

Artigo de Investigação Médica

Mestrado Integrado em Medicina

Displasia Broncopulmonar: Estudo De Uma Amostragem

Carolina Cruz Gomes de Lemos

2009/2010

ICBAS - UP

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

DISPLASIA BRONCOPULMONAR: ESTUDO DE UMA AMOSTRAGEM.

Gomes de Lemos, Carolina Cruz

RESUMO

Introdução A Displasia Broncopulmonar é definida como a dependência de oxigénio suplementar aos 28 dias de vida ou às 36 semanas de idade pós-menstrual. Factores indutores incluem altas concentrações de oxigénio, ventilação mecânica agressiva, prematuridade extrema, infecção perinatal e persistência do canal arterial. O factor mais determinante na incidência de doença é a imaturidade pulmonar. A corticoterapia pré-natal, o surfactante exógeno e estratégias de ventilação menos agressivas constituem-se como factores importantes na prevenção da doença.

Objectivos Estudar a contribuição dos factores idade gestacional, peso ao nascimento, corticoterapia pré-natal, ventilação mecânica, CPAP, surfactante exógeno, persistência do canal arterial e infecção no desenvolvimento futuro de displasia.

Metodologia Realizou-se um estudo de caso-controlo com 78 recém-nascidos prematuros internados na Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Neonatais da Maternidade Júlio Dinis. Realizaram-se os testes de regressão linear com ANOVA, t de Student para amostras independentes e χ^2 .

Resultados Os factores de risco associados ao desenvolvimento de Displasia Broncopulmonar foram o peso ($p=0,041$), a ventilação mecânica, a utilização de CPAP, a persistência do canal arterial e a infecção ($p < 0,001$ para todos). Verificou-se uma maior frequência de doença no grupo com CPAP tardio ($p < 0,001$). Existe uma associação entre DBP e infecção quando se considera o peso menor que 1500g ($p < 0,001$). Existe uma associação entre persistência do canal arterial e infecção ($p=0,016$), entre displasia e infecção no grupo sem persistência do canal arterial ($p=0,014$) e entre displasia e persistência do canal arterial no grupo com infecção ($p=0,012$).

Conclusões Os factores que possivelmente contribuem para o desenvolvimento da doença são idade gestacional, peso, ventilação mecânica invasiva, CPAP, persistência do canal arterial e infecção. O CPAP parece constituir um facto protector de displasia se utilizado precocemente. A persistência do canal arterial e a infecção aparentemente influenciam a evolução para displasia apenas nos casos com menos de 1500g e a primeira parece ter um papel mais relevante na doença.

PALAVRAS-CHAVE

Displasia Broncopulmonar, prematuridade, ventilação mecânica invasiva, ventilação com pressão positiva, persistência do canal arterial, infecção.

INTRODUÇÃO

A Displasia Broncopulmonar (BPD) é definida como a dependência de oxigénio suplementar aos 28 dias de vida ou às 36 semanas de idade pós-menstrual (IPM) (Lange et al, 1999; Jobe et al, 2001). Embora a DBP aconteça como resultado de concentrações altas de oxigénio e de ventilação mecânica agressiva (Coalson, 2006; Chess, 2006), ela é sobretudo consequência da prematuridade extrema, infecção perinatal e persistência do canal arterial (PCA) - factores que determinam uma resposta inflamatória pulmonar e sistémica exagerada (nomeadamente com libertação de citocinas) que afecta o desenvolvimento pulmonar normal do RN e constitui a base fisiopatológica da doença (Van Marter et al, 2005; Velloso et al, 2005; Chess et al, 2006; Coalson, 2006; Speer 2006; Ambalavanan et al, 2009; Bassler et al, 2009; Laughon et al, 2009). A inflamação desempenha um papel central, induzida por diversas causas (Lange et al, 1999; Speer, 2006; Yoon et al, 2009) (Tabela I).

Factor de Risco	Mecanismo patogénico associado ao desenvolvimento de DBP
Prematuridade	Imaturidade pulmonar estrutural e funcional, vias aéreas mal desenvolvidas, deficiência em surfactante, menor compliance pulmonar, mecanismos antioxidantes deficientes e capacidade de clearance de fluidos inadequada.
Ventilação mecânica e ventilação com pressão positiva	Distensão excessiva dos bronquíolos terminais e ductos alveolares por pressão positiva (barotrauma) → enfisema intersticial, pneumotórax e pneumomediastino (Adams et al, 2004). Distensão local de alvéolos normais (volutrauma) → inflamação perpetua dano pulmonar inicial e causa lesão adicional a alvéolos não afectados. Distensão do endotélio capilar e epitélio pulmonar distal → aumenta permeabilidade a proteínas séricas → inibem formação de surfactante. Promoção da colonização bacteriana pelo tubo endotraqueal.
Oxigénio	Toxicidade dependente das concentrações utilizadas e duração do uso. Mediada por metabolitos reactivos (radical superóxido, peróxido de hidrogénio, radical hidroxilo), cujos efeitos incluem inactivação enzimática, lesão mitocondrial e peroxidação lipídica. Hiperóxia ↓ septação alveolar, ↓ vascularização alveolar, ↑ tamanho dos espaços aéreos terminais, promove a fibrose do tecido pulmonar, inibe o crescimento pulmonar, ↑ inflamação.
PCA	Induz sobrecarga pulmonar.
Inflamação	Resposta inflamatória exagerada → influxo alveolar de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e interferão-γ → activação do complemento → aumento da permeabilidade vascular → extravasamento de proteínas e mobilização de neutrófilos para os compartimentos intersticial e alveolar → libertação de mediadores inflamatórios → lesão das estruturas e edema pulmonar → inibição da formação de surfactante. A libertação de elastase e collagenase pelos neutrófilos destrói a rede pulmonar de elastina e colagénio. Macrófagos perpetuam a produção de mediadores inflamatórios e sustentam o ciclo de lesão pulmonar e inflamação crónica (Speer 2002; Speer, 2006).
Infecção	Corioamnionite, pneumonia, sépsis e meningite. A resposta inflamatória contra uma infecção intra-uterina pode causar lesão pulmonar e inibição da maturação pulmonar, posteriormente agravada pelos factores mencionados anteriormente (Yoon et al, 2009).

Tabela I. Factores de risco e mecanismos patogénicos associados ao desenvolvimento de DBP.

Muitos destes RN apresentam uma doença pulmonar mínima de base, com deterioração da função pulmonar após dias ou semanas de ventilação mecânica, sinais de falência respiratória e desenvolvimento subsequente de DBP (Bancalari et al, 2003; Laughon et al, 2009).

Patologicamente, ocorre septação alveolar diminuída com alvéolos mais largos e menos numerosos e vascularização pulmonar anormal, que levam a simplificação alveolar com redução da superfície total de trocas gasosas (MacDonald, 2005; Speer, 2006, Baraldi et al, 2009). A DBP grave está associada a uma taxa de mortalidade aumentada, maior risco de infecções respiratórias, desenvolvimento neuropsicomotor anormal (Anderson et al, 2006) e sequelas cardio-respiratórias a longo prazo significativas, como doença pulmonar crônica (Geary C. et al, 2001; Velloso et al, 2005; Anderson, 2006; Kobaly et al. 2007; Kugelman et al, 2007; Baraldi E. et al, 2009; Laughon et al, 2009; Leslie et al, 2009; Adams, 2010). Adicionalmente, os problemas de saúde crônicos associados à DBP provocam um impacto na vida diária das crianças e famílias que persiste além do período neonatal.

A incidência de Displasia Broncopulmonar é influenciada por múltiplos factores de risco sendo o mais determinante provavelmente o contexto da imaturidade pulmonar. Nos anos 90, a prevalência de DBP aumentou devido a melhoria da sobrevivência de RN de muito baixo peso e muito prematuros (Lange et al, 1999; Bancalari et al 2002; Adams et al 2004). Estima-se assim que a incidência aumenta de 7 para 70% com a diminuição do peso ao nascimento de 1001-1250 para 500-750 (Lange et al, 1999). No entanto este aumento é esperado pelo facto de estes RN terem pulmões mais imaturos e necessitarem de suporte respiratório muito precocemente. Por outro lado, ocorreu uma viragem positiva dos cuidados neonatais no sentido da diminuição da incidência e da gravidade da DBP com a utilização da corticoterapia no período pré-natal, da terapia com surfactante exógeno e de métodos de suporte respiratório menos agressivos, como a ventilação sincronizada e a ventilação não invasiva, que reduziram o barotrauma ao RN (Tapia et al, 1998; Waisman et al, 1998; Bancalari et al 2002; Velloso et al, 2005; Chess et al, 2006; Hernández-Ronquillo et al, 2004; Stephen et al, 2008; James, 2009; Laughon et al, 2009; Stephen et al, 2010). Segundo varios estudos clínicos, a incidência de DBP varia entre 17% e 57% (Namasivayam et al, 2009). Num estudo retrospectivo entre 1994 e 2002 em seis unidades de cuidados neonatais, a incidência global de DBP permaneceu nos 12% para RN com menos de 33 SG (Adams et al, 2009). Na Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Neonatais da Maternidade Júlio Dinis do Porto (UCIENMJD) a incidência de DBP é de aproximadamente 13%. A apresentação clínica e as medidas de prevenção e tratamento da DBP estão descritos nas tabelas II e III.

Diagnóstico de DBP	
Clínica	Deterioração progressiva e idiopática da função pulmonar, com necessidade de oxigenoterapia ou ventilação mecânica após a primeira semana de vida. Se grave, atraso no crescimento, edema pulmonar e hiperreactividade das vias aéreas.
Exame Físico	Aumento do esforço respiratório, aumento das necessidades de oxigénio, bradicardia e apneia. Retracções, crepitações difusas, sibilos e prolongamento do tempo de expiração. Na auscultação cardíaca S ₂ e P ₂ proeminente podem acompanhar cor pulmonale. No exame abdominal, hepatomegalia secundária a insuficiência cardíaca direita ou disposição baixa do fígado no abdómen por hiperinsuflação pulmonar.
Exames laboratoriais	Gasimetria arterial: retenção de CO ₂ . Bioquímica: anormalidades electrolíticas que podem resultar da retenção de CO ₂ (elevação do bicarbonato sérico), da terapia diurética (hiponatremia, hipocalcémia, hipoclorémia) ou da restrição de líquidos (↑ ureia e creatinina). Urianálise: microhematúria indicando possível nefrocalcinose por terapia diurética prolongada.
Radiologia	Variável. Frequentemente hipoinfluência pulmonar em RN com preamaturidade extrema e dependência persistente de oxigénio suplementar. Áreas de atelectasia alternadas com áreas de hiperinsuflação.

Tabela II. Apresentação clínica da DBP.

Prevenção e Tratamento da DBP
Melhorar os cuidados pré-natais e prevenir o parto pré-termo.
Estimular a maturação pulmonar do feto com corticóides pré-natais.
Evitar a asfixia peri-natal.
Prevenir a infecção. Tratar quando necessário.
Utilizar precocemente a terapia de reposição de surfactante.
Optimizar as estratégias de ventilação: Recrutamento alveolar inicial com ventilação não invasiva (CPAP logo após o nascimento), Ventilação mecânica sincronizada. Volume garantido. Concentrações de oxigénio no quanto-baste.
Proceder a cinesiterapia após a fase aguda de DMH.
Tratar canal arterial sintomático: restrição de líquidos, indometacina/ ibuprofeno, laqueação cirúrgica se a terapêutica médica não resultou.
Suporte nutricional adequado.
Controlar balanço hídrico.
Tratamento farmacológico: diuréticos (furosemida, clorotiazida, espironolactona, bumetanida), broncodilatadores (β ₂ -agonistas, teofilina, brometo de ipatrópio), corticosteróides (dexametasona, metilprednisolona, corticóides inalados).

Tabela III. Estratégias de prevenção e tratamento da DBP. CPAP, continuous positive airway pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; HFOV, high frequency oscillatory ventilation; NIPPV, nasal intermittent positive pressure ventilation; DMH, doença das membranas hialinas.

O objectivo deste trabalho de investigação foi estudar a contribuição dos factores indutores e protectores da evolução para DBP e analisar as interacções entre eles. Deste modo, pretendeu-se testar os factores idade gestacional, peso ao nascimento, corticoterapia pré-natal, ventilação mecânica invasiva (tubo endotraqueal - TET), CPAP, surfactante exógeno, PCA e infecção, pela análise de uma amostra de RN prematuros. Um estudo desenvolvido em 1340 RN com prematuridade extrema demonstrou que a evolução clínica pulmonar durante as duas primeiras semanas de vida constitui um factor preditivo de DBP e que os factores de risco incluem

baixa idade gestacional, baixo peso ao nascer, elevadas concentrações de oxigénio e ventilação mecânica (Adams et al, 2009). Deste modo a evolução para DBP pode ser reconhecida já a partir desta altura. Estes dados apoiam as hipóteses testadas neste trabalho e o facto de que a predição precoce de evolução para DBP e o tratamento atempado com estratégias protectoras podem diminuir os casos, ou pelo menos controlar a gravidade da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar este estudo tomou-se como base uma população de 78 RN prematuros (com <37 semanas de idade gestacional) internados na UCIENMJD. A amostra compreendeu um grupo de RN com DBP (casos) e um grupo de RN sem DPB (controlos) de modo a realizar um estudo de caso-controlo que permitisse comparar a influência de cada factor na evolução para DPB e determinar a sua importância relativa, apesar da impossibilidade metodológica em obter duas amostras emparelhadas, de modo a obter um grupo realmente representativo da população geral de prematuros e evitar um eventual viés de selecção.

Este foi um estudo retrospectivo em que os dados foram obtidos pela consulta dos processos dos RN internados na UCIENMJD. Registaram-se as seguintes variáveis de estudo: idade gestacional (em semanas de gestação - SG), peso ao nascimento, corticoterapia pré-natal, duração da ventilação mecânica invasiva (TET) em dias, duração da ventilação com CPAP em dias, terapia de reposição com surfactante exógeno, necessidade de oxigénio suplementar aos 28 dias de vida (nº de dias), persistência do canal arterial e existência de infecção associada.

A variável 'necessidade de oxigénio suplementar aos 28 dias de vida (nº de dias)' foi aquela que permitiu diferenciar os casos de doença dos controlos, já que é essa a definição de DBP. Assim todas as variáveis foram confrontadas com esta no sentido de descobrir possíveis associações entre elas.

Procedeu-se de seguida à estratificação de algumas variáveis, para possibilitar uma melhor análise diferencial dos seus subgrupos.

Foi criada a variável 'idadegestclasses' a partir da variável 'idade gestacional' através da sua divisão em classes: RN de termo (> 37 SG), RN quase de termo (34-36 SG), prematuridade (<37 SG) e prematuridade extrema (< 28 SG). A variável 'peso ao nascimento' foi dividida em: peso normal (> 2500g), baixo peso (1500-2500g), muito baixo peso (1000-1500g) e extremo baixo peso (< 1000g), criando-se a variável 'pesoclasses'. Pela observação da amostra pôde-se concluir que existiam três grupos claramente diferenciados no que toca à utilização de TET: RN que não necessitaram de TET, RN que necessitaram de TET por um número reduzido de dias (até três dias) e RN que estiveram com TET durante um período mais prolongado de tempo (mais de três dias). Assim, a variável 'nº de dias com ventilação mecânica invasiva (TET)' dividiu-se em: sem TET, TET 1-3 dias e TET mais de 3 dias, numa variável denominada 'ventmecinvclasses'.

A variável 'nº de dias com CPAP' estratificou-se da seguinte maneira: sem CPAP, CPAP 1-10 dias e CPAP mais de 10 dias. Pela observação dos dados recolhidos evidenciou-se que existia um grupo de RN que não utilizou CPAP, um grupo que necessitou de CPAP até 10 dias e outro grupo claramente distinto que fez CPAP durante

mais de 10 dias (tendo a maioria necessitado desta terapia além dos 15 dias). A nova variável denomina-se 'diascpapclasses'.

Criou-se outra variável denominada 'CPAPinicial', que divide a amostra em CPAP até aos 3 dias de vida e CPAP depois dos 3 dias de vida. Esta divisão foi feita no sentido de estudar os casos em que o CPAP foi iniciado logo nos primeiros dias de vida e determinar a relação desse acontecimento com o desenvolvimento de DBP, já que esta constitui, segundo a literatura, um factor protector de doença.

Criou-se uma nova variável discreta dicotómica de sim/não, 'TET', a partir da variável contínua 'duração da ventilação mecânica invasiva', com o objectivo de proceder à análise estratificada da amostra para verificar se esta variável influencia independentemente e evolução para DBP ou se o faz através de outras variáveis em estudo.

Analogamente criou-se a variável 'CPAP' que divide a amostra relativamente à utilização de CPAP em 'com CPAP' e 'sem CPAP' e a variável 'Peso', que divide a amostra em RN com menos de 1500g e RN com mais de 1500g.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 17.0. Inicialmente procedeu-se a uma análise global da amostra recorrendo a medidas de tendência central e análise de frequências relativas, permitindo uma visão global da amostra. Na realização de testes estatísticos, considerou-se um nível de significância igual a 0,05. Para o estudo comparado de variáveis contínuas, utilizou-se o teste de regressão linear dos mínimos quadrados, sendo avaliado o quadrado dos resíduos (R^2) e a adequação do declive do modelo linear através da ANOVA (análise de variâncias). Para contrastar a influência mútua de uma variável contínua com uma variável discreta (preferencialmente binária por permitir a análise simultânea de todos os subgrupos da amostra), recorreu-se ao teste t de Student para amostras independentes, associado ao teste Levene para a igualdade de variâncias entre as duas amostras. A análise comparativa mais indicada para variáveis discretas é o teste de associação por χ^2 de Pearson, que permite estudar a independência de duas variáveis (leitura com duas caudas) ou a sua relação positiva ou negativa (leitura com uma cauda).

RESULTADOS

A amostra utilizada neste estudo é constituída por 78 RN compreendidos entre 24 e 36 semanas de idade gestacional (Figura 1) internados na UCINMJD do Porto. Procedeu-se em primeiro lugar à análise descritiva da amostra. Após o tratamento dos dados verificou-se na amostra total 47,4% dos RN têm DBP (N=37) (Figura 2).

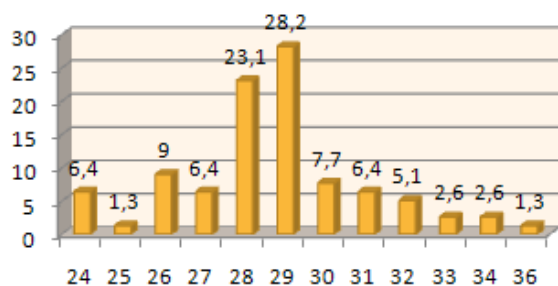


Figura 1. Idades gestacionais dos RN incluídos no estudo (%).

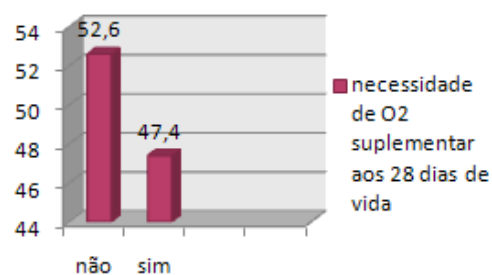


Figura 2. Prevalência da DBP na população em estudo (%).

Dentro desta amostra todos os casos são prematuros, sendo que a idade gestacional média é 28,68 SG, com um mínimo de 24 SG e um máximo de 36 SG ($s=2,355$). O peso médio dos RN é de 1187,85g ($s=648,864$) e varia entre 600 e 5640g. Dentro da amostra, em 89,7% ($N=70$) dos casos utilizou-se corticoterapia pré-natal por contraste a 10,3% ($N=8$) sem corticoterapia. Quanto à utilização de ventilação mecânica invasiva, verificou-se que a média de dias de uso foi de 2,40 dias ($s=4,534$), com um mínimo de 0 dias e um máximo de 28 dias. No caso da ventilação com CPAP, a média de dias de utilização foi de 9,71 dias ($s=10,497$, mínimo = 0 dias, máximo = 41 dias). Relativamente à terapia com surfactante exógeno, foi necessária em 70,5% dos RN ($N=55$), enquanto os restantes 29,5% ($N=23$) não receberam este tratamento. Verificou-se que 41,0% dos RN tinham PCA ($N=32$), enquanto 59,0% ($N=46$) não tinham e que 69,2% ($N=54$) dos casos tinham uma infecção subjacente, por oposição a 30,8% ($N=24$) sem infecção. Nas Figuras 2, 3, 4 e 5 está detalhada a análise descritiva das variáveis contínuas estratificadas por classes.

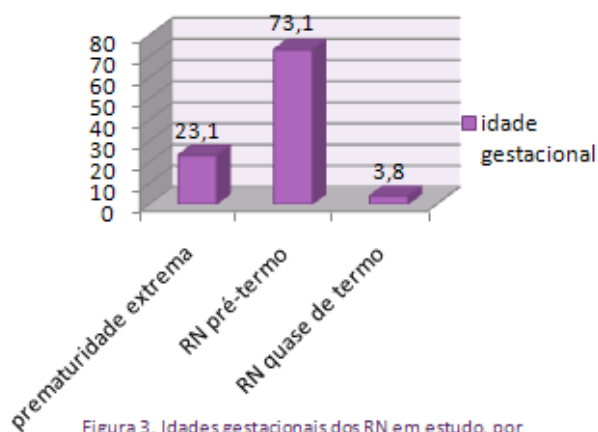


Figura 3. Idades gestacionais dos RN em estudo, por classes (%).

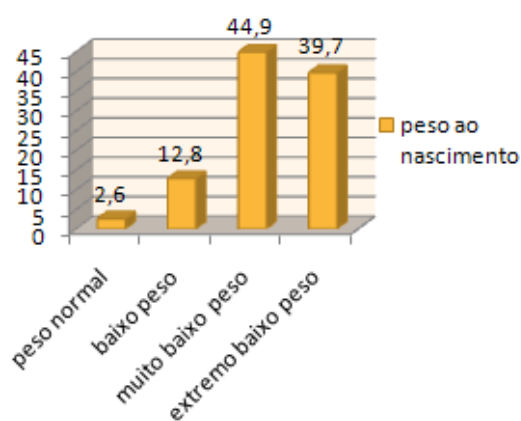


Figura 4. Peso ao nascimento, por classes (%).

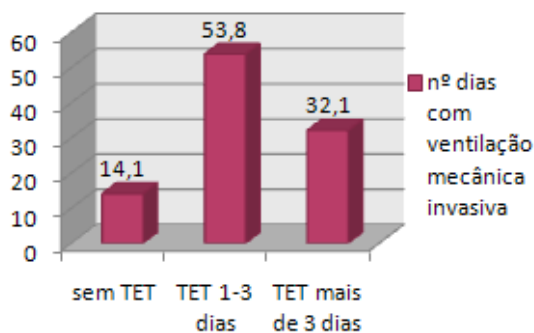


Figura 5. Nº de dias com ventilação mecânica invasiva, por classes (%).

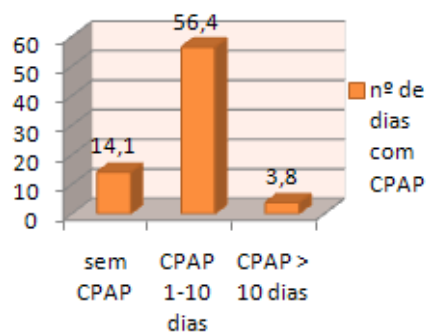


Figura 6. Nº de dias com CPAP, por classes (%).

Foi efectuada uma análise pelo teste t para diferença das médias em amostras não emparelhadas e verificou-se que não existe uma diferença estatisticamente significativa nas médias da idade gestacional entre o grupo com DBP e o grupo sem DBP ($p=0,995$). Por outro lado encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa nas médias do peso ao nascimento entre os grupos com DBP e sem DBP ($p=0,041$), sendo que a média dos pesos é significativamente maior nos RN sem doença. Verificou-se também que existe uma associação estatisticamente significativa entre a DBP e a variável 'Peso', sendo que no primeiro grupo a frequência de DBP chega a 46,2% (versus 1,3% no segundo grupo, χ^2 , $p=0,003$).

Já que a prematuridade tem uma associação na literatura com o baixo peso no RN, estudou-se a sua relação através de um modelo de regressão linear com o teste ANOVA a relação entre as duas variáveis. Observou-se que o peso é determinado de forma linear pela idade gestacional ($p < 0,001$), sendo que o peso aumenta proporcionalmente com a idade gestacional (Figura 7).

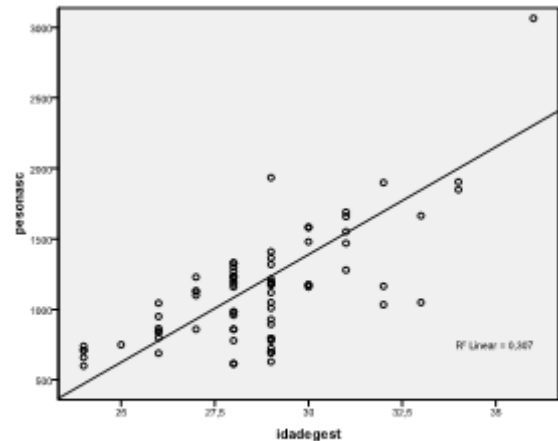


Figura 7. Modelo de regressão linear (ANOVA) entre as variáveis idade gestacional e peso ao nascimento.

A partir da análise do χ^2 foi possível inferir que existe uma associação estatisticamente significativa entre a variável 'corticoterapia pré-natal' e a ocorrência de DBP ($p=0,037$). Assim, tentou-se determinar de que modo os corticóides no pré-natal influenciam a evolução para DBP, ou seja, através de que outras variáveis esta associação acontece. Realizou-se um teste t de diferença de médias, no qual a média dos pesos no grupo com corticóides é significativamente menor que a média dos pesos no grupo sem corticóides ($p < 0,001$).

Verificou-se que existe uma diferença estatisticamente significativa tanto nas médias da duração da ventilação mecânica entre os grupos de casos e controlos ($p < 0,001$) como da 'duração da ventilação com CPAP em dias' ($p < 0,001$), sendo estas maiores no grupo dos casos. Quando se procurou uma associação entre a terapia com surfactante e a existência de DBP verificou-se que existe uma associação significativa estatisticamente as duas variáveis ($p < 0,001$), sendo que o grupo ao qual foi administrado surfactante tem uma frequência maior de DBP. No caso da PCA e da infecção, também se verificou uma associação estatisticamente significativa pela análise do χ^2 com a DBP ($p < 0,001$, $p < 0,001$), sendo ambas mais frequentes nos casos.

Quando se investigou a relação entre a ventilação mecânica e o peso do RN através do modelo de regressão linear verificou-se que esta não é determinada de modo linear pelo peso ($p=0,056$). Também não se verificaram resultados estatisticamente significativos quando se estudaram as variáveis 'peso ao nascimento' e 'TET' (t-test, $p > 0,05$). Na análise da ventilação mecânica com a DBP em cada grupo da variável 'Peso', não se obtiveram igualmente resultados valorizáveis (t-test, $p > 0,05$).

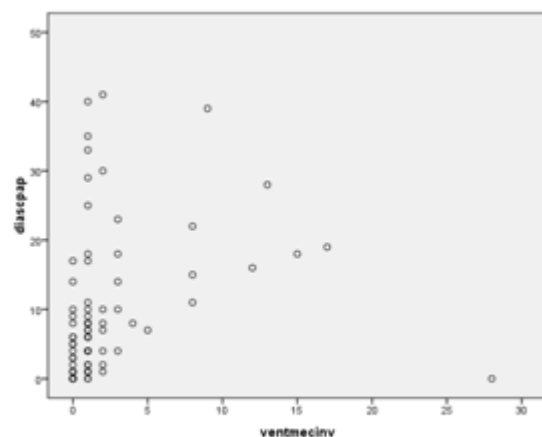


Figura 8. Modelo de regressão linear (ANOVA): CPAP e uso de ventilação mecânica invasiva.

Quando se estudou através do modelo de regressão linear a relação entre a ventilação mecânica e a utilização de CPAP verificou-se que o CPAP depende de maneira aproximadamente linear da utilização de tubo endotraqueal (Figura 8), sendo que ambas mostram um aumento proporcional ($p=0,04$). Quando se realizou um teste t com as variáveis 'CPAP inicial' e 'duração da ventilação mecânica invasiva em dias', verificou-se que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre as médias nos dois grupos ($p=0,715$).

Efectuou-se de seguida uma análise de χ^2 em que se estudou a relação da DBP com a utilização de CPAP nos primeiros 3 dias de vida. Verificou-se que existe uma associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis, com maior frequência de DBP no grupo com CPAP após os 3 dias de vida ($p < 0,001$).

Quando se procurou uma relação entre o peso do RN e a existência de infecção, verificou-se que no teste t de diferença de médias não existe uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos pesos nos grupos com e sem infecção ($p=0,839$). Quando se estudou a relação entre infecção e DBP comparando-se os dois grupos da variável 'Peso', verificou-se que no grupo dos RN com menos de 1500g existe uma associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis ($p < 0,001$), enquanto no outro grupo não existe associação ($p=0,296$).

Verifica-se também uma diferença estatisticamente significativa nos pesos do RN de acordo com a administração de surfactante (t-test, $p=0,002$). Verificou-se também que no grupo de RN com $<1500g$ houve mais RN a necessitarem de surfactante, sendo que essa associação é estatisticamente significativa (χ^2 , $p=0,017$). Concluiu-se também que existe uma associação estatisticamente significativa entre o uso de surfactante e a DBP no grupo de RN com menos de 1500g, o que não se verificou no grupo dos restantes RN (χ^2 , $p < 0,001$ vs $p=0,217$).

Quando se confrontaram as variáveis 'PCA' e 'peso ao nascimento', verificou-se que não existe uma diferença significativa nas médias do peso nos grupos com e sem PCA (t-test, $p=0,183$). Também não se encontrou associação estatisticamente significativa com a variável 'Peso' (χ^2 , $p=0,220$). No entanto encontrou-se uma associação entre DBP e PCA no grupo de RN com menos de 1500g ($p < 0,001$), ao contrário dos restantes RN ($p=0,546$). Encontrou-se também uma associação estatisticamente significativa entre a PCA e a existência de infecção ($p=0,016$). Verificou-se também que no grupo com infecção e PCA, 65,6% dos RN tinham DBP, enquanto apenas 26,1% tinham a doença no grupo com infecção e sem PCA, sendo que se encontrou uma associação entre DBP e infecção no grupo sem PCA mas não no grupo com PCA (χ^2 , $p=0,014$ vs $p=0,084$). Por outro lado, encontrou-se uma associação entre DBP e PCA no grupo com infecção mas não no grupo sem infecção (χ^2 , $p=0,012$ vs $p=0,116$).

DISCUSSÃO

Uma das limitações deste estudo foi o facto de não se conhecer o total de RN prematuros internados nesta unidade e por outro por a amostra não ser verdadeiramente representativa desta população, possivelmente por um viés de selecção, sendo que nesta amostra 47,4% dos RN têm DBP. Assim, não foi possível efectuar

inferências sobre a prevalência e a incidência da doença na UCINEMJD. Este estudo não tem verdadeiramente um intervalo de tempo delimitado, o que constitui outra limitação deste estudo.

O facto de nesta amostra todos os RN serem prematuros não permitiu verificar uma associação estatisticamente significativa entre a idade gestacional e a DBP, ou seja, para esta variável não existe verdadeiramente um grupo de controlo de RN com mais de 37 SG para que se possa inferir a importância do nascimento pré-termo no desenvolvimento futuro de DBP. Porém, a DBP é hoje em dia rara em RN com mais de 32 SG (Bancalari et al, 2003). Uma vez que a amostra é homogénea para o parâmetro idade gestacional (não havendo diferenças estatisticamente significativas entre casos e controlos), dá-se preferência às análises comparativas com base no peso, sendo que as conclusões retiradas em relação ao peso do RN podem ser com algumas reservas extrapoladas para a idade gestacional, uma vez que estas estão intimamente relacionadas.

Estando perante uma amostra de RN prematuros, não são surpreendentes os resultados da análise descritiva do peso, em que a média dos pesos dos RN na amostra é de 1187,85g e 84,6% dos RN está abaixo dos 1500g. De igual modo se explica que em 89,7% dos casos se tenha utilizado corticoterapia no pré-natal, no sentido de estimular a maturação pulmonar do feto, e que a terapia com surfactante exógeno tenha sido necessária em 70,5% dos RN.

Verificou-se que uma boa parte da amostra tinha uma infecção associada (69,2%), sendo que em particular neste estudo a maioria se trata de infecções nosocomiais por *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus faecalis*, provavelmente devido a um longo período de internamento numa unidade neonatal de cuidados intensivos, com exposição a um ambiente artificial que propicia a colonização bacteriana. Por outro lado, estes RN possuem já de si vários factores de risco para infecção como prematuridade, baixo peso, ventilação invasiva prolongada, infecções respiratórias de base e má nutrição. No entanto estes valores são pouco favoráveis dado que nesta unidade de cuidados neonatais se faz por norma profilaxia infecciosa com Ampicilina e Gentamicina em todos os RN com risco infeccioso. Resultados semelhantes foram observados no estudo de Hernández-Ronquillo et al (2004).

Segundo a literatura, o peso ao nascimento parece ter um papel preponderante na evolução para DBP, o que foi verificado na análise estatística de associação deste estudo. Resultados semelhantes foram observados noutros estudos (Bancalari E. et al 2002, Hernández-Ronquillo et al, 2004). Verificou-se também que no grupo dos RN com menos de 1500g a prevalência de DBP chega a 46,2%. A apoiar estes dados, foi descrito no estudo de Van Marter et al. (2009) que a DBP afecta cerca de um quarto dos RN com extremo baixo peso.

Verificou-se que a frequência de DBP é maior no grupo de RN cujas mães receberam terapia com corticóides no período pré-natal. Na Maternidade Júlio Dinis, a corticoterapia pré-natal realiza-se no contexto de ameaça de parto pré-termo entre as 24 e as 34 SG, no sentido de estimular a maturação pulmonar do feto. Aparentemente este resultado não vai ao encontro da fisiopatologia da DBP, em que a corticoterapia minimiza a gravidade da lesão pulmonar. Este facto pode ser explicado pela relação da corticoterapia na DBP com o peso, sendo que os RN que recebem este tratamento à partida serão prematuros e terão baixo peso, logo à partida têm maiores factores de risco para o desenvolvimento de DBP. A relação entre peso e idade gestacional permite suspeitar que a influência da DBP pela corticoterapia é dependente da idade gestacional. Perante estes dados pode-se concluir que a administração de corticóides antes do nascimento eventualmente

traduzirá uma sinalização dos RN que têm *a priori* um maior risco de desenvolvimento de DBP, em particular devido a risco de parto pré-termo. Desta maneira a administração de corticóides dificilmente poderá ser avaliada neste estudo enquanto variável determinante da condição final de desenvolvimento de DBP.

A ventilação mecânica invasiva e o uso de CPAP parecem ter também um papel no desenvolvimento de DBP nesta amostra. Este facto é apoiado pela literatura, já que na verdade, salvo raras excepções, a DBP é precedida pelo uso de ventilação mecânica e terapia com oxigénio precocemente na vida. Esta necessidade de ventilação mecânica pode ser precedida por falência respiratória por Doença das Membranas Hialinas (DMH), pneumonia ou esforço respiratório insuficiente (Bancalari et al, 2009). A apoiar este resultado surgem também várias fontes da literatura que defendem que a utilização de ventilação intermitente nasal não invasiva com pressão positiva, em alternativa à ventilação mecânica invasiva, é uma abordagem alternativa que minimiza o dano pulmonar, e quando comparada com a utilização de CPAP está associada a menor risco de falência respiratória após extubação e a uma tendência para menor taxa de desenvolvimento de DBP (Schulzke et al, 2009). Existe uma forte evidência de que a redução do barotrauma e do volutrauma com estes métodos diminui a incidência e gravidade da DBP (Geary A et al, 2010). Outros estudos demonstraram que ocorre uma diminuição significativa da incidência de DBP em RN de muito baixo peso com o uso precoce do CPAP nasal, enquanto noutros não se verificou esta diminuição. Neste estudo encontrou-se uma associação entre a utilização de CPAP e o TET, o que seria de esperar já que em muitos RN se utilizam os dois métodos de ventilação e diversas vezes o desmame do tubo endotraqueal se faz com o CPAP. No entanto verificou-se que a média do nº de dias de utilização de TET não varia consoante o facto de o CPAP ser utilizado imediatamente nos primeiros dias de vida do RN ou mais tarde. Ocorre porém uma frequência muito mais elevada de DBP no grupo do CPAP depois dos 3 dias de vida que no grupo com CPAP até aos 3 dias de vida, ou seja, conclui-se que o CPAP parece constituir um facto protector da DBP se for utilizado precocemente na vida do RN por evitar a ventilação invasiva o máximo possível, o que vai de encontro ao referido em várias fontes da literatura (Lange et al, 1999; Bancalari et al, 2002; Patel et al, 2008; Laughon et al, 2009; Namasivayam et al, 2009).

Por seu turno, verificou-se que o grupo de RN que recebeu terapia com surfactante exógeno tem uma frequência maior de DBP, o que aparentemente contraria os resultados já demonstrados na literatura, mas poderá ser explicado pelo facto de o grupo de RN que recebeu este tratamento já ter uma predisposição a desenvolver uma doença pulmonar de base (na maioria dos casos DMH), ou seja, o uso de surfactante em princípio não influencia independentemente a evolução para DBP nesta amostra. Verificou-se no grupo de RN com <1500g houve mais RN a necessitarem de surfactante, podendo explicar por que o surfactante apresenta estatisticamente a influência oposta ao esperado. Num estudo foi reportado que o tratamento com surfactante exógeno, embora tenha diminuído a mortalidade e a incidência de lesão pulmonar, não teve influência na incidência de DBP (Laughon et al, 2009).

Pôs-se a hipótese de o peso do RN ter um papel na necessidade de ventilação mecânica invasiva, já que RN com baixo peso têm maior probabilidade de necessitarem de suporte ventilatório após o nascimento. Porém neste estudo a duração da ventilação não parece ser determinada de modo linear pelo peso. Do mesmo modo não se obtiveram resultados valorizáveis quando se estudaram as variáveis ‘ventilação mecânica invasiva’ e ‘Peso’ ou seja, nesta análise o peso e a ventilação mecânica não parecem relacionadas. Talvez a

impossibilidade de obter resultados estatisticamente significativos esteja essencialmente relacionada com a reduzida dimensão dos subgrupos da amostra para estes parâmetros.

Observou-se neste estudo que a PCA e a infecção estão associadas com a evolução para DBP, sendo que no grupo de RN com PCA e no grupo de RN com infecção a frequência de DBP é maior. Está demonstrado que a prematuridade, a asfixia perinatal, o baixo peso ao nascimento e a presença de DMH atrasam o fechamento efectivo do canal arterial e aumentam a probabilidade de necessidade de tratamento farmacológico ou cirúrgico para esse efeito. A PCA produz uma sobrecarga pulmonar por aumento do fluxo sanguíneo nos pulmões e edema intersticial, que prolonga a necessidade de ventilação mecânica e oxigénio suplementar. Adicionalmente, o aumento do fluxo induz marginalização e activação de neutrófilos, que contribui para a progressão da cascata inflamatória (Knight et al, 2001; Bancalari et al, 2003). Estes factos podem explicar a forte correlação entre a PCA e o aumento do risco de DBP e vão de encontro aos resultados encontrados neste estudo. Associações semelhantes foram encontradas em outros estudos (Bancalari et al, 2003; Steven, 2010). Por seu turno diversos estudos reportaram que o tratamento farmacológico com indometacina ou ibuprofeno da PCA não diminui a incidência de DBP (Ohlsson et al 2008, Laughon et al, 2009).

Embora não se tenha encontrado neste trabalho uma associação entre o peso do RN e a infecção, verificou-se que a infecção tem um papel preponderante na DBP, mas apenas no grupo dos RN com menos de 1500g, ou seja a infecção não exerce um efeito isolado na doença mas esse efeito é eventualmente dependente do peso. Do mesmo modo, embora a PCA não tenha mostrado nenhuma associação com o peso, concluiu-se que esta possivelmente influencia o desenvolvimento de DBP de uma maneira dependente do peso no grupo dos RN com menos de 1500g. De acordo com estes resultados, sabe-se que RN de baixo peso com PCA são mais propensos ao desenvolvimento de DBP (Knight et al, 2001; Bancalari et al, 2003, Adams et al, 2009; Neish et al, 2009). Nos RN com menos de 1500g a incidência de PCA é de 30%, já que existe um fechamento imaturo do canal nestes bebés. No grupo de RN com infecção existe também uma prevalência maior de PCA do que no grupo sem infecção e observa-se que no grupo de RN com infecção e PCA existem mais RN com DBP do que no grupo sem PCA. Concordantemente com estas conclusões, estudos demonstram que a ocorrência de infecções nosocomiais está associada a um risco aumentado de DBP, que é mais pronunciado quando a infecção ocorre simultaneamente com uma PCA (Bancalari et al, 2002). Assim este grupo de RN faz parte de um grupo de maior risco de DBP. Conclui-se que a PCA e a infecção aparentemente influenciam a evolução para DBP apenas nos RN com menos de 1500g., sendo que deixam de ser determinantes para o desenvolvimento de doença nos RN com mais de 1500g. Verificou-se que a infecção influencia a evolução para DBP apenas no grupo de RN sem PCA, sendo que no grupo com PCA essa influência desaparece. No grupo com PCA a existência de infecção não parece importante pois não há nenhuma associação estatisticamente significativa entre PCA e DBP neste grupo, enquanto no grupo sem PCA a infecção torna esta associação significativa. Quando se inverte a relação, verifica-se que a PCA parece ser um factor preponderante na evolução para DBP apenas no grupo de RN com infecção e a sua associação com a DBP no grupo sem infecção não é estatisticamente significativa. Isto significa que a PCA potencia a DBP na infecção, mas o contrário não se verifica. Conclui-se então que a influência da PCA é eventualmente mais preponderante do que a influência da infecção no desenvolvimento de DBP. Em

termos práticos significa que num grupo de RN com PCA, a existência de infecção pode aumentar o risco de DBP, porém o inverso não é necessariamente verdade.

A melhoria no prognóstico dos RN pela implementação recente de novas medidas como o uso mais frequente da terapia pré-natal com corticosteróides, de surfactante exógeno, de indometacina ou laqueação do canal arterial patente, de práticas hospitalares para reduzir a taxa de infecções nosocomiais e a diminuição da utilização de corticoterapia no pós-natal salienta a importância das medidas descritas como combate às consequências futuras de DBP. (Kobali et al, 2008)

A realização deste estudo baseou-se em particular na necessidade de compreensão dos factores que influenciam a evolução para DBP, sendo que a sua importância reside no facto de o conhecimento mais aprofundado destes factores e da maneira como eles interagem entre si poder constituir um ponto de partida para a selecção dos RN em maior risco e das estratégias de prevenção e tratamento mais adequadas em cada caso.

REFERÊNCIAS

Adams James M (2010) Outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia.

Adams MRC, et al (2004) Increased Lung Water and Tissue Damage in Bronchopulmonary Dysplasia J Pediatr,145:503-7.

Ambalavanan ND, Carlo WA, D'Angio CT, et al. (2009) Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. Pediatrics 123:1132–41.

Anderson Peter J, Doyle Lex W (2006) Neurodevelopmental Outcome of Bronchopulmonary Dysplasia. Semin Perinatol 30:227-232.

Bancalari E, et al. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition Seminars in Neonatology (2003) 8, 63–71.

Baraldi E, et al. Bronchopulmonary dysplasia: Definitions and long-term respiratory outcome Early Human Development 85 (2009) S1–S3.

Bassler DC, Stoll BJ, Schmidt B, et al. (2009) Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. Pediatrics 123:313–8.

Chess Patricia R, D'Angio Carl T, Pryhuber Gloria S, Maniscalco William M (2006) Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. Semin Perinatol 30:171-178.

Coalson A J (2006) Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30:179–84.

Geary C, et al. Acid Administration: A Historical Cohort Study Treatment at Delivery, Lowered Oxygen Saturation Goals, and Early Amino Changes, Including Surfactant and Nasal Continuous Positive Airway Pressure Decreased Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia After Early Management 2008;121;89-96 *Pediatrics*.

Hernández-Ronquillo Lizbeth, Téllez-Zenteno José Francisco, Weder-Cisneros Natali, et al. (2004) Risk Factors for the Development of Bronchopulmonary Dysplasia: A Case-Control Study. Neonatology Unit, National Institute of Perinatology, Mexico City.

James MA, et al. (2009) Postnatal use of glucocorticoids in bronchopulmonary dysplasia.

Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *AmJ Respir Crit CareMed* 163:1723–9.

Knight MDB (2001) The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 6:63–73.

Kobaly K, et al. (2008) Outcomes of Extremely Low Birth Weight (<1 kg) and Extremely Low Gestational Age (<28 Weeks) Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: Effects of Practice Changes in 2000 to 2003. 121;73-81.

Kugelman AE, Reichman B, Chistyakov I, et al (2007) Postdischarge infant mortality among very low birth weight infants: a population-based study. *Pediatrics* 120:e788–94.

Lange G, (1999) clinical manual. Neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. I Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE, editors. Hypertension. 4th edition. Stamford, Connecticut: Appleton and Lange; p.243-246.

Laughon M, Bose CMF, et al. (2009) A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 123:89 – 96.

Laughon Matthew M, Smith P Brian, Bose Carl (2009) Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 14 374–38.

Leslie LH, et al (2009) Pulmonary outcomes of bronchopulmonary dysplasia Merritt T, et al. The ‘new’ bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 14 345–357.

MacDonald M 2005 Avery's neonatology pathophysiology & management of the newborn 6th ed.

Namasivayam A, et al. (2009) Bronchopulmonary Dysplasia Updated.

Ohlsson A, Walia R, Shah S. (2008) Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev; CD003481.

Patel D, Greenough A. (2008) Does nasal CPAP reduce bronchopulmonary dysplasia (BPD)? <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647275>: Acta Paediatr. Oct 97(10):1314-7.

Schulzke S, et al. (2010) The management of evolving bronchopulmonary dysplasia. Paediatric Respiratory Reviews.

Speer Christian P (2003) Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. Seminars in Neonatology 8, 29–38.

Speer Christian P (2006) Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 11, 354e362.

Stephen EW, et al. (2010) Treatment and complications of respiratory distress syndrome in preterm infants

Stephen EW, et al. (2008) Exogenous surfactant therapy in preterm infants.

Steven RN (2010).Patent Ductus Arteriosus Baylor College of Medicine Updated.

Tapia J, et al. (1998) The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1998;132:48-52

Van Marter Linda J (2009) Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 14 358–366.

Velloso Monte Luciana F, Filho Vicente F. da Silva Luiz, Harumi Miyoshi Milton, Rozova Tatiana (2005) Displasia broncopulmonar. Jornal de Pediatria 0021-7557/05/81-02/99.

Waisman D, et al. (1998) L-selectin expression on polymorphonuclear leukocytes and monocytes in premature infants: Reduced expression after dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. J

Pediatr;132:53-6.

Yoon B, et al (199) A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia, American Journal of Obstetrics and Gynecology volume 181;4.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dra. Maria Augusta Areias, pela colaboração na elaboração deste trabalho

A todos os profissionais da Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Neonatais da Maternidade Júlio Dinis do Porto

À Marta Lucena por sempre ter facilitado o meu trabalho na medida do possível

Ao Tomás Goucha, pela ajuda e apoio prestados desde o início