

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**Predição de risco para displasia broncopulmonar: elaboração de um instrumento
interno de predição de risco para displasia broncopulmonar**

FLÁVIA MARIA DE MEDEIROS CAVALCANTE MENEGHETTI

Ribeirão Preto

2022

FLÁVIA MARIA DE MEDEIROS CAVALCANTE MENEGHETTI

**Predição de risco para displasia broncopulmonar: elaboração de um instrumento
interno de predição de risco para displasia broncopulmonar**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do
Adolescente.

Opção: Investigação em Pediatria.

Orientadora: Profa Dra Walusa Gonçalves Assad
Ferri.

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Meneghetti, Flávia Maria de Medeiros Cavalcante

Predição de risco para displasia broncopulmonar: elaboração de um instrumento interno de predição de risco para Displasia Broncopulmonar / Flávia Maria de Medeiros Cavalcante Meneghetti. -- Ribeirão Preto, 2022. 72 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Orientadora: Walusa Assad Gonçalves Ferri.

1. Predição. 2. Risco. 3. Displasia Broncopulmonar. 4. Elaboração. 5. Instrumento. 6. Interno. I. Universidade de São Paulo. Faculdade Medicina de Ribeirão Preto. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Flávia Maria de Medeiros Cavalcante Meneghetti

Título: Predição de risco para displasia broncopulmonar: elaboração de um instrumento interno de predição de risco para displasia broncopulmonar

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICO ESSE TRABALHO

A **Deus**, por ter me presenteado com essa oportunidade e por me dar força e perseverança para concluir essa missão!!

Às minhas filhas **Maria Fernanda** e **Ísis**, minhas maiores realizações nessa vida, a quem eu espero deixar um exemplo de força e estímulo para sempre correr atrás dos seus objetivos, não importa quando, ensinando que o estudo é sempre o melhor caminho a ser seguido!

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, **Claudemir**, que sem dúvida sempre foi meu maior incentivador na jornada do aprendizado e da dedicação aos estudos!

À minha mãe, **Maria Cristina**, por todo o amor e palavras de carinho recebidos sempre que precisei!

Ao meu marido, **Thiago**, meu porto seguro, minha fonte de inspiração e grande exemplo de dedicação à profissão e ao saber médico!

À minha querida sogra **Eliza Maria**, serei sempre grata pela sua presença em minha vida, sem dúvida, meu anjo da guarda, ajudando nos cuidados com as minhas filhas e minha casa, permitindo assim, que eu pudesse exercer com tanta dedicação a profissão e retornar aos estudos!

À minha querida orientadora, **Dra Walusa Assad Gonçalves Ferri**, que foi minha maior incentivadora nessa jornada acadêmica depois de tantos anos fora do ambiente universitário, obrigada por ter acreditado em mim!! Você foi fundamental!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)

RESUMO

MENEGHETTI, F. M. M. C. Predição de risco para displasia broncopulmonar: elaboração de um instrumento interno de predição de risco para displasia broncopulmonar. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022

Displasia broncopulmonar (DBP) é complicação frequente da prematuridade e sua predição é importante para o uso dos corticóides no tratamento. Utilizamos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) o instrumento de predição do National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), entretanto, é importante que cada serviço construa seu instrumento. Uma ferramenta própria pode ser de grande valia na prática clínica do HCFMRP-USP. **Objetivo:** Identificar os preditores de risco para DBP e elaborar um instrumento para predizer a doença no 14º dia de vida dos recém-nascidos prematuros nas unidades neonatais do HCFMRP-USP, comparando-o com o instrumento do NICHD. **Metodologia:** Coorte retrospectiva, com pacientes cadastrados no Banco de dados Neonatais do HCFMRP-USP, nascidos entre 2016 a 2020, com idades gestacionais entre 23 e 30 semanas e pesos entre 401 e 1250g. Após a análise descritiva da população, foram estudadas as associações entre os fatores de interesse e DBP e suas classificações, obtendo-se riscos relativos brutos e ajustados. Posteriormente, selecionando aleatoriamente 70% da amostra, construiu-se 4 equações utilizando: todas as variáveis, teste exato de Fisher, método de seleção stepwise e conditional inference tree. Os 30% restantes da amostra foram utilizados para validação das equações construídas e do instrumento do NICHD, calculando-se a probabilidade somada para DBP moderada e grave maior ou igual a 0,60, e então criadas matrizes de confusões, comparando os resultados preditos com o real status da amostra para DBP, calculando-se então sensibilidade, especificidade e valores preditivos. **Resultados:** 228 recém-nascidos foram incluídos no trabalho, 157 diagnosticados com DBP (68,8%), 61 classificados com DBP leve (26,75%), 43 com DBP moderada (18,85%) e 53 (23,24%) com DBP grave. Os pacientes que evoluíram com DBP tinham uma média de peso de nascimento menor que 1000g e idade gestacional menor que 28 semanas. A análise de risco mostrou os seguintes resultados: DBP moderada foi associada à necessidade de surfactante - RRaj (IC95%)=4,1 (1,59;10,95), persistência do canal arterial - RRaj (IC95%)=2,01(1,01;3,99), ventilação mecânica não invasiva - RRaj (IC95%)=8,19(1,82;36,81), ventilação mecânica convencional - RRaj (IC95%)=8,85(1,95;40,16) e ventilação de alta frequência - RRaj (IC95%)=6,42 (1,17; 35,19);

DBP grave foi associada a sepse precoce - RRaj (IC95%)= 2,70(1,31;5,55), FiO2 maior que 30% - RRaj (IC95%)=3,20 (1,63;6,26), ventilação mecânica convencional - RRaj (IC95%)=18,22(2,38;139,32) e ventilação mecânica de alta frequência - RRaj (IC95%)=24,40 (3,07; 194,14). Entre as equações construídas, apenas a desenvolvida através da conditional inference tree não foi capaz de prever o risco de DBP, enquanto as outras 3 mostraram especificidade e valor preditivo positivo maiores que o instrumento do NICHD, especialmente a segunda equação, que selecionou as seguintes variáveis cujo p-valor do teste exato de Fisher foi menor que 5%: suspeita de corioamnionite clínica, idade gestacional, peso de nascimento, sexo, necessidade de surfactante, persistência do canal arterial, sepse tardia, fração inspirada de oxigênio e suporte respiratório, com especificidade de 98% e valor preditivo positivo de 93% para prever risco maior que 60% para DBP moderada/grave, enquanto o instrumento do NICHD apresentou especificidade de 93% e valor preditivo positivo de 75%. **Conclusão:** A equação elaborada por esse estudo apresenta especificidade e valor preditivo positivo maior que o instrumento atualmente utilizado no serviço, com a vantagem de ser elaborada com a população que será usuária da mesma, predizendo mais adequadamente os pacientes candidatos a corticoterapia para DBP.

Palavras-chave: Predição, Risco, Displasia broncopulmonar, Elaboração, Instrumento, Interno

ABSTRACT

MENEGHETTI, F. M. M. C. Risk prediction for bronchopulmonary dysplasia: development of an internal risk prediction instrument for bronchopulmonary dysplasia. 72 f. il. Dissertation (Master) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a frequent complication of prematurity and its prediction is important for the use of corticoids in the treatment. At the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo (HCFMRP-USP) we used the prediction instrument of the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), however, it is important that each service builds its own instrument. A specific tool can be of great value in clinical practice at HCFMRP-USP. **Objective:** To identify risk predictors for BPD and develop an instrument to predict the disease on the 14th day of life of premature newborns in the neonatal units of HCFMRP-USP, comparing it with the NICHD instrument. **Methodology:** Retrospective cohort, with patients registered in the Neonatal Database of HCFMRP-USP, born between 2016 and 2020, with gestational ages between 23 and 30 weeks and weights between 401 and 1250g. Initially, the associations between the factors of interest and BPD were analyzed, obtaining gross and adjusted relative risks. Subsequently, considering 70% of the sample, some strategies were used to select the variables associated with BPD and equations were obtained, which were used to calculate the probabilities of the disease in the rest of the sample (30%), also using the NICHD instrument in calculating these probabilities. A probability cut of 0.60 was proposed for moderate and severe BPD, considered high risk, and later, confusion matrices were prepared, comparing the predicted results, using the actual status of the sample for BPD as a reference, from which sensitivity, specificity and predictive values were calculated. **Results:** 228 newborns were included in the study, 157 diagnosed with BPD (68.8%), 61 classified with mild BPD (26.75%), 43 with moderate BPD (18.85%) and 53 (23.24 %) with severe BPD. Patients who developed BPD had an average birth weight of less than 1000g and gestational age of less than 28 weeks. The risk analysis showed the following results: moderate BPD was associated with the need for surfactant - RRaj (95%CI)=4.1 (1.59;10.95), patent ductus arteriosus - RRaj (95%CI)=2,01(1.01;3.99), non-invasive mechanical ventilation - RRaj (CI95%)=8.19(1.82;36.81), conventional mechanical ventilation - RRaj (CI95%)=8.85(1,95;40,16) and high frequency ventilation - RRaj (CI95%)=6.42 (1.17; 35.19); Severe BPD was associated with early sepsis - RRaj (CI95%)= 2.70(1.31;5.55), FiO₂ greater than 30% - RRaj (CI95%)=3.20 (1.63;6.26),

conventional mechanical ventilation - RRaj (CI95%)=18.22(2.38;139.32) and high-frequency mechanical ventilation - RRaj (CI95%)=24.40 (3.07; 194.14). Among the constructed equations, only the one developed through the conditional inference tree was not able to predict the risk of BPD, while the other 3 showed greater specificity and positive predictive value than the NICHD instrument, especially the second equation, which selected the following variables whose Fisher's exact test p-value was less than 5%: suspected clinical chorioamnionitis, gestational age, birth weight, gender, need for surfactant, patent ductus arteriosus, late-onset sepsis, fraction of inspired oxygen and respiratory support, with specificity of 98% and positive predictive value of 93% to predict risk greater than 60% for moderate/severe BPD, while the NICHD instrument had a specificity of 93% and positive predictive value of 75%. **Conclusion :** The equation elaborated by this study presents specificity and positive predictive value greater than the instrument currently used in the service, with the advantage of being elaborated with the population that will be its user, more adequately predicting patients who are candidates for corticosteroid therapy for BPD.

Keywords: Prediction, Risk, Bronchopulmonary dysplasia, Elaboration, Instrument, Internal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma dos participantes do estudo.....	33
Figura 2 – Necessidade de oxigênio no 14º dia de vida, em pacientes com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo*	35
Figura 3 – Distribuição segundo o suporte respiratório no 14º dia de vida, em pacientes com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	36
Figura 4 – Incidência de displasia broncopulmonar (DBP) classificada como dependência de oxigênio aos 28 dias de vida em pacientes nascidos entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo*	36
Figura 5 – Distribuição do peso de nascimento segundo a gravidade da displasia broncopulmonar (DBP) em pacientes com peso entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	37
Figura 6 – Possíveis combinações das quatro variáveis significativas com o correspondente valor da probabilidade do desenvolvimento da DBP	59
Figura 7 – Tabela com Score de pontos para predição de DBP	60
Figura 8 – Normograma para predição de risco de DBP	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Comparação entre os resultados obtidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a elaboração de um instrumento para predição de risco para displasia broncopulmonar em 2022 com outras publicações nos últimos anos.....	48
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características antenatais e pós-natais em pacientes de acordo com o diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP), nascidos com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo*	34
Tabela 2 – Associação entre variáveis antenatais e pós-natais com displasia broncopulmonar e suas classificações em pacientes com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	39
Tabela 3 – Associação entre suporte respiratório no 14° dia de vida e gravidade da displasia broncopulmonar (DBP) nos pacientes com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	40
Tabela 4 – Características antenatais e pós-natais das amostras utilizadas para elaboração e validação de um instrumento de predição de risco para displasia broncopulmonar no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.....	41
Tabela 5 – Características das amostras utilizadas para elaboração e validação de um instrumento de predição de risco para displasia broncopulmonar quanto ao suporte respiratório no 14° dia de vida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	42
Tabela 6 – Validação da Equação 1 para predição de risco para displasia broncopulmonar elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	45
Tabela 7 – Validação da Equação 2 para predição de risco para displasia broncopulmonar elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	45
Tabela 8 – Validação da Equação 3 para predição de risco para displasia broncopulmonar elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	45
Tabela 9 – Validação da Equação 4 para predição de risco para displasia broncopulmonar elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo	46

Tabela 10 – Validação do instrumento do National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) para predição de risco para displasia broncopulmonar com pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo46

Tabela 11 – Concordância entre as equações de predição de risco para displasia broncopulmonar (DBP) elaboradas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e a calculadora de predição do National Institute of Child Health and Human Development (NICHD).....477

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 HIPÓTESE	21
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	22
4 OBJETIVO PRINCIPAL	23
4.1 Objetivo Principal	23
4.1 Objetivo Secundário	23
5 MATERIAL E MÉTODOS	24
5.1 Desenho de pesquisa	24
5.2 Pacientes	24
5.3 Critérios de inclusão e exclusão	24
5.3.1 <i>Critérios de inclusão</i>	24
5.3.2 <i>Critérios de exclusão</i>	24
5.4 Variáveis coletadas	25
5.4.1 <i>Variáveis antenatais</i>	25
a) Hipertensão arterial materna.....	25
b) Tabagismo materno	25
c) Suspeita de corioamnionite clínica.....	25
d) Uso de corticóide antenatal	26
5.4.2 <i>Variáveis pós-natais</i>	26
a) Idade gestacional	26
b) Peso de nascimento	26
c) Sexo.....	27
d) Adequação para a idade gestacional.....	27
e) Necessidade de Surfactante	27
f) Persistência do canal arterial.....	27
g) Sepsis precoce	28
h) Sepsis tardia até o 14º dia de vida.....	28
i) Enterocolite necrotizante até o 14º dia de vida.....	28
j) Suporte respiratório e FiO2 no 14º dia de vida	29
5.5 Desfechos	29
5.5.1 <i>Sem Displasia Broncopulmonar</i>	29

5.5.2 <i>Displasia Broncopulmonar Leve</i>	29
5.5.3 <i>Displasia Broncopulmonar Moderada</i>	30
5.5.4 <i>Displasia Broncopulmonar Grave</i>	30
5.6 Análise estatística	30
6 ASPECTOS ÉTICOS	32
7 RESULTADOS	33
7.1 Análise descritiva da população estudada	33
7.2 Análise de risco da população estudada	37
7.3 Elaboração do instrumento de predição de risco	41
8 DISCUSSÃO	50
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	63
10 CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS	65

1 INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma das principais complicações em recém-nascidos prematuros(1) e foi descrita pela primeira vez em 1967 por Northway e colaboradores como uma doença que afetava os bebês que apresentavam síndrome do desconforto respiratório (SDR) ao nascimento e eram ventilados sob pressão positiva intermitente, com altas concentrações de oxigênio (2). Em 1979, um workshop realizado pelo National Institute of Health (NIH), definiu a DBP através da necessidade de suplementação de oxigênio nos primeiros 28 dias de vida, associados a alterações clínicas e radiológicas com lesões císticas espalhadas entre infiltrados heterogêneos e áreas de hiperinsuflação grave, compatíveis com doença pulmonar(3).

A DBP segue permanecendo como a principal sequela em prematuros a longo prazo, levando a quadros recorrentes de broncoespasmos, infecções respiratórias, internações, entre outras comorbidades como desnutrição, comprometimento neurológico, e até complicações mais tardias, como a asma e doença pulmonar obstrutiva crônica na vida adulta (4,5), com uma incidência de aproximadamente 35% nos Estados Unidos, podendo variar entre 20 a 75% dependendo da unidade neonatal (6), com essas variações ocorrendo devido às diferenças nos cuidados neonatais, diferenças populacionais, critérios de definição dos casos, qualidade e confiabilidade dos dados (6,7).

De acordo com os dados da Rede neonatal do Eunice Kennedy National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), nos prematuros nascidos entre 1993 e 2012 e com idade gestacional entre 22 e 28 semanas, a DBP não apresentou uma diminuição consistente na sua incidência, havendo um leve aumento nesses índices, com taxas em torno de 43% (8,9), podendo esse fato ser atribuído aos avanços na neonatologia, que levaram a uma maior sobrevivência dos prematuros mais extremos (principalmente dos nascidos com menos de 32 semanas de idade gestacional e peso menor que 1500g), população mais susceptível ao desenvolvimento da doença (6,8,9). Essa maior sobrevivência dos prematuros levou a mudanças nas características epidemiológicas e patológicas da doença nos últimos 50 anos, com aparecimento de outro fenótipo, surgindo a denominação “nova broncodisplasia” (1,9,10).

Embora a maioria dos prematuros que apresentam a “nova broncodisplasia” tendam a ter uma apresentação clínica mais leve ao longo da sua permanência nas unidades de terapias intensivas neonatais, um pequeno, mas importante subgrupo de pacientes apresenta uma forma mais grave da doença, representando um problema clínico maior, com mais tempo dependente de ventilação mecânica e mortalidade mais precoce (8).

As alterações patológicas da displasia broncopulmonar descritas inicialmente eram lesões pulmonares caracterizadas por processo inflamatório, edema pulmonar com predomínio de proteína, metaplasia epitelial extensa nas vias aéreas, fibrose peribrônquica e importante hipertrofia da musculatura vascular lisa pulmonar (2,11). Na “nova broncodisplasia”, observa-se também essa mudança a nível anatomopatológico, com as lesões caracterizadas por simplificação alveolar, capilarização dismórfica e grave distúrbio no desenvolvimento celular da musculatura vascular lisa das vias aéreas, tendo relativamente menos processo inflamatório e fibrose em relação à “velha broncodisplasia” (10,12).

No ano 2000, a DBP foi definida pelo National Heart, Lung e Blood Institute (NHLBI) como a necessidade de oxigênio por pelo menos 28 dias de vida classificada de acordo com o suporte respiratório na 36ª semana (nos menores que 32 semanas), sendo considerado leve os paciente em ar ambiente, moderada se com necessidade de suporte de oxigênio numa fração inspirada (FiO₂) menor que 30% e grave naqueles com necessidade de FiO₂ maior que 30% ou necessitando de pressão positiva nas vias aéreas; nos bebês nascidos com 32 semanas ou mais de idade gestacional, essa classificação de gravidade é feita com 56 dias de vida ou na alta, o que ocorrer primeiro (13,14).

A predisposição genética associada a fatores ambientais são as causas conhecidas de DBP (6,15–19), podendo esses fatores ambientais ocorrer ainda no período intra-uterino, com desencadeantes como tabagismo materno, desordens hipertensivas da gestação ou pré-eclâmpsia, retardo do crescimento intrauterino (RCIU) e principalmente a corioamnionite, que apresenta papel importante na formação de citocinas, que, associadas à imaturidade e disfunção imune inata fetal, provocam prejuízo no desenvolvimento alveolar e vascular pulmonar (6,15,19).

O *Ureaplasma spp* parece também ser o principal microorganismo que pode estar envolvido no desenvolvimento da doença (15,20), porém, essa relação ainda necessita de melhor elucidação (21).

A hipertensão arterial materna também parece estar associada com o desenvolvimento de DBP, devido ao desequilíbrio entre mediadores pró e anti-angiogênicos na formação pulmonar fetal, mas a sua presença de maneira isolada não parece manter essa relação, sendo o RCIU mais fortemente associado ao aparecimento da DBP, principalmente se associado às desordens hipertensivas ou mesmo de maneira isolada (19,22,23).

O tabagismo durante a gestação é fortemente associado ao parto prematuro e suas complicações e estudos têm demonstrado sua relação também com o aumento do risco de DBP (19,24,25).

Com estes estímulos, ocorre a formação de um processo inflamatório crônico em pulmões que se apresentam ao nascimento ainda em fases precoces do desenvolvimento (canalicular tardia ou sacular), sendo portanto mais suscetíveis às injúrias pós-natais, como ventilação mecânica, hiperóxia, infecção e persistência do canal arterial (PCA), aumentando portanto a gravidade desse processo, que podem ser encarados como um “segundo disparo” na cascata dos acontecimentos que culminam no prejuízo do desenvolvimento pulmonar (15).

Em relação ao desenvolvimento pulmonar, evidências sugerem que intervenções precoces podem resultar em diminuição do risco ou até potencial reversão na evolução da DBP (17).

Entre as medidas preventivas, o pré-natal assume importância fundamental, com o diagnóstico e manejo de intercorrências visando impedir um parto prematuro, podendo-se ainda indicar o uso do corticoide pré-natal caso o nascimento precoce seja inevitável (26).

Intervenções como o uso do surfactante ainda em sala de parto, e mais recentemente, técnicas de administração desse medicamento que visam minimizar a necessidade de intubação como o “LISA” – less invasive surfactant administration (27-29), aplicação de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) e ventilação não-invasiva (VNI) (27,30,31), podem tentar evitar a evolução para DBP.

Também alguns modos de ventilação mecânica como a ventilação de alta frequência (VAF), ventilação com volume garantido (27,32-34) e ainda a extubação precoce (17,27,35) podem minimizar as lesões pulmonares.

Fatores nutricionais também parecem estar envolvidos na gênese da doença, com estudos sugerindo benefícios relacionados a uma nutrição adequada, com restrição de volume e ingesta calórica otimizados e mais fisiológica possível (17,36), onde o leite humano, por suas propriedades antioxidantes e imunológicas apresenta papel de destaque na diminuição do risco de DBP (37).

Entre a suplementação nutricional, apenas a vitamina A intramuscular tem mostrado benefícios na diminuição do risco da doença (35,36,38,39), mas devido ao seu custo alto e via de administração, a via intra-muscular, não é usada de maneira rotineira (36), e sua administração por via oral não tem apresentado resultados favoráveis na prevenção da DBP (40).

Em relação às medidas medicamentosas, o uso da cafeína em prematuros mostrou-se bem avaliado pelos resultados e por ser uma medicação segura (1,35,38,41), principalmente quando iniciado até 3 dias de vida, mostrando uma diminuição no risco de desenvolvimento de DBP, melhor taxa de sobrevivência sem incapacidade no neurodesenvolvimento entre 18 a 21 meses de idade, sem comprometimento no neurodesenvolvimento até os 5 anos de idade e mostrando menos disfunções motoras aos 11 anos (41-45). Outras terapias como o uso de células tronco também vêm sendo estudadas (15,17,46-48), com os resultados animadores, mostrando-se mais benéficos com o uso em fases precoces do desenvolvimento da doença (46,48).

Os corticóides são as medicações mais estudadas na prevenção da DBP atualmente, devido às propriedades anti-inflamatórias, como a hidrocortisona, a budesonida e principalmente a dexametasona (38,49).

O uso precoce da dexametasona (na primeira semana de vida) demonstrou efeitos benéficos significativos como baixas taxas na falha de extubação, diminuição do risco de DBP e do desfecho morte ou DBP tanto com 28 dias como com 36 semanas de idade corrigida, redução de PCA e retinopatia da prematuridade (ROP), sem diferenças significativas nas taxas de mortalidade neonatal ou subsequente, porém, foi associado ao aumento do risco de sangramento e perfuração gastrointestinal, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, miocardiopatia hipertrófica, falha no crescimento e aumento de desfechos ruins no sistema nervoso central (SNC) a longo prazo, incluindo paralisia cerebral (49-51).

Já o uso tardio da dexametasona (após a primeira semana de vida) mostrou reduções na mortalidade neonatal até 28 dias de vida, na falha de extubação, na DBP tanto aos 28 dias de vida quanto com 36 semanas de idade corrigida, na necessidade de tratamento tardio de resgate com dexametasona, na alta com oxigênio domiciliar e na combinação de morte ou DBP tanto aos 28 dias de vida quanto com 36 semanas de idade corrigida. Entre os efeitos adversos, o uso tardio associou-se ao aumento de retinopatia da prematuridade grave, tendência ao aumento do risco de infecção, sangramento gastrointestinal, hiperglicemia e hipertensão arterial sistêmica, sem no entanto aumentar o risco de efeitos adversos a longo prazo no SNC, porém, essas análises têm sido realizadas na maioria das vezes em crianças antes da idade escolar, necessitando portanto, de posteriores avaliações sobre esses efeitos a longo prazo (49,52).

A hidrocortisona e a budesonida inalatória, quando iniciadas precocemente, também parecem mostrar alguma eficácia na diminuição do risco de DBP e no desfecho combinado óbito/DBP (49-51,53-55), no entanto, apresentando também efeitos adversos, com o aumento do risco de perfuração gastrointestinal e de sepse em prematuros entre 24 e 25 semanas de IG

com o uso da hidrocortisona (49,53); no caso da budesonida, um estudo mostrou aumento considerável nas taxas de mortalidade com o seu uso (49, 55), tornando assim, o uso destes corticóides na prevenção da DBP não recomendado de maneira rotineira (49,51).

Diferentemente do uso precoce, quando iniciadas de maneira tardia, a hidrocortisona e a budesonida não demonstraram benefícios na redução de DBP, aumentando ainda o risco de hiperglicemia no caso da hidrocortisona (49,56,57).

Recentemente vem sendo estudada a associação da budesonida com surfactante nos pacientes que apresentam SDR, com resultados animadores quanto à redução nas taxas de óbito ou DBP, suspensão mais rápida da ventilação mecânica e do oxigênio, sem diferenças significativas no neurodesenvolvimento até os 30 meses de vida, entretanto esse método ainda está não está sendo recomendado na prática clínica (49,58).

Diante dos inúmeros efeitos colaterais descritos e falta de dados mais concretos sobre a segurança no desenvolvimento neurológico a longo prazo, o uso dos corticoides para prevenção de DBP ainda deve ser visto com cautela, sendo que atualmente, recomenda-se de rotina apenas o uso da dexametasona para bebês com dificuldade de desmame da ventilação mecânica após os primeiros 7 a 14 dias de vida, com os cursos da medicação devendo ser nas menores doses possíveis, para facilitar a extubação endotraqueal (51), cuja dose acumulada de 0,89mg/kg em 10 dias vem sendo a mais recomendada atualmente (59).

Considerando que a DBP continua a apresentar altos índices de incidência nos últimos anos, a prevenção ainda parece ser a medida mais eficaz no manejo da doença, porém, como descrito, medidas como o uso do corticóide podem apresentar inúmeros efeitos adversos, havendo, portanto, uma grande necessidade de se avaliar melhor quando os benefícios, em especial da dexametasona, superam os riscos do seu uso.

Doyle *et al.* em 2005, observou em estudos com meta-regressão que o risco do uso do corticóide pós-natal tinha uma relação negativa entre as taxas de risco para DBP e o resultado combinado de morte ou paralisia cerebral: nos pacientes com risco abaixo de 35%, o tratamento com o corticoide aumentou significativamente as chances de morte ou paralisia cerebral, enquanto naqueles com risco acima de 65% para DBP, o tratamento reduziu as chances para essas complicações (60); posteriormente em 2014, esses resultados foram confirmados numa atualização do estudo, mostrando um intervalo de confiança menor e uma significância estatística maior (61).

Essas publicações (60,61), trouxeram um marco sobre o uso do corticóide pós-natal para prevenção de DBP, apresentando a necessidade de selecionar quais os melhores pacientes para

fazer uso da medicação de acordo com o seu risco para o desenvolvimento da doença, e assim equilibrar melhor esse complicado “pêndulo” acerca dos riscos e benefícios dessa medicação (62).

Em 2011, foi publicada pelo NICHD uma ferramenta de predição de risco de DBP (63), onde foram analisados dados da sua Rede de Pesquisa Neonatal, que continham informações de bebês de 17 centros, nos anos de 2000 a 2004. Os bebês incluídos neste estudo tinham que ter vivido por mais que 12 horas e ter um peso de nascimento entre 401 e 1250g. Para essa análise a, bebês nascidos com menos de 23 e com mais de 30 semanas de idade gestacional foram excluídos, pois todos os primeiros desenvolviam DBP, enquanto entre os últimos, menos de 1% desenvolviam a doença. O objetivo do estudo foi identificar fatores de risco para DBP (definida como nenhuma, leve, moderada e grave) ou morte através do período pós-natal, identificando quais fatores de risco aumentavam essa predição, e assim construir uma calculadora para estimar a doença, usando dados disponíveis rapidamente nas informações clínicas.

Conseguiu-se desenvolver uma ferramenta (<https://neonatal.rti.org/>) capaz de estimar os riscos individuais de DBP ou morte a partir de 6 dias específicos no período pós-natal: 1º, 3º, 7º, 14º, 21º e 28º dias de vida, através dos seguintes fatores: peso de nascimento, idade gestacional, sexo, raça e etnia, suporte respiratório (nenhum, cateter nasal de oxigênio, NCPAP, ventilação mecânica convencional ou ventilação de alta frequência) e FiO2 (dados de Sepse, Persistência do Canal Arterial, Enterocolite Necrosante – cirúrgica ou não e Uso de Corticoide no período pós-natal não tiveram significância estatística para serem incluídos na calculadora).

Após a elaboração deste instrumento, o Serviço de Neonatologia do Children`s Mercy Kansas City analisou retrospectivamente dados de pacientes prematuros que fizeram uso do corticóide pós-natal, e observou que a maioria dos que foram tratados, caso tivessem sido selecionados através do instrumento do NICHD, apresentariam 37% ou mais de probabilidade para DBP grave no 14º dia de vida ou menos de 3% de probabilidade de não apresentar DBP (64); após esse estudo, o serviço implementou a utilização desse instrumento para padronizar o uso da dexametasona nos pacientes de acordo com o risco de DBP , analisando os riscos nos 14º, 21º e 28º dias de vida, com um resultado maior ou igual a 35% para morte ou DBP indicando o uso do corticoide (65).

A idade mínima de 7 dias de vida para a prescrição de corticóide permanece sendo o ideal para se evitar os prejuízos maiores ao SNC, porém o tempo exato após esse período ainda permanece incerto, sendo necessário encontrar um ponto de equilíbrio, pois, assim como o uso

após a primeira semana de vida evita os piores desfechos no neurodesenvolvimento, o início muito tardio, após 33 semanas de idade corrigida (66) ou idades mais avançadas como entre 28 e 49 dias de vida ou mais (67,68) podem ser ainda mais prejudiciais.

Muitas perguntas ainda permeiam o uso de corticóide no manejo da DBP em prematuros, principalmente sobre dose e melhor momento para a indicação, entretanto, não há questionamentos acerca dos benefícios e seu uso tem se consolidado em neonatologia, por isso a extrema necessidade de um instrumento adequado para cada realidade para identificar quais os melhores candidatos ao uso dessa medicação.

Vários outros modelos de predição de risco para DBP já foram publicados, desde os mais antigos, realizados em épocas cujo o uso do corticóide antenatal e do surfactante ainda não haviam sido difundidos (69–72), até modelos mais recentes, feitos com base numa população de prematuros que vêm recebendo uma assistência neonatal caracterizada por cuidados mais atuais e com fenótipos mais compatíveis com a “nova broncodisplasia”, mostrando-se bastante úteis para a indicação do uso do corticóide, entretanto o mais utilizado atualmente é o NICHD (63,73–76).

O modelo do NICHD se tornou um grande aliado na escolha dos melhores candidatos ao tratamento com o corticóide pós-natal, porém, há de se considerar as características inerentes de cada região, sendo ideal que cada Serviço possua a sua própria equação de predição (77).

A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) vem utilizando esse instrumento do NICHD há alguns anos, porém possivelmente este instrumento não abrange todas as particularidades do serviço, portanto, torna-se necessária a elaboração de uma equação preditora de risco própria da população, vindo a ser uma importante ferramenta para condução dos bebês prematuros nas Unidades Neonatais.

2 HIPÓTESE

O Serviço de Neonatologia do HCFMRP-USP pode desenvolver um instrumento próprio para predição de risco de displasia broncopulmonar, uma vez que o instrumento atualmente utilizado não foi desenvolvido na população brasileira.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A utilização de uma ferramenta para predição de displasia broncopulmonar adequada à realidade do serviço assistencial pode ser de grande valia na condução dos prematuros, para a identificação dos candidatos mais adequados à prevenção das formas moderadas e graves da doença através do uso de corticoide pós-natal, evitando os falsos positivos ou falsos negativos em relação ao risco de DBP, prevenindo, assim, mais efetivamente a doença.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Principal

Identificar o preditores estatisticamente significantes para a doença no HCFMRP-USP e elaborar uma equação para identificar o risco para a displasia broncopulmonar no 14º dia de vida dos pacientes prematuros nascidos no serviço;

4.2 Objetivo secundário

Comparar a equação desenvolvida com o instrumento do NICHD, atualmente utilizado no Serviço de Neonatologia do HCFMRP-USP

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Desenho de pesquisa

Estudo de coorte retrospectivo.

5.2 Pacientes

Este estudo foi realizado com pacientes cadastrados no Banco de Dados Neonatais do HCFMRP-USP, nascidos prematuros nos anos de 2016 a 2020 (5 anos), com idades gestacionais entre 23 e 30 semanas e peso de nascimento entre 401 e 1250g. O Banco de Dados Neonatais do HCFMRP-USP faz parte da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, que é uma colaboração voluntária, sem fins lucrativos, de neonatologistas de universidades brasileiras que estudam e pesquisam a morbidade e a mortalidade de recém-nascidos, em conjunto com as práticas clínicas aplicadas no seu cuidado e realizam a coleta prospectiva dos dados que são inseridos no banco (78).

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

5.3.1 Critérios de inclusão

- a) Recém-nascidos com idade gestacional entre 23 e 30 semanas;
- b) Recém-nascidos com peso de nascimento entre 401 e 1250g;
- c) Recém-nascidos que sobreviveram no mínimo 14 dias.

5.3.2 Critérios de exclusão

- a) Recém-nascidos com diagnósticos de cardiopatia congênita complexa que pudessem interferir na função respiratória (cardiopatias com repercussão hemodinâmica significativa e/ou cardiopatias cianóticas);

- b) Recém-nascidos com malformações pulmonares maiores (agenesia e/ou hipogenesia pulmonar);

5.4 Variáveis coletadas

5.4.1 Variáveis antenatais

Coletadas através de dados contidos no Banco da Rede Neonatal e/ou nos prontuários.

- a) Hipertensão arterial materna

Avaliada através de registros no prontuário materno de hipertensão arterial crônica ou induzida pela gravidez, com ou sem edema e proteinúria, ou se foi registrada antes ou durante a gravidez atual pressão arterial sistólica materna acima de 140mmhg ou diastólica acima de 90mmhg.

- b) Tabagismo materno

Segundo registro do prontuário obstétrico e/ou relato da mãe.

- c) Suspeita de corioamnionite clínica

Considerada através de critérios clínicos (temperatura oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, taquicardia com frequência cardíaca $>100\text{bpm}$, taquicardia fetal $>160\text{bpm}$, sensibilidade dolorosa no fundo uterino, mesmo fora das contrações, líquido amniótico fétido, turvo ou quente) ou laboratoriais: leucocitose materna ($\text{GB} > 12-15000/\text{mm}^3$ ou elevação 100% do nível basal) ou desvio à esquerda ($>9\%$), sem outro foco infeccioso identificável que o justifique.

d) Uso de corticóide antenatal

Se foram administrados corticosteroides (betametasona ou dexametasona) IM ou IV para a mãe durante a gravidez em qualquer momento antes do parto e em qualquer dosagem.

5.4.2 Variáveis pós-natais

Coletadas através de dados contidos no Banco da Rede Neonatal e/ou nos prontuários, até o 14º dia de vida, por ser um período considerado como tendo uma boa sensibilidade para predição da doença e uma fase precoce o suficiente para considerar a sua profilaxia com corticoterapia, sendo elas:

a) Idade gestacional (IG)

Foi considerada a melhor estimativa da idade gestacional em semanas e dias, utilizando a seguinte hierarquia:

- 1º Medidas obstétricas com base no último período menstrual, parâmetro obstétricos e ultrassom pré-natal registrado no prontuário materno;
- 2º Estimativa dos Neonatologistas com base em critérios físicos, exame neurológico, combinado exame físico e idade gestacional (New Ballard).

b) Peso de nascimento

Peso ao nascer em gramas.

c) Sexo

Considerados: masculino ou feminino.

d) Adequação para a idade gestacional

Utilizamos as curvas Intergrowth-21st, com os pacientes com peso de nascimento abaixo do percentil 10 para idade gestacional classificados como pequenos para idade gestacional (PIG) e os com peso de nascimento acima do percentil 90 classificados como grande para idade gestacional (GIG).

e) Necessidade de surfactante

Definida como: necessidade de realização de terapia de reposição de surfactante em qualquer dose, durante os 3 primeiros dias de vida.

f) Persistência do canal arterial

Definidos pela presença de:

- Shunt ductal da esquerda para a direita ou bidirecional em Eco Doppler;
OU
- Sopro sistólico contínuo associado a pelo menos duas das seguintes alterações:
 - Precórdio hiperdinâmico;
 - Pressão de pulso ampla;
 - Congestão vascular pulmonar, cardiomegalia ou ambos.

g) Sepsis precoce

Considerada apenas sepsis clínica, a partir de critérios clínicos-laboratoriais com o uso de antibiótico por pelo menos 5 dias, iniciados até o 3º dia de vida.

h) Sepsis tardia até o 14º dia de vida

Considerada apenas sepsis clínica, ocorrida até o 14º dia de vida, a partir de critérios clínicos-laboratoriais com o uso de antibiótico por pelo menos 5 dias, iniciados após o 3º dia de vida.

i) Enterocolite necrotizante até o 14º dia de vida

Diagnosticada no momento da cirurgia, no exame pós-morte ou por dados clínicos, confirmado por imagem, definidas pelos Critérios de Bell, utilizando os seguintes critérios:

Pelo menos um dos seguintes sinais clínicos:

- Aspirado gástrico bilioso ou vômitos;
- Sangue oculto ou evidente nas fezes (sem fissura).

E

Pelo menos um dos seguintes achados radiológicos presentes:

- Pneumatose intestinal;
- Gás no sistema hepatobiliar;
- Pneumoperitônio.

j) Suporte respiratório e FiO₂ no 14º dia de vida

Sendo considerados:

- Nenhum;
- Catéter Nasal de Oxigênio (não foi definida entre catéter nasal simples ou de alto fluxo);
- Pressão Positiva Nasal Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) ou Pressão Positiva Intermitente Não-Invasiva (NIPPV);
- Ventilação Mecânica Invasiva Convencional (VM);
- Ventilação de Alta Frequência (VAF).

A FiO₂ e o suporte respiratório avaliados foram os contidos no registro da enfermagem, tendo sido considerado o mais significativo registrado no dia (descartadas necessidades mais altas que ocorressem de maneira transitória). Para avaliação da correlação com DBP, foram classificadas em menor ou igual a 30% e maior que 30% e para a elaboração das equações de predição de risco, analisadas como variáveis contínuas.

O tipo de aparelho de ventilação (fluxo variável ou contínuo) e seu fabricante não foram considerados.

5.5 Desfechos

Foram definidos pela presença de Displasia Broncopulmonar e suas classificações, feitas de acordo com as definições do National Heart, Lung e Blood Institute (NHLBI) em 2000.

5.5.1 Sem Displasia Broncopulmonar

Pacientes sem necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida.

5.5.2 Displasia Broncopulmonar Leve

Pacientes com necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida ou mais, mas não com 36 semanas de idade gestacional corrigida.

5.5.3 Displasia Broncopulmonar Moderada

Pacientes com necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida e mantendo a necessidade de menos de 30% de FiO₂ com 36 semanas de idade gestacional corrigida.

5.5.4 Displasia Broncopulmonar Grave

Pacientes com necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida e mantendo a necessidade de FiO₂ maior ou igual a 30% ou pressão positiva com 36 semanas de idade gestacional corrigida.

Caso ocorresse óbito, transferência ou alta entre 28 dias de vida e 36 semanas de idade gestacional, os pacientes que já tinha o diagnóstico de DBP tinham a classificação da doença definida pela necessidade de oxigênio naquele momento. Os pacientes que evoluíram com óbito antes de 28 dias de vida foram excluídos da análise dos desfechos.

5.6 Análise estatística

Após uma descrição detalhada dos dados, as associações entre os fatores de interesse e a DBP e suas classificações foram feitas ajustando-se modelos de regressão log-multinomial, simples e múltiplos, obtendo-se riscos relativos brutos e ajustados, utilizando idade gestacional e uso de corticóide antenatal como covariáveis. O *software* utilizado foi o SAS 9.4.

Posteriormente, o banco de dados foi dividido aleatoriamente em uma amostra de treinamento (70%) e outra de validação (30%). A amostra de treinamento foi utilizada para a obtenção de algumas equações que pudessem prever as probabilidades de DBP na amostra de validação. Assim, foram propostas 4 estratégias.

- Equação 1 - utilizando todas as variáveis coletadas;
- Equação 2 - considerando apenas as variáveis cujo p-valor do teste exato de Fisher foi menor que 5%, na associação com a DBP;
- Equação 3 - utilizando o método de seleção computacional “stepwise”;
- Equação 4 - utilizando a “conditional inference tree”, considerando todas as variáveis das análises anteriores, e após isso, inserindo as variáveis selecionadas em um modelo logístico para obtenção das estimativas para cada parâmetro.

Após isso, considerando as estimativas dos parâmetros para cada equação, foram calculadas na amostra de validação as probabilidades para a DBP moderada e grave, por serem as mais relevantes na escolha dos candidatos ao tratamento com corticóide. Calculamos também os riscos de DBP moderada e grave na amostra de validação através do instrumento do NICHHD, considerando toda a amostra como “hispanicos” em relação à etnia (como é considerado na prática neonatal do HCFMRP-USP).

Foi proposto um corte na probabilidade de 0,60 para DBP moderada e grave, considerado alto risco, ou seja, se a probabilidade preditora foi maior que 60%: caso esse score fosse atingido com as calculadoras, então o indivíduo teria o status "positivo" para DBP moderada/grave.

Posteriormente, foram elaboradas matrizes de confusões, comparando os resultados preditos pelas equações e pelo instrumento do NICHHD usando como referência o real status da amostra para DBP, das quais foram calculadas sensibilidade, especificidade e valores preditivos.

Para se comparar os resultados das equações com os obtidos pelo método do NICHHD, foram calculados índices Kappa, obtendo-se a concordância entre os métodos.

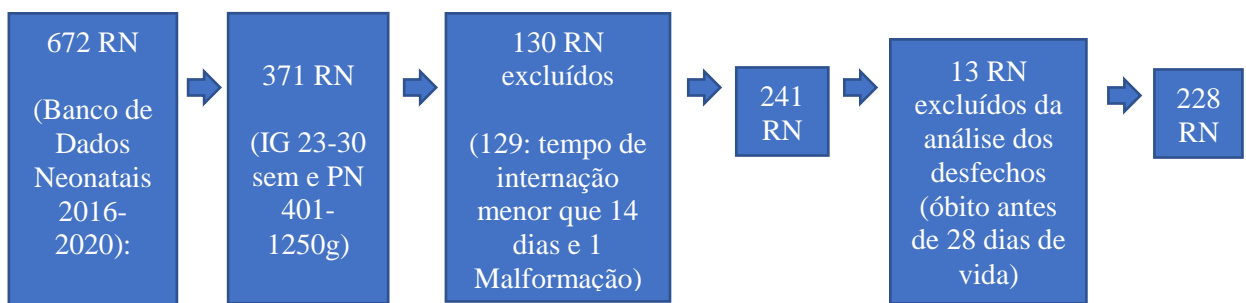
6 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de pesquisa feita utilizando dados de pacientes cadastrados no Banco de Dados Neonatais do HCFMRP-USP, que já possui número de protocolo no CE (número do Parecer: 1.903.783/ CAAE 63764517.4.0000.5505), foi dispensada a avaliação do Comitê de Ética da instituição.

7 RESULTADOS

Foram identificados 672 recém-nascidos cadastrados no Banco de Dados Neonatais do HCFMRP-USP no período de 2016 a 2020, sendo 147 nascimentos ocorrendo no ano de 2016, 123 em 2017, 128 em 2018, 154 em 2019 e 120 no ano de 2020. Após análise do banco, 371 recém-nascidos preencheram os critérios de inclusão de IG entre 23 e 30 semanas e peso de nascimento entre 401 e 1250g. Posteriormente, 129 pacientes foram excluídos por ficarem internados por menos de 14 dias e finalmente, mais 1 foi excluído devido a presença de agenesia pulmonar. Durante a análise dos dados dos prontuários, 13 pacientes foram excluídos devido a morte antes de completar 28 dias de vida, restando um número total de 228 recém-nascidos incluídos no trabalho (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma dos participantes do estudo



Fonte: elaborado pela autora.

Antes da elaboração do instrumento de predição de risco para displasia broncopulmonar (DBP) realizamos primeiramente uma análise descritiva da amostra e posteriormente verificamos as associações entre as variáveis e DBP.

7.1 Análise descritiva da população estudada

As características antenatais e neonatais da amostra total e de acordo com cada desfecho estão descritas na tabela 1. Não foi possível obter dados de hipertensão arterial materna e de tabagismo materno em 1 e 4 pacientes respectivamente. Importante observar a alta taxa do uso de corticoide antenatal e de sepse precoce.

Tabela 1 – Características antenatais e pós-natais em pacientes de acordo com o diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP), nascidos com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo*

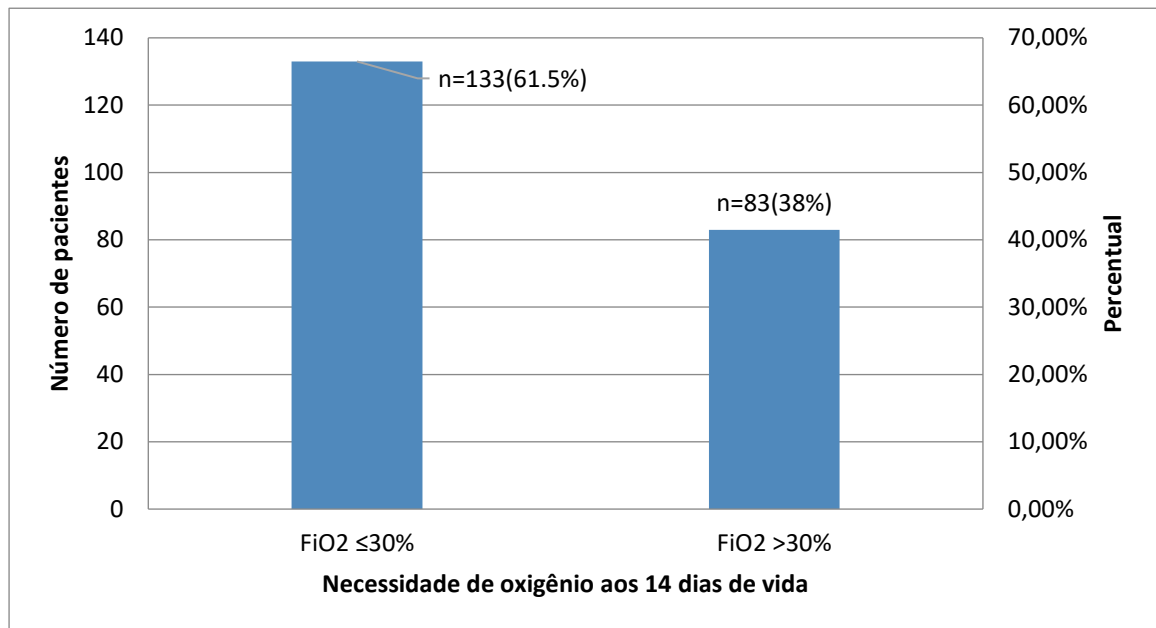
Variáveis	Resultado Total	Pacientes sem DBP	Pacientes com DBP leve	Pacientes com DBP moderada	Pacientes com DBP grave
Peso de nascimento (média gramas/DP)	922,6(± 185,04g)	1049,79 (± 144,2g)	950,9 (± 169,02g)	872,0(± 175,83g)	802,6(± 180,8g)
Idade gestacional (média semanas/DP)	27,6(± 1,76)	29,1(± 1,07)	27,6(± 1,35)	27,2(± 1,47)	26,5(± 1,71)
Sexo masculino (n/%)	109(45,2%)	24,3(33,8%)	28(45,9%)	20(46,5%)	30(56,6%)
PIG (n/%)	51(21,1%)	19(26,7%)	10(16,3%)	10(23,2%)	11(20,7%)
Hipertensão arterial materna *(n/%)	82(34%)	32(45%)	21(34,4%)	14(33,3%)	12(22,6%)
Tabagismo materno*(n/%)	32(14,2%)	8(11,4%)	9(15,25%)	6(13,9%)	9(17,3%)
Suspeita de corioamnionite clínica (n/%)	44(18,2%)	8(11,2%)	11(17,7%)	10(23,2%)	14(26,4%)
Corticóide antenatal (n/%)	212(87,9%)	68(95,7%)	51(83,6%)	39(90,6%)	42(79,2%)
Necessidade de Surfactante (n/%)	161(66,8%)	20(28,1%)	47(78,3%)	38(88,3%)	43(81,1%)
Sepse precoce até o 14º dia de vida (n/%)	146(60,5%)	31(43,6%)	23(37,7%)	23(53,4%)	44(83%)
Sepse tardia até o 14º dia de vida (n/%)	91(37,7%)	16(22,5%)	21(34,4%)	18(41,8%)	27(32,5%)
Enterocolite necrotizante até o 14º dia de vida (n/%)	27(11,2%)	7(9,8%)	5(8,1%)	2(4,6%)	10(18,8%)
PCA(n/%)	110(45,4%)	16(22,5%)	23(37,7%)	28(65,1%)	34(64,1%)

DP-desvio padrão; n– número total de pacientes; PIG– pequeno para a idade gestacional; PCA– persistência do canal arterial. * 241 Pacientes que sobreviveram no mínimo 14 dias de vida; não foi possível obter dados de hipertensão arterial materna em 1 paciente e dados de tabagismo materno em 4 pacientes.

Fonte: elaborado pela autora.

Os dados de FiO₂ foram coletados no 14º dia de vida, conforme pode ser visto na Figura 2. Observe que 61.5% apresentavam necessidade de oxigênio menor que 30% no 14º dia de vida; em 25 pacientes que se encontravam em catéter nasal de oxigênio, não foi possível analisar a FiO₂, portanto, eles não estão inseridos nessa descrição.

Figura 2 – Necessidade de oxigênio no 14º dia de vida, em pacientes com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo*



FiO₂– fração inspirada de oxigênio. * 241 pacientes; em 25 pacientes que estavam em uso de catéter nasal de oxigênio, não foi possível determinar a FiO₂.

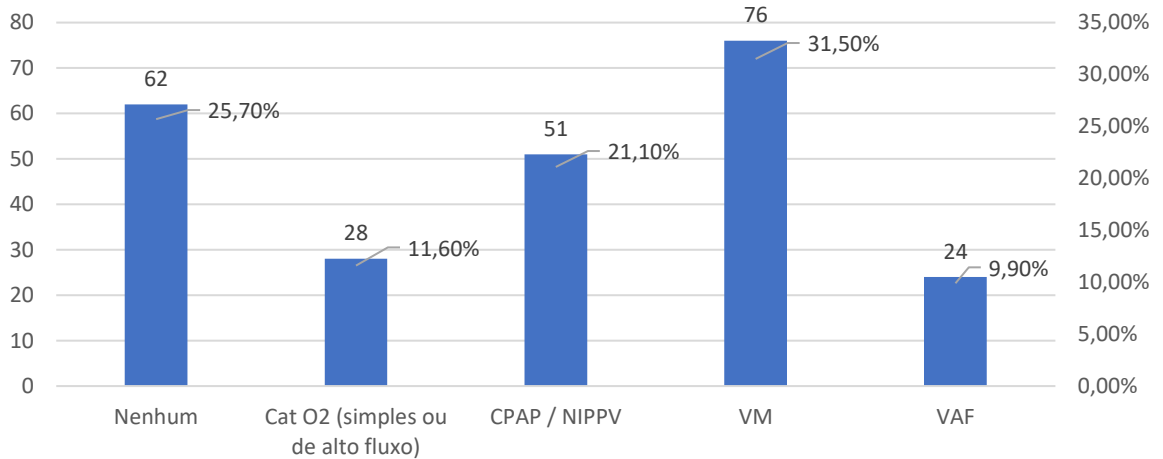
Fonte: elaborado pela autora.

Na figura 3 descrevemos a porcentagem de pacientes segundo o modo ventilatório aos 14 dias de vida, onde podemos observar que 41.4% dos pacientes estavam em ventilação invasiva (31.5% ventilação mecânica convencional e 9.9% ventilação de alta frequência).

Aos 28 dias de vida, 13 pacientes haviam ido a óbito, e entre os 228 que sobreviveram, 71 (31,14%) não necessitavam de nenhum suporte respiratório, tendo sido considerados como sem displasia broncopulmonar, resultando, portanto, em 157 pacientes com displasia broncopulmonar (68,8%), sendo que 61 foram classificados como tendo displasia broncopulmonar leve (26,75%), 43 com displasia broncopulmonar moderada (18,85%) e 53 (23,24%) com displasia broncopulmonar grave (figura 4). Os pacientes que evoluíram com

DBP tinham uma média de peso de nascimento menor que 1000g (figura 5 e tabela 1) e de idade gestacional menor que 28 semanas (tabela 1)

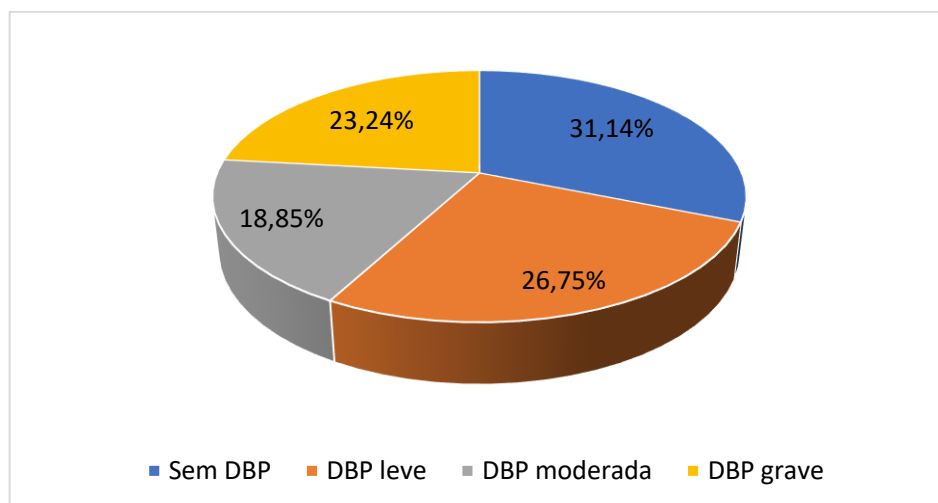
Figura 3 – Distribuição segundo o suporte respiratório no 14º dia de vida, em pacientes com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo*



Cat O2– catéter nasal de oxigênio; CPAP– pressão positiva nasal contínua nas vias aéreas; NIPPV– pressão positiva intermitente não-invasiva; VM– ventilação mecânica convencional; VAF–ventilação de alta frequência. * 241 pacientes.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 4 – Incidência de displasia broncopulmonar (DBP) classificada como dependência de oxigênio aos 28 dias de vida em pacientes nascidos entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo*

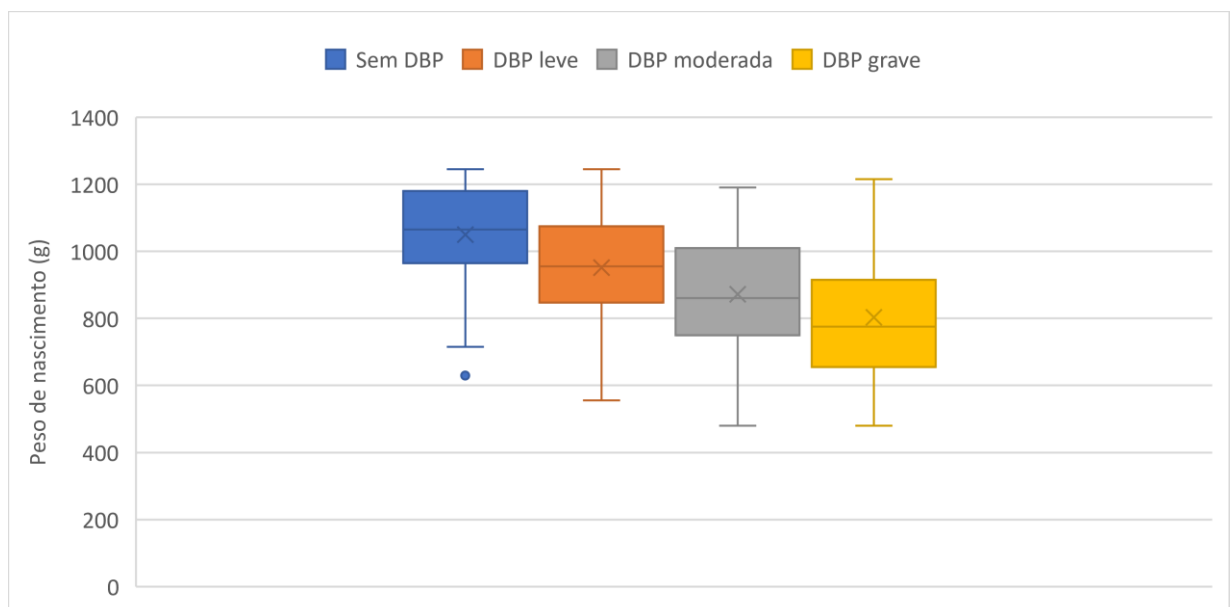


Sem DBP – pacientes sem necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida. DBP leve– pacientes com necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida ou mais, mas não com 36

semanas de idade gestacional corrigida; DBP moderada– pacientes com necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida ou mais, mas não com 36 semanas de idade gestacional corrigida; DBP grave– pacientes com necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida e mantendo a necessidade de fração de oxigênio maior ou igual a 30% ou pressão positiva com 36 semanas de idade gestacional corrigida. * 228 pacientes que sobreviveram no mínimo 28 dias de vida.

Fonte: elaborado pela autora.

Figura 5 – Distribuição do peso de nascimento segundo a gravidade da displasia broncopulmonar (DBP) em pacientes com peso entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo*



Sem DBP – pacientes sem necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida. DBP leve– pacientes com necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida ou mais, mas não com 36 semanas de idade gestacional corrigida; DBP moderada– pacientes com necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida ou mais, mas não com 36 semanas de idade gestacional corrigida; DBP grave– pacientes com necessidade de oxigênio suplementar com 28 dias de vida e mantendo a necessidade de fração de oxigênio maior ou igual a 30% ou pressão positiva com 36 semanas de idade gestacional corrigida. * 228 pacientes que sobreviveram no mínimo 28 dias de vida e tiveram os desfechos analisados.

Fonte: elaborado pela autora.

7.2 Análise de risco da população estudada

As variáveis tiveram suas relações com os desfechos analisados através de modelos de regressão log-multinominiais, simples e múltiplos, calculando-se os riscos relativos brutos e

ajustados utilizando idade gestacional e corticóide antenatal como covariáveis, obtendo-se assim os preditores para a DBP e suas classificações.

A tabela 2 mostra as associações entre as variáveis antenatais e pós-natais e DBP leve, moderada e grave.

Podemos observar que após os ajustes, houve relação de proteção da $FiO_2 > 30\%$ no 14º dia de vida com DBP leve, mostrando um RR ajustado = 0,43 (0,21; 0,89), provavelmente porque esses pacientes desenvolveram formas mais graves de DBP.

Em relação à DBP moderada, após o ajuste houve associação com aumento de risco apenas para PCA, com $RR_{aj} (IC95\%) = 2,01 (1,01; 3,99)$ e necessidade de surfactante, com RR ajustado ($IC95\%$) = 4,17 (1,59; 10,95).

Analisando os resultados entre as variáveis e DBP grave, observamos que esta manteve associação com sepse precoce e necessidade de oxigênio maior que 30% no 14º dia de vida mostrando relação de risco, com os valores de RR ajustado ($IC95\%$) = 2,70 (1,31; 5,55) e RR ajustado ($IC95\%$) = 3,20 (1,63; 6,26) respectivamente.

As associações entre assistência ventilatória no 14º dia de vida segundo a gravidade da displasia broncopulmonar estão apresentadas na tabela 3. Podemos observar associação dos suportes não-invasivos com as formas leve e moderada da doença: catéter de oxigênio esteve associado ao risco para DBP leve, com um RR ajustado ($IC95\%$) = 3,24 (1,40; 7,53) e NCPAP/NIPPV com risco para DBP leve e moderada, com RR ajustado ($IC95\%$) = 2,53 (1,13; 5,71) e RR ajustado ($IC95\%$) = 8,19 (1,82; 36,81) respectivamente. Já as formas invasivas de suporte mostraram associação com as formas moderada e grave de DBP: Ventilação mecânica convencional no 14º dia de vida foi associada com displasia moderada e grave, com RR ajustado ($IC95\%$) = 8,85 (1,95; 40,16) e RR ajustado ($IC95\%$) = 18,22 (2,38; 139,32) respectivamente assim com a VAF, com os RR ajustado ($IC95\%$) = 6,42 (1,17; 35,19) para DBP moderada e RR ajustado ($IC95\%$) = 24,40 (3,07; 194,14) para DBP grave.

Tabela 2 – Associação entre variáveis antenatais e pós-natais com displasia broncopulmonar e suas classificações em pacientes com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Preditores	DBP leve		DBP moderada		DBP grave	
	RR bruto (IC95%)	RR ajustado (IC95%)	RR bruto (IC95%)	RR ajustado (IC95%)	RR bruto (IC95%)	RR ajustado (IC95%)
Hipertensão arterial materna	0,98 (0,62; 1,55)	1,09 (0,62; 1,92)	0,93 (0,52; 1,67)	1,05 (0,53; 2,08)	0,55 (0,31; 0,98)	0,97 (0,50; 1,91)
Tabagismo materno	1,08 (0,59; 1,98)	1,03 (0,50; 2,14)	0,97 (0,45; 2,12)	0,92 (0,38; 2,21)	1,26 (0,68; 2,32)	0,90 (0,43; 1,93)
Suspeita de corioamnionite clínica	0,94 (0,54; 1,66)	0,89 (0,45; 1,75)	1,30 (0,70; 2,44)	1,21 (0,58; 2,54)	1,54 (0,93; 2,58)	1,03 (0,55; 1,92)
Corticóide antenatal	0,71 (0,41; 1,24)	0,75 (0,37; 1,54)	1,36 (0,53; 3,53)	1,84 (0,63; 5,35)	0,53 (0,31; 0,91)	1,02 (0,50; 2,08)
Sexo masculino	1,05 (0,68; 1,62)	1,03 (0,61; 1,72)	1,07 (0,62; 1,84)	0,99 (0,53; 1,82)	1,61 (1,00; 2,59)	1,21 (0,70; 2,11)
PIG	0,70 (0,39; 1,29)	0,75 (0,37; 1,53)	1,07 (0,57; 2,02)	1,33 (0,63; 2,82)	0,92 (0,52; 1,66)	1,74 (0,85; 3,54)
Necessidade de surfactante	1,81 (1,07; 3,08)	1,78 (0,94; 3,36)	4,10 (1,68; 10,02)	4,17 (1,59; 10,95)	2,32 (1,23; 4,38)	1,24 (0,60; 2,57)
PCA	0,76 (0,48; 1,19)	0,67 (0,38; 1,18)	2,34 (1,32; 4,15)	2,01 (1,01; 3,99)	2,25 (1,37; 3,70)	1,61 (0,86; 2,99)
Sepse precoce	1,12 (0,71; 1,74)	1,08 (0,64; 1,83)	0,78 (0,45; 1,33)	0,71 (0,38; 1,29)	3,31 (1,70; 6,44)	2,70 (1,31; 5,55)
Sepse tardia até o 14ºDV	0,93 (0,59; 1,47)	0,90 (0,53; 1,53)	1,28 (0,74; 2,20)	1,18 (0,63; 2,18)	1,84 (1,16; 2,95)	1,39 (0,80; 2,41)
Enterocolite necrotizante até o 14ºDV	0,75 (0,34; 1,71)	0,71 (0,28; 1,80)	0,41 (0,10; 1,61)	0,41 (0,10; 1,70)	1,98 (1,15; 3,40)	1,32 (0,66; 2,67)
FiO2>30% no 14ºDV	0,57 (0,32; 1,03)	0,43 (0,21; 0,89)	2,22 (1,28; 3,86)	2,00 (0,97; 4,08)	4,81 (2,79; 8,28)	3,20 (1,63; 6,26)

PIG– pequeno para idade gestacional; PCA– persistência do canal arterial; FiO2– fração inspirada de oxigênio; 14DV- 14º dia de vida; RR bruto- risco relativo bruto; RR ajustado- risco relativo ajustado por idade gestacional e uso de corticóide antenatal.

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 3 – Associação entre suporte respiratório no 14º dia de vida e gravidade da displasia broncopulmonar (DBP) nos pacientes com peso de nascimento entre 401 e 1250g, no período de 2016 a 2020, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Suporte Respiratório	DBP leve		DBP moderada		DBP grave	
	RR bruto (IC95%)	RR ajustado (IC95%)	RR bruto (IC95%)	RR ajustado (IC95%)	RR bruto (IC95%)	RR ajustado (IC95%)
Cat O2	3,44 (1,70; 7,00)	3,24 (1,40; 7,53)	3,32 (0,58; 18,78)	3,37 (0,56; 20,22)	4,43 (0,42; 46,83)	4,10 (0,37; 45,21)
CPAP/ NIPPV	2,83 (1,42; 5,64)	2,53 (1,13; 5,71)	8,50 (2,03; 35,72)	8,19 (1,82; 36,81)	9,72 (1,26; 75,22)	7,80 (0,96; 63,14)
VM	1,51 (0,70; 3,22)	1,21 (0,48; 3,07)	9,20 (2,24; 37,86)	8,85 (1,95; 40,16)	27,12 (3,80; 193,31)	18,2 (2,38; 139,32)
VAF	0,90 (0,26; 3,03)	0,71 (0,18; 2,82)	6,73 (1,40; 32,34)	6,42 (1,17; 35,19)	37,74 (5,26; 271,03)	24,40 (3,07; 194,14)

Cat O2 – catéter nasal de oxigênio; CPAP- positiva nasal contínua nas vias aéreas; NIPPV- pressão positiva intermitente não-invasiva; VM – ventilação mecânica convencional; VAF - ventilação de alta frequência; RR bruto- risco relativo bruto; RR ajustado- risco relativo ajustado por idade gestacional e uso de corticóide antenatal; RR bruto- risco relativo bruto; RR ajustado- risco relativo ajustado por idade gestacional e uso de corticóide antenatal.

Fonte: elaborado pela autora.

7.3 Elaboração do instrumento de predição de risco

Após o término da análise das variáveis, elaboramos equações de predição para a DBP com os dados de 70% da amostra, um total de 160 pacientes (amostra de treinamento), e os 30% restantes (68 pacientes) foram utilizados para a validação dessas equações (amostra de validação). As tabelas 4 e 5 descrevem as características das duas amostras utilizadas.

Tabela 4 – Características antenatais e pós-natais das amostras utilizadas para elaboração e validação de um instrumento de predição de risco para displasia broncopulmonar no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Variáveis	Amostra de Treinamento	Amostra de Validação
Peso de nascimento (média gramas/DP)	925,38(±187,60)	948,84(±196,79)
Idade gestacional (média semanas/DP)	27,7(±1,74)	27,8(±1,59)
Sexo masculino (n/%)	68(42,5%)	34(50%)
PIG (n/%)	36(22,64%)	14(20,59%)
Hipertensão arterial materna (n/%)	56(35,22%)	23(33,82%)
Tabagismo materno (n/%)	24(15,38%)	8(11,76%)
Suspeita de corioamnionite clínica (n/%)	28(17,5%)	15(22,06%)
Corticóide antenatal (n/%)	140(87,5%)	60(88,24%)
Necessidade de surfactante (n/%)	104(65%)	44(64,71%)
Sepse precoce (n/%)	97(60,63%)	39(57,53%)
Sepse tardia até o 14º dia de vida (n/%)	63(39,38%)	19(27,94%)
Enterocolite necrotizante até o 14º dia de vida (n/%)	17(10,63%)	7(10,29%)
PCA(n/%)	78(48,75%)	23(33,82%)
FiO2 no 14º dia de vida (média/DP)	34,5(±18,51)	33,33(±20,28)
DBP moderada/grave(n/%)	68(42,5%)	28(41,18%)

DP– desvio padrão; n– número total de pacientes; PIG– pequeno para a idade gestacional; PCA– persistência do canal arterial; FiO2– fração inspirada de oxigênio; amostra de treinamento– 160 pacientes escolhidos aleatoriamente para a elaboração do instrumento; amostra de validação– 68 pacientes escolhidos aleatoriamente para validação.

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 5 – Características das amostras utilizadas para elaboração e validação de um instrumento de predição de risco para displasia broncopulmonar quanto ao suporte respiratório no 14º dia de vida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Suporte Respiratório no 14º dia de vida	Amostra de Treinamento	Amostra de Validação
Nenhum(n/%)	44(27,5%)	18(26,4%)
Cat O2/CPAP/NIPPV(n/%)	52(32,5%)	27(39,7%)
VM/VAF(n/%)	64(40%)	23(33,8%)

Cat O2 – catéter nasal de oxigênio; CPAP- pressão positiva nasal contínua nas vias aéreas; NIPPV- pressão positiva intermitente não-invasiva; VM – ventilação mecânica convencional; VAF - ventilação de alta frequência; Amostra de Treinamento – 160 pacientes escolhidos aleatoriamente para a elaboração do instrumento; Amostra de Validação – 68 pacientes escolhidos aleatoriamente para validação.

Fonte: elaborado pela autora.

Para a construção dos instrumentos, diferente da análise de risco para DBP, que classificou FiO2 em maior ou menor que 30%, foram considerados os valores como variável quantitativa, enquanto os suportes respiratórios no 14º dia de vida, devido ao tamanho amostral, foram reclassificados em 3 categorias: nenhum, uso de catéter nasal de oxigênio/CPAP/NIPPV e ventilação mecânica convencional/ventilação de alta frequência (tabela 5).

A amostra de treinamento foi utilizada para a obtenção de algumas equações que pudessem prever as probabilidades de DBP, na amostra de validação. Assim, foram propostas 4 estratégias:

- Equação 1 - utilizando todas as variáveis coletadas, representado pela equação:

$$EQ1=2,32-(0,44*Sexo)-(0,29*Adequação)+(0,37*DHEG)-(0,11*Tabagismo)-(0,48*Corio)-(0,53*esteriode_antenatal)+(0,02*SURF)-(0,57*SUPI4DV_0)-(0,87*SUPI4DV_1e2)-(0,3*PCA)-(0,00035*ECNATE14DV)+(0,02*SEPSEPRECOCE)-(0,1*SEPSETARDIA)-(0,0009*IGdias)-(0,0044*Peso_g)+(0,05*FiO214DV)$$

- Equação 2 - considerando apenas as variáveis cujo p-valor do teste exato de Fisher foi menor que 5% em uma análise “univariada” - suspeita de corioamnionite clínica, idade gestacional, peso de nascimento, sexo, necessidade de surfactante, persistência do canal arterial, sepse tardia até 14º dia de vida, FiO2 e suporte respiratório no 14º dia de vida, representado pela equação:

$$EQ2=3,47-(0,36*Sexo)-(0,55*Corio)+(0,17*SURF)-(0,63*SUP14DV_0)-(0,91* SUP14DV_1e2)-(0,33*PCA)+(0,034*SEPSETARDIA)-(0,011*IGdias)-(0,0029* Peso_g)+(0,058* FiO214DV)$$

- Equação 3 - utilizando o método de seleção computacional “stepwise”, analisando a probabilidade de entrada e de saída para cada variável selecionada automaticamente pelo programa - idade gestacional, sexo, FiO2 e suporte respiratório no 14º dia de vida, representado pela equação:

$$EQ3=8,74-(0,3*Sexo)-(0,68*SUP14DV_0)-(0,97*SUP14DV_1e2)-(0,0532* IGdias) +(0,05* FiO214DV)$$

- Equação 4 - inicialmente foi rodada uma “conditional inference tree”, considerando todas as variáveis das análises anteriores, e após isso considerou o modelo logístico apenas com as variáveis selecionadas - sexo, persistência do canal arterial, suporte respiratório no 14º dia de vida, representado pela equação:

$$EQ4=0,11-(0,36*Sexo)-(0,73*SUP14DV_0)-(1,66* SUP14DV_1e2)-(0,5*PCA)$$

Legenda: Sexo – sexo masculino; Adequação – pequeno para idade gestacional; DHEG – presença de hipertensão arterial materna; Tabagismo – presença de tabagismo materno; Corio – presença de corioamnionite; esteroide_antenatal – uso de corticóide antenatal; SURF – necessidade de surfactante; SUP14DV_0 – nenhum suporte no 14º dia de vida (0); SUP14DV_1e2 – catéter nasal de oxigênio/CPAP/NIPPV (1) ou VM/VAF (2) no 14º dia de vida; PCA – persistência do canal arterial; ECNATE14DV – presença de enterocolite necrotizante até o 14º dia de vida; SEPSEPRECOCE – presença de sepsis precoce; SEPSETARDIA – presença de sepsis tardia até o 14º dia de vida; IGdias – idade gestacional em dias; Peso_g – peso de nascimento em gramas; FiO214DV – fração de oxigênio no 14º dia de vida.

As variáveis qualitativas foram consideradas como valor zero quando ausentes e 1 quando presentes (variáveis Dummy) e as variáveis quantitativas foram representadas pelo número absoluto (embora idade gestacional tenha analisada em semanas no estudo, na equação ela foi contabilizada como dias).

Assim, as probabilidades (p) de predição para a DBP são obtidas a partir do uso da função logística que mostra as probabilidades somadas de DBP moderada e grave com resultados entre 0 e 1, com os valores maiores que 0,6 considerados positivos, sendo, portanto:

$$p = \frac{\exp(EQi)}{1 + \exp(EQi)}$$

Para i = equação 1,2,3,4

Com as equações prontas, foi realizada a validação de cada equação através do cálculo de risco para DBP moderada e grave, por serem as mais relevantes na escolha dos candidatos ao tratamento com corticóide.

Calculamos também os riscos na amostra de validação através do instrumento do NICHD, considerando toda a amostra como “hispanicos” em relação à etnia (como é considerado na prática neonatal do HCFMRP-USP) e em 8 pacientes que estavam em cateter de O2 consideramos o valor de FiO2 como 29%. Durante a análise com o instrumento do NICHD, não foi possível obter os riscos em 3 pacientes, sendo em 2 por terem peso de nascimento menor que 501g e em 1 por ser pequeno para a idade gestacional (tinha peso de nascimento de 630g e IG de 29 semanas e 4 dias), com o instrumento considerando tais dados inadequados para a realização dos cálculos nesses pacientes.

Foi proposto um corte na probabilidade de 0,60 para DBP moderada e grave, considerado alto risco, ou seja, se a probabilidade preditora foi maior que 60%: caso esse score fosse atingido com as calculadoras, então o indivíduo teria o status "positivo" para DBP moderada/grave.

Posteriormente, foram elaboradas matrizes de confusões, comparando os resultados preditos pelas equações e pelo o instrumento do NICHD usando como referência o real status da amostra para DBP, das quais foram calculadas sensibilidade, especificidade e valores preditivos.

As tabelas 6 a 10 mostram os resultados dos valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos de cada equação; note que a equação 4 não foi capaz de predizer risco de DBP moderada/grave em nenhum paciente.

Tabela 6 – Validação da Equação 1 para predição de risco para displasia broncopulmonar elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Equação 1	DBP mod / DBP grave		
Predição > 0,60 (n/%)	Negativo	Positivo	Total
Negativo	39(57,3%)	20(29,4%)	59(86,76%)
Positivo	1(1,47%)	8(11,76%)	9(13,24%)
Total	40(58,82%)	28(41,18%)	68(100%)

Sensibilidade(IC95%)=0,28(0,14;0,49); Especificidade(IC95%)=0,98(0,85;1,00); Valor Preditivo Positivo(IC95%)=0,89(0,69;1,00); Valor Preditivo Negativo=0,66(0,61;0,71)

Equação 1- utilizou todas as variáveis coletadas; n – número absoluto; DBP mod – displasia broncopulmonar moderada; DBP grave – displasia broncopulmonar grave; (IC95%) – intervalo de confiança 95%.

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 7 – Validação da Equação 2 para predição de risco para displasia broncopulmonar elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Equação 2	DBP mod / DBP grave		
Predição > 0,60 (n/%)	Negativo	Positivo	Total
Negativo	39(57,35%)	14(20,59%)	53(77,94%)
Positivo	1(1,47%)	14(20,59%)	15(22,06%)
Total	40(58,82%)	28(41,18%)	68(100%)

Sensibilidade(IC95%)=0,50(0,31;0,69); Especificidade(IC95%)=0,98(0,85;1,00); Valor Preditivo Positivo(IC95%)=0,93(0,81;1,00); Valor Preditivo Negativo=0,74(0,66;0,81)

Equação 2- considerou apenas as variáveis cujo p-valor do teste exato de Fisher foi menor que 5% em uma análise “univariada”, que foram: suspeita de corioamnionite clínica, idade gestacional, peso de nascimento, sexo, necessidade de surfactante, persistência do canal arterial, sepse tardia até 14º dia de vida, FiO2 e suporte respiratório no 14º dia de vida; n – número absoluto; DBP mod – displasia broncopulmonar moderada; DBP grave – displasia broncopulmonar grave; (IC95%) – intervalo de confiança 95%.

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 8 – Validação da Equação 3 para predição de risco para displasia broncopulmonar elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Equação 3	DBP mod / DBP grave		
Predição > 0,60 (n/%)	Negativo	Positivo	Total
Negativo	38(55,88%)	18(26,47%)	56(82,35%)
Positivo	2(2,94%)	10(14,71%)	12(17,65%)
Total	40(58,82%)	28(41,18%)	68(100%)

Sensibilidade(IC95%)=0,36(0,19;0,56); Especificidade(IC95%)=0,95(0,82;0,99); Valor Preditivo Positivo(IC95%)=0,83(0,63;1,00); Valor Preditivo Negativo=0,68(0,62;0,74)

Equação 3- utilizou o método de seleção computacional “stepwise”, analisando a probabilidade de entrada e de saída para cada variável selecionada automaticamente pelo programa: idade gestacional,

sexo, FiO₂ e suporte respiratório no 14º dia de vida; n – número absoluto; DBP mod – displasia broncopulmonar moderada; DBP grave – displasia broncopulmonar grave; (IC95%) – intervalo de confiança 95%.

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 9 – Validação da Equação 4 para predição de risco para displasia broncopulmonar elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Equação 4 Predição > 0,60 (n/%)	DBP mod / DBP grave		
	Negativo	Positivo	Total
Negativo	40(58,82%)	28(41,18%)	68(100%)
Positivo	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Total	40(58,82%)	28(41,18%)	68(100%)

Equação 4- inicialmente foi rodada uma “conditional inference tree”, considerando todas as variáveis das análises anteriores, e após isso considerou o modelo logístico apenas com as variáveis selecionadas: sexo, persistência do canal arterial, suporte respiratório no 14º dia de vida; DBP mod – displasia broncopulmonar moderada; DBP grave – displasia broncopulmonar grave; n – número absoluto; (IC95%) – intervalo de confiança 95%; ***** – equação foi incapaz de predizer o risco de displasia broncopulmonar nos pacientes analisados.

Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 10 – Validação do instrumento do National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) para predição de risco para displasia broncopulmonar com pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Instrumento do NICHD	DBP mod / DBP grave		
	Negativo	Positivo	Total
Predição > 0,60 (n/%)			
Negativo	37(54,41%)	19(27,94%)	56(82,35%)
Positivo	3(4,41%)	9(13,24%)	12(17,65%)
Total	40(58,82%)	28(41,18%)	68(100%)

Sensibilidade(IC95%)=0,32(0,17;0,52); Especificidade(IC95%)=0,93(0,79;0,98); Valor Preditivo Positivo(IC95%)=0,75(0,52;0,98); Valor Preditivo Negativo=0,66(0,60;0,72)

DBP mod – displasia broncopulmonar moderada; DBP grave – displasia broncopulmonar grave; n – número absoluto; (IC95%) – intervalo de confiança 95%.

Fonte: elaborado pela autora.

Por último, foi calculada ainda a concordância entre equações desenvolvidas neste estudo e a do NICHD, através do coeficiente de Kappa, cujos resultados estão na tabela 11.

Tabela 11 – Concordância entre as equações de predição de risco para displasia broncopulmonar (DBP) elaboradas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e a calculadora de predição do National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)

Equações de Predição para DBP	Concordância entre as equações elaboradas no HCFMRP-USP e o modelo do NICHD - coeficiente de Kappa (IC95%)
Equação 1	0,38(0,08;0,68)
Equação 2	0,49(0,23;0,75)
Equação 3	0,39(0,11;0,67)
Equação 4	*

Legendas: Equação 1- utilizou todas as variáveis coletadas; Equação 2- considerou apenas as variáveis cujo p-valor do teste exato de Fisher foi menor que 5% em uma análise “univariada”, que foram: suspeita de corioamnionite clínica, idade gestacional, peso de nascimento, sexo, necessidade de surfactante, persistência do canal arterial, sepse tardia até 14º dia de vida, FiO2 e suporte respiratório no 14º dia de vida; Equação 3- utilizou o método de seleção computacional “stepwise”, analisando a probabilidade de entrada e de saída para cada variável selecionada automaticamente pelo programa: idade gestacional, sexo, FiO2 e suporte respiratório no 14º dia de vida; Equação 4- inicialmente foi rodada uma “conditional inference tree”, considerando todas as variáveis das análises anteriores, e após isso considerou o modelo logístico apenas com as variáveis selecionadas: sexo, persistência do canal arterial, suporte respiratório no 14º dia de vida; IC – intervalo de confiança; *Equação foi incapaz de predizer o risco de DBP nos pacientes analisados.

Fonte: elaborado pela autora.

Enumeramos no Quadro 1 os principais modelos de predição de risco para DBP publicados nos últimos anos, e acrescentamos a Equação 2 que apresentou os melhores resultados de especificidade e valor preditivo positivo, como a proposta para nosso instrumento.

Quadro 1 – Comparação entre os resultados obtidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a elaboração de um instrumento para predição de risco para displasia broncopulmonar em 2022 com outras publicações nos últimos anos

Autores	Ano	Método/População	Desfecho	Preditores	Instrumento	Validação
Bhenring (Fiocruz/Brasil)	2007	Retrospectivo (1998-2001) /prospectivo (2001-2003) – 247 recém-nascidos menores de 34 semanas de IG e PN menor que 1500g	DBP 28DV, 7 dias de vida	IG menor que 30sem, PCA, VM mais de 2 dias, perda maior que 15% PN	Tabela com percentual para cada variável (figura 7)	61 RN entre 2003 e 2005): Sens= 93,5%
Laughon (NICH)	2011	Retrospectivo: Multicêntrico-Banco de Dados Neonatais 2000-2004 - 3636 recém-nascidos com PN entre 401g e 1250g	DBP e classificações/óbito – 1,3,7,14,21 e 28 dias de vida	IG, PN, raça e etnia, sexo, suporte respiratório e FiO2	“Web based” calculadora	30% da amostra (interna) e 2 coortes diferentes (externa)
Gursoy (Turquia)	2015	Retrospectivo – Prontuários entre 2006 e 2009 – 652 recém-nascidos de 32 semanas ou menos de IG e PN menor ou igual a 1500g	DBP sim ou não 3 dias de vida	PN, IG, sexo, PCA, SDR, hipotensão, HPIV (qualquer grau)	Score de pontos DBP: maior que 6 indica uso de corticóide (figura 8)	Validado com 172 RN no ano de 2012
Sharma (Detroit, Michigan)	2019	Retrospectivo (?) – Prontuários entre 2011 e 2017 – 317 recém-nascidos entre 23 e 27 semanas de IG	DBP moderada/grave-análise em qualquer período até 36 semanas e fatores de risco desses com sem DBP ou leve	Mais de 2 vezes uso de surfactante, FiO2 maior que 40% no 1ºDV, O2 por 5 ou mais dias até 14ºDV, VM entre 7 e 21º DV e 2 vezes uso de hemotransfusão	“Web based” calculadora (Excel)	Sem Validação (?) – usou CART analysis após os resultados da regressão logística Sens=89% e Espec= 76,6%
Zhang (China)	2021	Retrospectivo - Prontuários 2017 a 2020 – 435 recém-nascidos menores de 32 semanas de IG e PN menor que 1500g	DBP/Óbito no – 7 dias de vida	IG, duração da VM, NT-pro-BNP	Normograma (figura 3)	83% da amostra para o instrumento e 16,7% para validação

Quadro 1 – continuação...

Autores	Ano	Método/População	Desfecho	Preditores	Instrumento	Validação
Faleh (Suíça)	2021	Prospectivo – Banco de Dados (Rede Neonatal da Suíça) 2009-1010 – 1334 recém-nascidos entre 23 e 31 semanas de IG e/ou PN menor que 1501g	DBP 28DV e DBP 36sem Qualquer momento	28DV: IG, PN, uso de corticóide antenatal, necessidade de surfactante, INN, PCA, dias de VM 36sem: necessidade de surfactante, INN, PCA, dias de VM	“Web based” calculadora	2006 recém-nascidos entre 2014 e 2015. Sens= 92% DBP 28DV e 88% DBP36sem
Cavalcante-Meneghetti & Gonçalves-Ferri (Brasil)	2022	Retrospectivo (Banco da Rede Neonatal do HC-FMRP-USP) - 228 recém-nascidos entre 2016-2020, com 23 a 30 semanas de IG e PN entre 401 e 1250g	DBP moderada/grave no 14º dia de vida	Suspeita de corioamnionite clínica, IG, PN, sexo, necessidade de surfactante, sepse tardia, FiO2 e Suporte respiratório	A desenvolver	Validação em 30% da amostra: Espec=98% e VPP=93%

Abreviações: IG- idade gestacional; PN- peso de nascimento; HC-FMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo; DBP- displasia broncopulmonar; DBP 28DV- displasia broncopulmonar no 28º dia de vida; DBP 36sem- displasia broncopulmonar com 36 semanas de idade corrigida; DV- dia(s) de vida; PCA- persistência do canal arterial; VM- ventilação mecânica; FiO2- fração inspirada de oxigênio; SDR – síndrome do desconforto respiratório; HPIV- hemorragia periintraventricular; O2- uso de oxigênio; NT-pro-BNP- N-terminal-pro brain natriuretic peptide; INN- infecção neonatal; VM- ventilação mecânica convencional; VAF - ventilação de Alta Frequência; CART- classification and regression tree analysis; Sens – sensibilidade; Espec – especificidade; VPP – valor preditivo positivo.

Fonte: elaborado pela autora.

8 DISCUSSÃO

Antes da elaboração do instrumento de predição de risco para DBP, procuramos inicialmente identificar quais variáveis apresentaram maior correlação com a doença na população estudada.

A incidência da DBP em pacientes com idade gestacional entre 23 e 30 semanas, após os fatores de exclusão, no período analisado foi de 68,8%. Quando consideramos a necessidade de suporte respiratório com 36 semanas de IG (DBP moderada de grave), assim como é considerada na maioria das publicações, encontramos uma incidência de 42% nessa população, o que corresponde aos índices observados nos últimos anos (6,9), que têm se mantido em torno de 43% na população de prematuros com IG entre 22 e 28 semanas de IG, apesar dos avanços nos cuidados neonatais (8).

Em 2016, Shah *et al.*, uma comparação internacional (7) sobre desfechos em recém-nascidos prematuros nascidos com menos de 32 semanas de IG e menor que 1500g, considerando-se apenas DBP moderada e grave, demonstrou resultados menores na maioria dos lugares analisados, com o Reino Unido apresentando uma taxa de 32% de incidência de DBP e países como Israel, Espanha e Suíça chegando a menores taxas da doença, com valores $\leq 15\%$. Embora esses resultados sejam menores, a população estudada foi de prematuros que abrangeu uma IG maior que a nossa.

Kong *et al.* em 2016, analisando dados de 2013 a 2014 na China, encontrou 12,5% de incidência de DBP considerando o uso de O₂ com 28 dias de vida, porém, nesse estudo foi considerado pacientes com IG menor que 32 semanas, sendo excluídos os resultados daqueles que não sobreviveram até a alta hospitalar (79), o que explica a baixa incidência em relação à nossa, pois além de termos estudados pacientes com menores IG, nós contabilizamos nos resultados aqueles pacientes que tinham diagnóstico de DBP e que não sobreviveram até a alta.

Em relação ao Brasil, dados da Rede Brasileira de Pesquisa Neonatal em 2016 observaram uma incidência média de 19% de DBP em RN nascidos com menos de 1500g, quando considerando o uso de suporte respiratório com 36 semanas de IGC (80), porém essa população difere da nossa, pois abrange pacientes com maior peso de nascimento.

Em populações com IG mais semelhante à nossa, como o estudo americano de Laughon em 2011, encontramos resultados compatíveis com os nossos: 61,4% para DBP (todas as classificações) e 37,5% para DBP moderada e grave apenas, entre prematuros com menos de 30 semanas de idade gestacional, cadastrados na Rede Neonatal do Eunice Kennedy National

Institute of Child Health and Human Development (NICHD), nos Estados Unidos e Canadá (63).

Recentemente, uma análise global mostrou que a incidência de DBP variou de 10 a 89% em prematuros com menos de 28 semanas de IG no mundo, com aproximadamente metade dos estudos na América do Norte relatando taxas de incidência entre 35 e 48% da doença nesses prematuros, resultados também semelhantes aos nossos (81).

Entre os fatores antenatais estudados, apenas hipertensão arterial materna e o uso de corticóide antenatal apresentaram uma associação protetora com o desfecho DBP grave aos avaliarmos os riscos brutos, porém, as associações não se mantiveram após ao considerarmos o risco ajustado. Embora alguns artigos mostrem uma diminuição do risco de DBP com o uso do corticóide antenatal, essa relação ainda não está bem definida em países em desenvolvimento (82).

Em 2017, um estudo de revisão observou uma tendência ao aumento de DBP em recém-nascidos prematuros que usaram corticóide antenatal, porém, sem significância estatística, que o autor atribuiu provavelmente ao aumento da sobrevivência dos prematuros extremos (26). Já em 2020, uma revisão da Cochrane não encontrou relação do uso do corticóide antenatal com o desenvolvimento de DBP (82). Portanto, a relação do uso do corticóide antenatal com DBP ainda não está bem estabelecida.

A presença de hipertensão arterial materna de maneira isolada não parece aumentar o risco de DBP; em 2016, o estudo de Coorte EPIPAGE-2 concluiu que a presença de distúrbios hipertensivos maternos sem que houvesse restrição do crescimento fetal não aumentou a chance de impedimento do desenvolvimento pulmonar (22). Ainda em 2009, Bose *et al.* em uma coorte retrospectiva também observou essa relação da DHEG com DBP apenas quando havia RCIU associado (23).

Embora a nossa análise para adequação do peso para idade gestacional não tenha demonstrado aumento do risco de DBP nos neonatos PIG, nosso estudo classificou a adequação apenas pelas curvas do Intergrowth-21st, sem levar em consideração complicações placentárias e presença de RCIU, o que pode explicar essa falta de associação com DBP nos resultados, pois a amostra não separou os PIG constitucionais.

Nos últimos anos o tabagismo materno vem sendo relacionado a anormalidades no desenvolvimento pulmonar fetal (25,83), porém não encontramos associação dessa variável com DBP na nossa análise. Embora em 2020, uma metanálise com estudos de coorte

observacionais tenha observado aumento do risco de DBP moderada e grave em RN prematuros de mães tabagistas, os resultados foram considerados com baixa qualidade de evidência (24).

Estudos que associem tabagismo na gestação e comorbidades neonatais geralmente são realizados com base em entrevistas maternas, o que pode prejudicar os resultados, pois esse dado pode ser omitido em muitas gestantes, e em estudos como o nosso, onde os dados são extraídos de registros de bancos neonatais, essa variável pode estar subestimada.

Estudos experimentais sobre o processo inflamatório intra-útero e a relação com o desenvolvimento da DBP mostram resultados heterogêneos (1,84); em 1996, Watterberg *et al.* publicaram um artigo que associou corioamnionite com o aumento do risco para DBP e diminuição do risco para SDR, que levou à hipótese de que a corioamnionite acelerava a maturação pulmonar mas aumentava a vulnerabilidade do pulmão prematuro às injúrias pós-natais, porém, esse resultado nem sempre vem sendo observado em outros estudos (85).

Uma metanálise publicada em 2019 por Martinez-Villamor *et al.* observou o aumento do risco de DBP na presença de corioamnionite, porém esse efeito pareceu ser modulado pela idade gestacional e pelo risco de SDR (86); outro estudo publicado em 2009, observou que entre os RN com menores idades gestacionais (menor que 28 semanas de IG), a presença de corioamnionite não aumentou o risco de DBP (23). O nosso estudo, cuja amostra foi composta em sua maioria por prematuros extremos, também não demonstrou associação entre corioamnionite e DBP.

Analisando os fatores pós-natais, observamos associações com a necessidade de surfactante, PCA, sepse precoce, suporte respiratório e FiO₂ no 14º dia de vida.

Lapcharoensap *et al.*, em uma avaliação retrospectiva entre 2007 a 2011 observou um aumento do risco para o desfecho combinado morte ou DBP em pacientes do sexo masculino, com um OR (IC 95%) = 1,50 (1,39; 1,62) (6). A DBP também possui o risco aumentado no sexo masculino quando se utiliza o instrumento de predição desenvolvido pelo NICH em 2009(63); de maneira semelhante, em um sistema de score para predição de DBP desenvolvido por Gursøy, o sexo masculino também foi considerado significativo, porém com um intervalo de confiança próximo ao limite – RR (IC 95%) = 2,0 (1,1; 3,5) (73).

Embora na literatura o sexo masculino esteja associado ao aumento de risco para DBP (87), no nosso estudo, não encontramos diferenças significativas entre os sexos. Observamos uma tendência ao aumento do risco para DBP grave no sexo masculino, com RR bruto (IC 95%) = 1,61 (1,00; 2,59), que não se manteve após o ajuste.

Observamos associação da presença do canal arterial apenas com DBP moderada, com um RR aj(IC 95%) = 2,01(1,01; 3,99). A relação entre a persistência do canal arterial e o desenvolvimento de DBP ainda permanece incerta do ponto de vista científico, não sendo possível estabelecer uma relação causal direta entre essas variáveis (19).

Bhering *et al.* em um estudo retrospectivo em 2007 observou associação da PCA na primeira semana de vida com DBP, com um OR (IC 95%) = 3,94 (1,56-9,98) após regressão logística (7). Gursoy *et al.* utilizou dados de PCA para a elaboração de um score clínico de predição de DBP, porém, considerou dados apenas de canal arterial com repercussão hemodinâmica que preenchesse critérios pré-definidos em ecocardiograma e observou que os recém-nascidos que evoluíam com DBP apresentavam em sua maioria (54,7%) PCA com repercussão (73).

Estudos ao longo dos anos mostraram que mesmo após o tratamento rotineiro do canal arterial, não houve uma diminuição na incidência de DBP (9,88), portanto, a relação da PCA com a doença deve ser mais uma associação que uma causa direta, visto que na maioria das condições em que o canal arterial está patente, também existe um aumento de risco para a DBP, o que explica a falta de associação após o ajuste nos nossos resultados.

Inconsistências no diagnóstico de PCA com repercussão hemodinâmica podem atrapalhar o estabelecimento de sua relação direta com a DBP (88). No nosso estudo, não foi possível estabelecer um critério que diferenciasse a presença ou ausência de repercussão hemodinâmica, portanto, consideramos apenas a presença de canal arterial.

Infecções no período neonatal desencadeiam uma resposta inflamatória e contribuem para a injúria pulmonar, levando ao prejuízo na alveolização e desenvolvimento microvascular pulmonar (1). No nosso estudo, observamos aumento do risco bruto e ajustado para DBP grave em recém-nascidos com sepse precoce; já ao avaliar a sepse tardia houve apenas associação no risco bruto para DBP grave, mas não no risco ajustado.

Os critérios para definição de sepse podem variar nos diversos serviços, com estudos mostrando dificuldade na sua definição, o que pode tornar os dados heterogêneos e os resultados variáveis (7). Utilizamos como definição de sepse, o uso de antibiótico por 5 dias ou mais para as nossas análises, que é determinado através de critérios clínicos e laboratoriais, não levando em consideração a positividade ou não das culturas, uma vez que em nosso serviço a positividade da cultura é aproximadamente 40% (80).

Em uma publicação recente, Jiang *et al.* em 2020 observou aumento do risco de DBP em pacientes com sepse tardia, não encontrando diferenças entre os casos com culturas positivas

ou negativas em relação a esse desfecho (observou apenas uma maior mortalidade naqueles com culturas positivas) (89).

Um estudo em 2016 observou que o uso prolongado de antibióticos tanto nos primeiros 7 dias de vida como durante todo o período de hospitalização foram associados ao aumento do risco de morbidades, entre elas de DBP; o autor interroga se tal aumento do risco se deve pela exposição aos antibióticos, que por si só podem ser nocivos devido à alteração na microbiota ou se os pacientes que evoluem com morbidades têm maior resposta inflamatória sistêmica e então, mesmo com culturas negativas, recebem mais antibióticos (90).

Pacientes com sepse tendem a apresentar maior gravidade clínica, apresentando de fato maior quadro inflamatório, além de muitas vezes precisarem de ventilação mecânica, o que por si só já aumenta o risco da DBP (7). Em um artigo publicado em 2020 foi observado que apenas a necessidade de ventilação mecânica e sua maior duração em recém-nascidos com sepse tardia foram fatores de risco independentes para DBP (91).

Em relação a enterocolite, sabemos que além do quadro inflamatório, a subnutrição causada por esta condição teoricamente pode contribuir para aumentar o risco de DBP (36), porém, não avaliamos essa associação.

O uso de surfactante, com consequente necessidade de ventilação mecânica e de oxigênio suplementar são fatores já bem estabelecidos no de risco para DBP (1,2,87). Analisando nossos dados, a necessidade de surfactante mostrou após o ajuste relação apenas relação com DBP moderada.

A necessidade de oxigênio e o uso de pressões inspiratórias no 14º dia de vida foram os eventos que mais mostraram associação com a DBP. A FiO₂ é comumente utilizada como marcador de gravidade do desconforto respiratório(92), e o valor de 30% parece ser o um bom indicador, uma vez que está associado com a falha da ventilação não invasiva (27,93). Optamos então por considerar a FiO₂ maior que 30% como variável de estudo, onde após a análise, encontramos associação com DBP grave, com um RRaj (IC95%) = 3,2 (1,63; 6,26); observamos também que pacientes com FiO₂ maior que 30% tinham menos chance de evoluir com DBP leve, com o RRaj (IC95%) = 0,43 (0,21; 0,89), e provavelmente desenvolveram as formas mais graves da doença.

A maioria dos estudos que buscam instrumentos para predizer risco de DBP incluem dados de uso de pressão inspiratória positiva nas suas variáveis como fator significativo (63,69–72,74–76); no nosso estudo, observamos que a maioria dos pacientes que evoluíram com DBP

moderada e grave encontrava-se em ventilação mecânica convencional ou ventilação mecânica de alta frequência no 14º dia de vida.

A relação entre o desenvolvimento de DBP e o uso de ventilação mecânica invasiva já está bem estabelecida na literatura (1,87). O uso da pressão positiva nas vias aéreas provoca uma cascata de reações inflamatórias, com formação de citocinas, que quando presentes no pulmão do recém-nascido prematuro, ainda em fases precoces do desenvolvimento, levam ao prejuízo da alveolização e vascularização (14).

Em 1996, Ryan observou que o uso de ventilação mecânica no 4º dia de vida foi um fator considerado preditor para DBP (72); em um estudo para identificação de fatores risco de DBP, Bhering em 2007 concluiu que o uso da ventilação mecânica por mais de 2 dias na primeira semana de vida foi a variável mais significativa como preditora da doença, sendo que sua simples ausência diminuía o risco de 93,7% para 61,6% para o desenvolvimento de DBP quando todas as outras variáveis também consideradas significativas estavam presentes (71).

Em 2015, Gursoy ao desenvolver um score para prever risco de DBP, optou por não incluir parâmetros de ventilação mecânica entre variáveis, justificando que ainda hoje podemos encontrar uma grande variabilidade entre os diversos serviços de neonatologia quanto à saturação de oxigênio alvo, influenciando, portanto, nos resultados encontrados e na viabilidade do instrumento de predição em outros locais (73).

Na UTI-neonatal do HCFMRP-USP, seguimos as recomendações de saturação alvo recomendadas na maioria das unidades neonatais do mundo, entre 91-95% (94), portanto, consideramos o uso da ventilação mecânica como uma variável de grande importância e utilidade no desenvolvimento de um instrumento preditor para DBP.

Sharma em 2019 comparou pacientes que evoluíram com nenhuma ou DBP leve com aqueles que desenvolviam a forma moderada ou grave da doença, observando que o último grupo foi submetido a um maior tempo cumulativo de ventilação mecânica invasiva (inclusive ventilação de alta frequência), quando comparados com o primeiro grupo, onde o tempo cumulativo de ventilação não invasiva era maior, demonstrando portanto, o papel protetor da ventilação não invasiva no desenvolvimento das formas mais graves da doença (74).

Em nosso estudo, a ventilação não invasiva no 14º dia de vida esteve associada a DBP leve e moderada, com $RR_{aj}(IC95\%)=2,53$ (1,13;5,71) e $RR_{aj}(IC95\%)=8,19$ (1,82;36,81) respectivamente, sem associação com a forma grave, com $RR_{aj}(IC95\%)=7,80$ (0,96;63,14). Essa associação ocorre porque mesmo os suportes não invasivos levam a mediadores inflamatórios, portanto, o fato de o paciente necessitar de algum suporte respiratório, mesmo

que seja não invasivo, está relacionado com injúria pulmonar, associando-se com a DBP leve. Não encontramos relação com os DBP grave porque essa doença está fortemente associada com a existência de ventilação mecânica invasiva e a ventilação não invasiva é protetora.

Optamos por fazer a análise dos fatores de risco para a elaboração do instrumento de predição no 14º dia de vida, pois, como descrito anteriormente, esse período pode ser considerado seguro para o início do tratamento com corticoide (15,50,51).

Sabe-se que prematuros podem apresentar variações na sua evolução em relação a necessidade de oxigênio nas primeiras duas semanas de vida, com alguns padrões observados nesse período, sendo que no primeiro ocorre inicialmente uma doença pulmonar mínima, com necessidades de FiO₂ menor ou igual 23% entre os 3º e 7º dia de vida, que persistem baixas e com melhora progressiva, mantendo necessidades de FiO₂ menor ou igual 25% no 14º dia de vida (“low FiO₂”); no segundo padrão, ocorre uma deterioração pulmonar precoce com necessidades maior ou igual 23% de FiO₂ entre 3 e 7 dias de vida, persistindo até o 14º dia de vida, com uso de FiO₂ maior ou igual 25% (“EPPD – early persistent pulmonary deterioration”); no terceiro padrão, após uma melhora inicial na primeira semana de vida, com FiO₂ menor ou igual 23% entre 3 e 7 dias de vida, segue-se uma deterioração pulmonar, chegando a necessidades de FiO₂ maior ou igual 25% com 14 dias de vida (“PD- pulmonary deterioration”), com esse último perfil relacionados a baixas idades gestacionais, menores pesos de nascimento e uso de ventilação invasiva no 7º dia de vida (1,95), entretanto, esses componentes relacionados a fatores genéticos não podem ser avaliados, principalmente em uma população miscigenada como o Brasil (96,97).

Em 2009, um estudo observou que a incidência de DBP foi de 17% nos pacientes que mantiveram um padrão de baixa FiO₂ persistente (“low FiO₂”), 51% nos que evoluíram com deterioração pulmonar tardia após a primeira semana de vida (“PD”) e 67% nos que apresentavam um padrão precoce e persistente de deterioração pulmonar (“EPPD”); foi observado também que o padrão de deterioração pulmonar aconteceu em aproximadamente 40% dos prematuros extremos, sendo que metade deles evoluíram para DBP (95).

Uma outra publicação em 2017 também observou números semelhantes, onde os prematuros que apresentavam deterioração pulmonar tardia apresentaram 44% de risco para o desenvolvimento de DBP; tal estudo identificou ainda um quarto padrão de evolução, onde os pacientes tinham necessidades de FiO₂ maior ou igual 23% entre 3 e 7 dias de vida, seguida por uma melhora no 14º dia de vida, com necessidade de FiO₂ menor ou igual 25% (“PI”-

pulmonary improvement), sendo que nesse último grupo, o risco de desenvolvimento de DBP foi de 28% (98).

Portanto, a identificação do risco de DBP no 14º dia de vida do recém-nascido parece ser o momento ideal para intervenções que possam ajudar a minimizar os danos, sendo esse período ideal também para indicação do corticóide pós-natal, uma vez que o uso rotineiro deste tem sido entre 7 e 14 dias de vida nos prematuros que permanecem com dificuldade de desmame da ventilação mecânica, sempre pesando os riscos e benefícios dessa medicação (1,51,50).

Após a conclusão da análise dos fatores de risco, inicialmente elaboramos alguns modelos de predição de DBP utilizando as variáveis já estudadas. As equações construídas neste estudo mostraram baixas sensibilidades, porém boas especificidades e bons valores preditivos positivos.

O modelo atualmente utilizado para guiar a indicação de corticóide nos prematuros da UTI-neonatal do HCFMRP-USP é o do NICHD, publicado por Laughon (63), em 2011. Esse modelo foi escolhido devido ao bom valor preditivo mostrado na publicação original, que é fundamental na eleição dos melhores candidatos ao uso do corticóide pós-natal. Por esse motivo, optamos por analisar nossa amostra de validação também com esse instrumento e comparar com os nossos resultados, onde percebemos que ele também apresentou baixa sensibilidade, embora com uma boa especificidade e um bom valor preditivo positivo.

Comparando ainda as nossas equações com o instrumento do NICHD, percebemos que houve uma baixa concordância, como demonstraram os Coeficientes de Kappa inferiores a 0,50.

O instrumento do NICHD foi baseado numa população cujas características e cuidados neonatais podem diferir dos nossos, e o próprio autor recomenda uso com cautela em outras regiões (63). O fato de ser necessário classificar a nossa amostra como “hispanico” pode limitar a veracidade dos resultados, pois para uma população como a brasileira, com grande miscigenação (96,97), na maioria das vezes torna-se difícil delimitar a raça e etnia em “branco”, “negro” e “hispanico”.

Outro ponto importante que observamos no instrumento do NICHD foi a impossibilidade de se calcular o risco em recém-nascidos com peso de nascimento menor que 501g e nos pequenos para a idade gestacional, mostrando que esse instrumento foi construído para avaliar apenas pacientes nascidos com mais de 23 semanas e adequados para a idade gestacional, provavelmente pelo fato de haver uma baixa incidência de recém considerados

PIG, naquela população(99,100), podendo o nosso instrumento ser considerado portanto superior.

Optamos por manter faixa de peso entre 401 e 1250g no nosso instrumento, pois observamos que na nossa amostra, mesmo recém-nascidos nascidos com 23 semanas de idade gestacional, apresentaram menos que 501g, o que pode ser explicado pela considerável quantidade de recém-nascidos PIG na população brasileira (101).

Outros modelos de predição de risco para DBP têm sido publicados nos últimos anos (tabela 12), representando uma população cuja assistência ventilatória reflete os manejos mais atuais com os prematuros, como o uso mais rotineiro de ventilações não-invasivas.

Em 2007, Bhering publicou no Brasil um modelo de predição de risco para DBP através de uma análise retrospectiva e prospectiva, identificando as variáveis $IG < 30$ sem, PCA, uso de ventilação mecânica por mais de 2 dias e perda ponderal $> 15\%$ do peso de nascimento como significantes para prever o risco de DBP, elaborando uma tabela que contabiliza os riscos em percentual de acordo com a presença de cada variável (figura 6)(71); porém, essa análise é feita apenas ao final da primeira semana de vida e com cálculo do risco apenas para a doença no 28º dia de vida, deixando de analisar a severidade da doença, não auxiliando na tomada de decisões críticas como o uso do corticóide pós-natal.

Figura 6 – Possíveis combinações das quatro variáveis significativas com o correspondente valor da probabilidade do desenvolvimento da DBP

	PCA	Perda > 15% do PN	VMI > 2 dias	IG ≤ 30	DBP (%)
1	Sim	Sim	Sim	Sim	93,7
2	Sim	Não	Sim	Sim	80,5
3	Não	Sim	Sim	Sim	76,5
4	Sim	Sim	Sim	Não	72,8
5	Sim	Sim	Não	Sim	61,6
6	Não	Não	Sim	Sim	54,4
7	Sim	Não	Sim	Não	49,5
8	Não	Sim	Sim	Não	43,7
9	Sim	Não	Não	Sim	37,0
10	Não	Sim	Não	Sim	31,7
11	Sim	Sim	Não	Não	27,6
12	Não	Não	Sim	Não	22,1
13	Não	Não	Não	Sim	14,5
14	Sim	Não	Não	Não	12,2
15	Não	Sim	Não	Não	9,9
16	Não	Não	Não	Não	3,9

DBP = displasia broncopulmonar; IG = idade gestacional; PCA = persistência do canal arterial; PN = peso de nascimento; VMI = ventilação mecânica intermitente.
 Vide texto (metodologia) para definição utilizada das variáveis significativas. Notar que a simples exclusão da variável VMI > 2 dias reduz as chances de desenvolvimento de DBP em aproximadamente 32% (93,7 para 61,6%).
 Fórmula de probabilidade: (%) = $(e^{logit}) / (1 + (e^{logit}))$.

Fonte: Bhering (2007).

Gursoy em 2015, na Turquia, elaborou um instrumento que avalia o risco para DBP através de um sistema de score, utilizando variáveis significantes nas primeiras 72hs de vida (figura 7), onde cada pontuação indica o risco para a doença, não definindo a severidade, mas sugerindo o uso do corticóide pós-natal quando o score for maior que 6, por corresponder a mais de 65% de chance de evolução para DBP (73). O uso de variáveis presentes apenas nos primeiros 3 dias de vida exclui outros fatores durante a internação que podem influenciar no desenvolvimento da doença, e a dificuldade em estabelecer a severidade da DBP também é um fator limitante.

Figura 7 – Tabela com Score de pontos para predição de DBP

Score	0	1	2	3
Birth weight (g)	≥ 1,200		< 1,200	< 1,000
Gestational age (wk)	> 27		≤ 27	
Gender	Female	Male		
HsPDA	Absent			Present
RDS	Absent	Present		
Hypotension	Absent		Present	
IVH/GMH	Absent	Present		

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; HsPDA, hemodynamically significant patent ductus arteriosus; IVH/GMH, intraventricular/germinal matrix hemorrhage; RDS, respiratory distress syndrome.

Fonte: Gursoy (2015).

Sharma em 2019 (74) nos Estados Unidos e El Faleh em 2021 (76) na Suíça, elaboraram instrumentos “web-based” para cálculo de risco, prático e fácil, com predição capaz de identificar os fenótipos de deterioração pulmonar mais tardios, e com capacidade de prever risco de severidade da doença, porém, ambos refletem uma população ainda assim diferente da nossa.

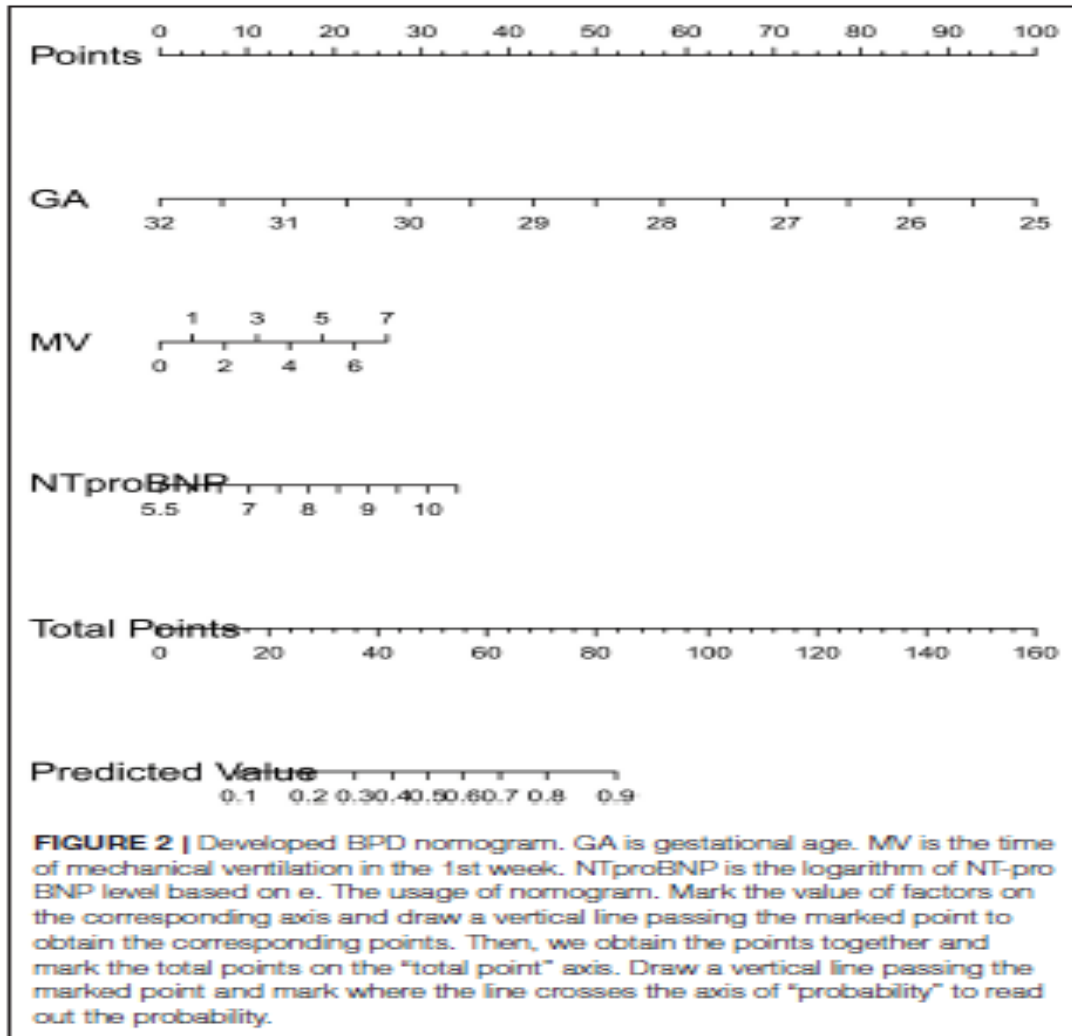
O modelo elaborado por Sharma (74) foi feito com dados da população de uma unidade neonatal com critérios bem definidos e uniformes em relação ao uso de ventilação não-invasiva (CPAP/NIPPV) já na sala de parto, podendo não refletir a realidade da maioria das unidades neonatais, além de ter utilizado recém-nascidos de uma única região, representando etnicamente apenas a população local.

O modelo de Faleh (76) foi feito baseado no Banco de Dados Neonatal Suíço, representando também apenas essa região, onde além das diferenças étnicas em relação a outros locais, possui uma incidência de DBP muito baixa comparada às taxas descritas internacionalmente (7).

Zhang em 2021 publicou na China um modelo simples, com a utilização de um normograma de fácil utilização na prática clínica (figura 8), porém o cálculo do risco é feito apenas no 7º dia de vida, deixando de observar a evolução respiratória após a primeira semana, além de utilizar o nível sérico de NT-pro-BNP (N-terminal-pro brain natriuretic peptide) como

variável, marcador que não está disponível facilmente em muitos serviços, e inviabiliza o amplo uso desse instrumento (75).

Figura 8 – Normograma para predição de risco de DBP



Fonte: Zhang (2021).

Predizer risco para uma doença como a DBP ainda é um desafio. A validação externa de um instrumento é a forma mais adequada de se utilizar com segurança os seus resultados na prática clínica (102), e quando possível, a elaboração de uma equação própria de cada serviço parece ser ainda o ideal (77).

Procuramos no nosso estudo elaborar um modelo de predição de risco que visa a identificação dos preditores no 14º dia de vida, utilizando como base, recém-nascidos com

características próprias da nossa população e cujo manejo inclua as melhorias observadas nos cuidados neonatais nos últimos anos.

A intenção foi construir um instrumento prático, que possa ser usado facilmente à beira do leito, e que possibilite posteriormente a análise da melhor população para indicar o uso do corticóide pós-natal, por isso, uma boa especificidade e bom valor preditivo positivo são fundamentais para guiar essa escolha de pacientes.

Entre os instrumentos desenvolvidos nesse estudo, observamos que a Equação 2 apresentou a melhor especificidade e o melhor valor preditivo positivo; tal equação, considerou apenas as variáveis que apresentaram $p < 0,05$ em uma análise “univariada”, as quais foram: suspeita de corioamnionite clínica, idade gestacional, peso de nascimento, sexo, necessidade de surfactante, sepse tardia até o 14º dia de vida e FiO₂ e suporte respiratório no 14º dia de vida (tabela 7).

Com esses valores de especificidade e valor preditivo positivo, acreditamos que esta equação seria a ideal para ser utilizada na construção de um instrumento de predição de risco para DBP na unidade neonatal do HCFMRP-USP.

O fato de os dados terem sido coletados de maneira retrospectiva, com base em coleta de dados já registrados é um fator limitante do estudo, porém, o Banco de Dados Neonatais do HCFMRP-USP é preenchido obedecendo a critérios bem estabelecidos pela equipe e a coleta é realizada prospectivamente, faz parte da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, que é uma colaboração voluntária, sem fins lucrativos, de neonatologistas de universidades brasileiras que estudam e pesquisam a morbidade e a mortalidade de recém-nascidos, em conjunto com as práticas clínicas aplicadas no seu cuidado, sendo também dados checados por uma equipe que avalia a qualidade de preenchimento dos mesmos (78).

Outra limitação pode ser atribuída à utilização de um único Centro de Neonatologia para a pesquisa, porém, esse fator pode ser encarado como uma força do trabalho, visto que nos é fornecido uma população homogênea e com condutas uniformes.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Concluindo a elaboração da Calculadora de risco para DBP do HCFMRP-USP, estamos desenvolvendo um projeto para que o instrumento seja aplicado na prática, determinando uso de corticóide antenatal, comparativamente às indicações e os resultados com a calculadora atualmente utilizada (NICHD).

Sendo assim, a utilização para guiar o tratamento com a dexametasona pode ser aperfeiçoado nas nossas unidades neonatais com a utilização do instrumento, refinando o manejo dos aspectos pulmonares dos prematuros nascidos no HCFMRP-USP.

10 CONCLUSÃO

Identificamos que DBP foi significativamente maior nos prematuros menores que 28 semanas de idade gestacional, sendo que a forma moderada foi mais associada à ventilação mecânica não invasiva e invasiva e a forma grave à FiO₂ maior que 30% e ventilação mecânica invasiva no 14º dia de vida, com a presença de necessidade de surfactante e PCA aumentando o risco para DBP moderada e sepse precoce para DBP grave.

Embora a predição de risco para DBP ainda seja um desafio, nossa equação mostrou boa especificidade e valor preditivo positivo mais alto que o do instrumento utilizado atualmente no serviço, com a vantagem de ser capaz de incluir a população local, sem especificar a raça e abrangendo a população atendida pelo serviço, sendo mais adequado para a nossa realidade.

Instrumentos elaborados em áreas demográficas e com cuidados diferentes dos atendidos pelos distintos serviços de neonatologia devem ser utilizados com cautela na tomada de decisões clínicas importantes como o uso do corticóide pós-natal.

A utilização do instrumento desenvolvido nesse estudo pode ser de grande valia na condução dos pacientes no HCFMRP-USP para a escolha dos melhores candidatos ao uso do corticóide, oferecendo uma visão mais adequada as unidades neonatais brasileiras do manejo da displasia broncopulmonar.

REFERÊNCIAS

1. THÉBAUD, B. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia. **Nat Rev Dis Prim.**, v. 5, n. 1, p. 1-23, 2019.
2. NORTHWAY, H. W.; ROSAN, R. C.; PORTER, D, Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease - bronchopulmonary dysplasia. **The New England Journal of Medicine**, v. 276, n. 1967, p. 357-368, 1967.
3. BANCALARI, E. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. **The Journal of Pediatrics**, v. 95, n. 5, part 2, p. 819-823, 1979.
4. GOUGH, A. *et al.* General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. **Chest**, v. 141, n. 6, p. 1554-1567, 2012.
5. KATZ-SALAMON, M. *et al.* Early motor and mental development in very preterm infants with chronic lung disease. **Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition**, v. 83, p. F1-6, 2000.
6. LAPCHAROENSAP, W. *et al.* Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. **JAMA Pediatrics**, v. 169, n. 2, p. e143676, 2015.
7. SHAH, P. S. *et al.* Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: an international comparison. **Journal of Pediatrics**, v. 177, p. 144-152, 2016.
8. STOLL, B. J. *et al.* Trends in Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. **JAMA Pediatrics**, v. 314, n. 10, p. 1039-1051, 2016.
9. ABMAN, S. H.; BANCALARI, E.; JOBE, A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 4, p. 421-424, 2017.
10. BAKER, C. D.; ABMAN, S. H. Impaired pulmonary vascular development in bronchopulmonary dysplasia. **Neonatology**, v. 107, p. 344-51, 2015.
11. PHILIP, A. G. S. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. **Neonatology**, v. 102, n. 1, p. 1-8, 2012.
12. JOBE, A. H. The new bronchopulmonary dysplasia. **NIH Public Access**, v. 23, n. 2, p. 167-172, 2012.
13. JOBE, A. H.; BANCALARI, E. NICHD / NHLBI / ORD Workshop Summary. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, p. 1723-1729, 2001.
14. BANCALARI, E.; CLAURE, N.; SOSENKO, I. R. S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. **Seminars in Neonatology**, v. 8, n. 1, p. 63-71, 2003.
15. GLASER, K.; SPEER, C. P. Pre and postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *In*: BHANDARI, V. (Ed.). **Bronchopulmonary dysplasia**. Philadelphia: [s.n.], 2016. p. 55-77.
16. REYBURN, B. *et al.* Mechanisms of injury to the preterm lung and airway: Implications for long-term pulmonary outcome. **Neonatology**, v. 101, p. 345-52, 2012.
17. NELIN, L. D.; BHANDARI, V. How to decrease bronchopulmonary dysplasia in your neonatal intensive care unit today and “tomorrow”. **F1000Research**, v. 6, p. 539, 2017.
18. YU, K.-H. *et al.* The genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 28, p. 318-23, 2016.
19. THEKKEVEEDU, R. K.; GUAMAN, M. C.; SHIVANNA, B. Bronchopulmonary

- dysplasia review pathophysiology. **Respiratory Medicine**, v. 132, n. 3, p. 170-177, 2017.
20. VISCARDI, R. M.; KALLAPUR, S. G. Role of ureaplasma respiratory tract colonization in BPD pathogenesis: current concepts and update. **Clin Perinatol**, v. 42, n. 4, p. 719-38, dez. 2015.
 21. LOWE, J. *et al.* Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 7, p. 697-702, 2014.
 22. TORCHIN, H. *et al.* Placental complications and bronchopulmonary dysplasia: EPIPAGE-2 cohort study. **Pediatrics**, v. 137, n. 3, p. 1-10, 2016.
 23. BOSE, C. *et al.* Fetal growth restriction and risk of chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. **Pediatrics**, v. 124, n. 3, p. e450-e458, 2009.
 24. GONZÁLEZ-LUIS, G. E. *et al.* Tobacco smoking during pregnancy is associated with increased risk of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, p. 1-10, abr. 2020.
 25. WAGIJO, M. A. *et al.* Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 22, p. 3-10, 2017.
 26. DESHMUKH, M.; PATOLE, S. Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, v. 103, n. 2, p. F173-F176, 2018.
 27. SWEET, D. G. *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. **Neonatology**, v. 115, n. 4, p. 432-450, 2019.
 28. ABDEL-LATIF, M. E. *et al.* Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 5, 2021.
 29. WU, X. *et al.* Efficacy and safety of surfactant administration via thin catheter in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric Pulmonology**, v. 56, n. 9, p. 3013-3025, 2021.
 30. OWEN, L. S. *et al.* Noninvasive ventilation for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. In: BANDHARI, V. (Ed.). **Bronchopulmonary dysplasia**. Philadelphia: [s.n.], 2016. p. 199-222.
 31. SCHMÖLZER, G. M. *et al.* Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. **BMJ (Online)**, v. 347, n. 15980, p. 1-8, 2013.
 32. PENG, W. *et al.* Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, v. 99, n. 2, p. 158-165, 2014.
 33. KLINGENBERG, C. *et al.* Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2017.
 34. COOLS, F. *et al.* Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2015.
 35. MARTIN, R. J.; FANAROFF, A. A. The preterm lung and airway: past, present, and future. **Pediatrics and Neonatology**, v. 54, p. 228-34, 2013.
 36. ROCHA, G.; GUIMARÃES, H.; SILVA, L. P. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: a literature review and clinical approach. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 6245, p. 1-20, 2021.

37. HUANG, J. *et al.* Human milk as a protective factor for bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, v. 104, n. 2, p. F128-F136, 2019.
38. JENSEN, E. A.; FOGLIA, E. E.; SCHMIDT, B. Evidence-based pharmacologic therapies for prevention of bronchopulmonary dysplasia - clinics in perinatology. **Clinics in Perinatology**, v. 42, n. 4, p. 755-779, 2015.
39. TYSON, J. E. *et al.* Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, p. 1962-1968, 1999.
40. MANK, E. *et al.* Enteral bioactive factor supplementation in preterm infants: a systematic review. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 1-26, 2020.
41. SCHMIDT, B. *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 20, p. 2112-2021, 2006.
42. PARK, H. W. *et al.* Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 30, n. 12, p. 1828-1835, 2015.
43. SCHMIDT, B. *et al.* Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 19, p. 1893-1902, 2007 .
44. SCHMIDT, B. *et al.* Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. **JAMA**, v. 307, n. 3, p. 275-282, 2012.
45. SCHMIDT, B. *et al.* Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 6, p. 564-572, 2017.
46. PARK, W. S. Stem cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *In*: BHANDARI, V. (Ed.). **Bronchopulmonary dysplasia**. Philadelphia: [s.n.], 2016. p. 299-324.
47. LANGE, M.; JONAT, S.; NIKISCHIN, W. Detection and correction of endotracheal-tube position in premature neonates. **Pediatric Pulmonology**, v. 34, n. 6, p. 455-461, 2002.
48. COLLINS, A. Stem-cell therapy for bronchopulmonary dysplasia. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 32, n. 2, p. 210-215, 2020.
49. FILIPPONE, M. *et al.* Update on postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. **American Journal of Perinatology**, v. 36, n. suppl S2, p. S58-S62, 2019.
50. DOYLE, L. W. *et al.* Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 10, 2021.
51. HALLIDAY, H. L. Update on postnatal steroids. **Neonatology**, v. 111, p. 415-22, 2017.
52. DOYLE, L. W. *et al.* Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 11, 2021.
53. BAUD, O. *et al.* Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10030, p. 1827-1836, 2016.
54. BASSLER, D. *et al.* Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 2, p. 148-157, 2018.
55. BASSLER, D. *et al.* Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 16, p. 1497-1506, 2015.
56. ONLAND, W. *et al.* Effect of hydrocortisone therapy initiated 7 to 14 days after birth

- on mortality or bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 321, p. 354-63, 2019.
57. ONLAND, W.; OFFRINGA, M.; VAN KAAM, A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2017.
 58. ZHONG, Y. Y. *et al.* Early intratracheal administration of corticosteroid and pulmonary surfactant for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. **Current Medical Science**, v. 39, n. 3, p. 493-499, 2019.
 59. DOYLE, L. W. *et al.* Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: A multicenter, international, randomized, controlled trial. **Pediatrics**, v. 117, n. 1, p. 75-83, 2006.
 60. DOYLE, L. W. *et al.* Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants effect modification by risk for chronic lung disease. **Pediatrics**, v. 115, n. 3, p. 655-661, 2005.
 61. DOYLE, L. W. *et al.* An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. **Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 6, p. 1258-1260, 2014.
 62. DEMAURO, S. B.; DYSART, K.; KIRPALANI, H. Stopping the swinging pendulum of postnatal corticosteroid use. **Journal of Pediatrics**, v. 164, n. 1, p. 9-11, 2014.
 63. LAUGHON, M. M. *et al.* Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 12, p. 1715-1722, 2011.
 64. CUNA, A. *et al.* Usefulness of an online risk estimator for bronchopulmonary dysplasia in predicting corticosteroid treatment in infants born preterm. **The Journal of Pediatrics**, v. 197, p. 23-28, 2018.
 65. HANSEN, T. P. *et al.* Using quality improvement to implement consensus guidelines for postnatal steroid treatment of preterm infants with developing bronchopulmonary dysplasia. **Journal of Perinatology**, v. 41, n. 4, p. 891-897, 2021.
 66. WILSON-COSTELLO, D. *et al.* Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months' adjusted age: effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 123, n. 3, p. e430-e437, 2009.
 67. HARMON, H. M. *et al.* Timing of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia: association with pulmonary and neurodevelopmental outcomes. **Journal of Perinatology**, v. 40, n. 4, p. 616-627, 2020.
 68. CUNA, A. *et al.* Timing of postnatal corticosteroid treatment for bronchopulmonary dysplasia and its effect on outcomes. **Pediatric Pulmonology**, v. 54, n. 2, p. 165-170, 2019.
 69. ROMAGNOLI, C. *et al.* A scoring system to predict the evolution of respiratory distress syndrome into chronic lung disease in preterm infants. **Intensive Care Medicine**, v. 24, n. 5, p. 476-480, 1998.
 70. KIM, Y.; KIM, E.; KIM, K. Scoring method for early prediction of neonatal chronic lung disease using modified respiratory parameters. **Journal of Korean Medical Science**, v. 20, p. 397-401, 2005.
 71. BHERING, C. A. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. 163-170, 2007.
 72. RYAN, S. W.; NYCYK, J.; SHAW, B. N. J. Prediction of chronic neonatal lung disease on day 4 of life. **European Journal of Pediatrics**, v. 155, p. 668-671, 1996.
 73. GURSOY, T. *et al.* A clinical scoring system to predict the development of

- bronchopulmonary dysplasia. **American Journal of Perinatology**, v. 32, n. 7, p. 659-666, 2015.
74. SHARMA, A. *et al.* Early prediction of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. **Pediatrics and Neonatology**, v. 61, n. 3, p. 290-299, 2020.
 75. ZHANG, J. *et al.* Development and validation of a nomogram for predicting bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 1-9, mar. 2021.
 76. EL FALEH, I. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: a predictive scoring system for very low birth weight infants: a diagnostic accuracy study with prospective data collection. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, n. 8, p. 2453-2461, 2021.
 77. DOYLE, L. W.; CHEONG, J. L. Y. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia – Who might benefit? **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 22, n. 5, p. 290-295, 2017.
 78. REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS. **Missão**. Disponível em: <<https://redeneonatal.com.br/missao/>>. Acesso em: 29 nov. 2022.
 79. KONG, X. Y. *et al.* Neonatal mortality and morbidity among infants between 24 to 31 complete weeks: a multicenter survey in China from 2013 to 2014. **BMC Pediatrics**, v. 16, n. 174, p. 1-8, 2016.
 80. GUINSBURG, R. *et al.* Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 6, p. 1005-1009, 2016.
 81. SIFFEL, C. *et al.* Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 34, n. 11, p. 1721-1731, 2021.
 82. MCGOLDRICK, E. *et al.* Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk preterm birth. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2020.
 83. GIBBS, K.; COLLACO, J. M.; MCGRATH-MORROW, S. A. Impact of tobacco smoke and nicotine exposure on lung development. **Chest**, v. 149, n. 2, p. 552-561, 2016.
 84. KALLAPUR, S. G. *et al.* Fetal immune response to chorioamnionitis. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 32, n. 1, p. 56-67, 2014.
 85. WATTERBERG, K. L. *et al.* Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. **Pediatrics**, v. 97, n. 2, p. 210-215, 1996.
 86. VILLAMOR-MARTINEZ, E. *et al.* Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 11, p. 1-21, 2019.
 87. HIGGINS, R. D. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. **Journal of Pediatrics**, v. 197, p. 300-308, 2018.
 88. WILLIS, K. A.; WEEMS, M. F. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. **Congenital Heart Disease**, v. 14, n. 1, p. 27-32, 2019.
 89. JIANG, S. *et al.* Neonatal outcomes following culture-negative late-onset sepsis among preterm infants. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 3, p. 232-238, 2020.
 90. TING, J. Y. *et al.* Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. **JAMA Pediatrics**, v. 170, n. 12, p. 1181-1187, 2016.
 91. EBRAHIMI, M. E. *et al.* The association between clinical and biochemical

- characteristics of late-onset sepsis and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, n. 7, p. 2147-2154, 2021.
92. DE LUCA, D. *et al.* Personalized medicine for the management of RDS in preterm neonates. **Neonatology**, v. 118, n. 2, p. 127-138, 2021.
 93. KRUCZEK, P. *et al.* FiO₂ before surfactant, but not time to surfactant, affects outcomes in infants with respiratory distress syndrome. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 1-7, out. 2021.
 94. ASKIE, L. M. *et al.* Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration. **JAMA**, v. 319, n. 21, p. 2190-2201, 2018.
 95. LAUGHON, M. *et al.* Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. **Pediatrics**, v. 123, n. 4, p. 1124-1131, 2009.
 96. MUNIZ, J. O. Sobre o uso da variável raçacor em estudos quantitativos. **Revista de Sociologia e Política**, v. 18, n. 36, p. 277-291, 2010.
 97. MUNIZ, J. O. Preto no branco? mensuração, relevância e concordância classificatória no país da incerteza racial. **Dados**, v. 55, n. 1, p. 251-282, 2012.
 98. NOBILE, S. *et al.* New insights on early patterns of respiratory disease among extremely low gestational age newborns. **Neonatology**, v. 112, n. 1, p. 53-59, 2017.
 99. QIU, X. *et al.* Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. **American Journal of Perinatology**, v. 29, n. 2, p. 87-93, 2012.
 100. EWING, A. C. *et al.* Full-term small-for-gestational-age newborns in the U.S.: characteristics, trends, and morbidity. **Maternal and Child Health Journal**, v. 21, n. 4, p. 786-796, 2017.
 101. REDE BRASILEIRA DE PESQUISAS NEONATAIS. **Mortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso nos 20 centros da RBPN: 2011 a 2019.** 2021. Disponível em: <<https://redeneonatal.com.br/blog-rbpn/nossos-dados/mortalidade/>>. Acesso em: 29 nov. 2022.
 102. ONLAND, W. *et al.* Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and external validation study. **BMC Pediatrics**, v. 13, n. 1, 2013.