 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. **Kidney Int**, v. 45, p. 916-27, 1994.

ZEITLIN J, DRAPER ES, KOLLEE L, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. **Pediatrics**, v.121, p. 936–44, 2008.