












# Os fatores de alto risco de diferentes gravidades de displasia broncopulmonar (DBP) com base no instituto nacional de saúde infantil e desenvolvimento humano (NICHD): critérios de diagnóstico em 2018

Minqiao Jian<sup>1,2</sup> , Shaoru He<sup>1,2</sup> , Yumei Liu<sup>2</sup> , Xiaoqing Liu<sup>3</sup> , Juan Gui<sup>2</sup> , Manli Zheng<sup>2</sup> , Bowen Feng<sup>2</sup> , Xiaohui Zhang<sup>3</sup> , Caisheng Liu<sup>1</sup> 

1. Department of Clinical Medicine, School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou, China.
2. Department of NICU, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China.
3. Department of NICU, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, China.

Recebido: 28 abril 2021.  
Aprovado: 19 julho 2021.

Trabalho realizado no Hospital Popular Provincial de Guangdong afiliado à Universidade de Tecnologia do Sul da China, Guangzhou, China.

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar as características clínicas de prematuros com diferentes gravidades de displasia broncopulmonar (DBP) e divulgar os fatores de alto risco para a DBP. **Métodos:** Coleta de dados clínicos de 91 prematuros internados em UTIN com diagnóstico de DBP, categorizados em grupos de acordo com a gravidade da doença: 41 casos leves, 24 casos moderados e 26 casos graves. Foram feitas a comparação e a análise de fatores de risco perinatais, tratamento, complicações e prognóstico de lactentes com diferentes graus de gravidade. **Resultados:** O grupo grave teve uma proporção maior de bebês com doença cardíaca congênita (DCC) do que o grupo moderado ( $p < 0,05$ ) e com pneumonia e ventilação mecânica (VM)  $\geq 7$  dias do que o grupo leve ( $p < 0,05$ ). O grupo grave também apresentou maior incidência de reintubação do que os grupos leve e moderado ( $p < 0,05$ ). Os grupos apresentaram diferentes ( $p < 0,05$ ) taxas de incidência de persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa (PCAhs). A análise de ridit sugeriu que os bebês prematuros (BPs) com PCAhs, infecções pulmonares microbianas múltiplas ou pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* tinham doenças mais graves. **Conclusão:** DCC, PCAhs, VM  $\geq 7$  dias, reintubação, pneumonia, principalmente infecções pulmonares microbianas múltiplas, e pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* estão correlacionadas com a gravidade da DBP e podem ser usadas como preditoras de progressão da DBP.

**Descritores:** DBP; Bebê prematuro; DCC; PCAhs; Pneumonia; Ventilação mecânica.

## INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) é a complicação mais comum em bebês prematuros (BPs), principalmente em bebês nascidos com muito baixo peso (MBP) ou extremo baixo peso (EBP). No entanto, a patogênese da DBP ainda não está clara e envolve vários fatores, incluindo suscetibilidade genética, fatores intrauterinos, choque pós-natal, ventilação mecânica, envenenamento por oxigênio, edema pulmonar, infecção etc. Um estudo de longo prazo monitorando o desenvolvimento pulmonar de BPs encontrou VEF1/CVF significativamente menor (o volume expiratório forçado do 1º segundo representa a porcentagem da capacidade vital forçada) em pacientes adultos com DBP com tendência à obstrução das vias aéreas em comparação com indivíduos sem DBP em testes de função pulmonar.<sup>(1)</sup> Bebês com DBP também têm um risco aumentado de desenvolver doenças

respiratórias inferiores e doenças alérgicas do trato respiratório no futuro.<sup>(2)</sup> A incidência de doença cardíaca congênita (DCC) em recém-nascidos é de 5-8/1.000,<sup>(3)</sup> e a incidência é maior em prematuros, especialmente em bebês considerados pequenos para a idade gestacional (PIG).<sup>(4)</sup> A DCC com um shunt da esquerda para a direita pode agravar a pressão da circulação pulmonar, e a força de cisalhamento da mudança danificará as células do endotélio vascular (EV).<sup>(5)</sup> Uma série de alterações, como inflamação pulmonar, coagulação sanguínea, estresse oxidativo, proliferação vascular e acúmulo de células inflamatórias e fibroblastos, resultado dos EVs danificados,<sup>(6,7)</sup> pode aumentar a lesão pulmonar e acelerar a remodelação vascular pulmonar, levando à hipertensão pulmonar (HP). A HP também está entre as complicações graves da DBP.<sup>(8,9)</sup> Como a relação entre DCC e DBP ainda não está clara, é indispensável identificar os fatores de risco para prevenir e tratar a

### Endereço para correspondência:

Shaoru He, Department of NICU, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, School of Medicine, South China University of Technology, 106 Zhongshan 2nd Road, Guangzhou 510000, Guangdong, China.

Tel.: 86 20 8382-7812-61812. E-mail: heshauru\_ys@163.com

Apoio financeiro: Este trabalho foi apoiado pelo Programa Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento da China (2018YFC1002603).

DBP e melhorar o prognóstico do paciente infantil. Este estudo analisou, retrospectivamente, os dados clínicos de crianças com diferentes graus de DBP e de sua posterior internação, além de explorar os fatores de risco para a gravidade da DBP para fornecer uma base para a prevenção e o tratamento da DBP.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo e participantes

Conduzimos um estudo retrospectivo para obter o conjunto de dados predefinido do Hospital Popular da província de Guangdong, Guangdong, China. O hospital admitiu mais de 1.300 recém-nascidos durante 2016-2020. Especificamente para este estudo, rastreamos os neonatos que receberam alta hospitalar entre janeiro de 2016 e junho de 2020, além de todos os casos relacionados incluídos nos critérios diagnósticos do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano (NICHD) de 2018 para DBP.

Consideramos como critérios de exclusão:<sup>(1)</sup> displasia pulmonar congênita,<sup>(2)</sup> doenças metabólicas genéticas e<sup>(3)</sup> doenças cromossômicas. Neste estudo, bebês com DBP foram diagnosticados e classificados de acordo com os critérios modificados pelo NICHD em 2018.<sup>(10)</sup> Se um bebê prematuro (idade gestacional menor que 32 semanas) com DBP tiver doença pulmonar parenquimatosa persistente, confirmação radiográfica de parênquima pulmonar e 36 semanas de idade pós-menstrual (IPM), isso exige uma das faixas de FiO<sub>2</sub>, níveis de oxigênio ou concentrações de O<sub>2</sub> por três ou mais dias consecutivos para manter a saturação de oxigênio arterial na faixa de 90-95%, conforme a Tabela 1 e Figura 1.

De acordo com os graus de DBP nos critérios modificados pelo NICHD em 2018, a DBP é classificada em três níveis: grau I - identificado como leve; grau II - referenciado como moderado; e graus III e IIIA - categorizados como graves, de acordo com a Tabela 1.

Extraímos as seguintes variáveis do sistema de prontuário eletrônico de nosso hospital: idade materna (anos), pré-eclâmpsia (sim/não), infecção intrauterina (sim/não), administração de esteroides pré-natais

(sim/não), idade gestacional (IG) ao nascimento (semanas), peso ao nascer (kg), índice de Apgar em 1 minuto, sexo (masculino/feminino), administração de surfactante (entrada/saída 30 minutos após o nascimento), DCC (sim/não), persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa (PCAhs) (com uma proporção arterial do diâmetro do duto ao peso corporal (mm/kg)  $\geq 1,4$ ),<sup>(11)</sup> duração da ventilação invasiva (dias), reintubação (sim/não), pneumonia (sim/não), septicemia (sim/não), complicações neurológicas (sim/não), incluindo dano cerebral hipóxico-isquêmico, hemorragia ventricular ou leucomalácia, retinopatia da prematuridade (ROP) (sim/não), morte antes da alta do cuidado neonatal (sim/não), duração da hospitalização (dias), uso de oxigênio familiar (sim/não), peso na alta (kg) e reinternação (sim/não). A DCC incluiu pelo menos uma das seguintes doenças: persistência do canal arterial (PCA), defeito do septo ventricular (DSV), estenose aórtica/não arterial, estenose/insuficiência valvar e HP.

### Análise estatística

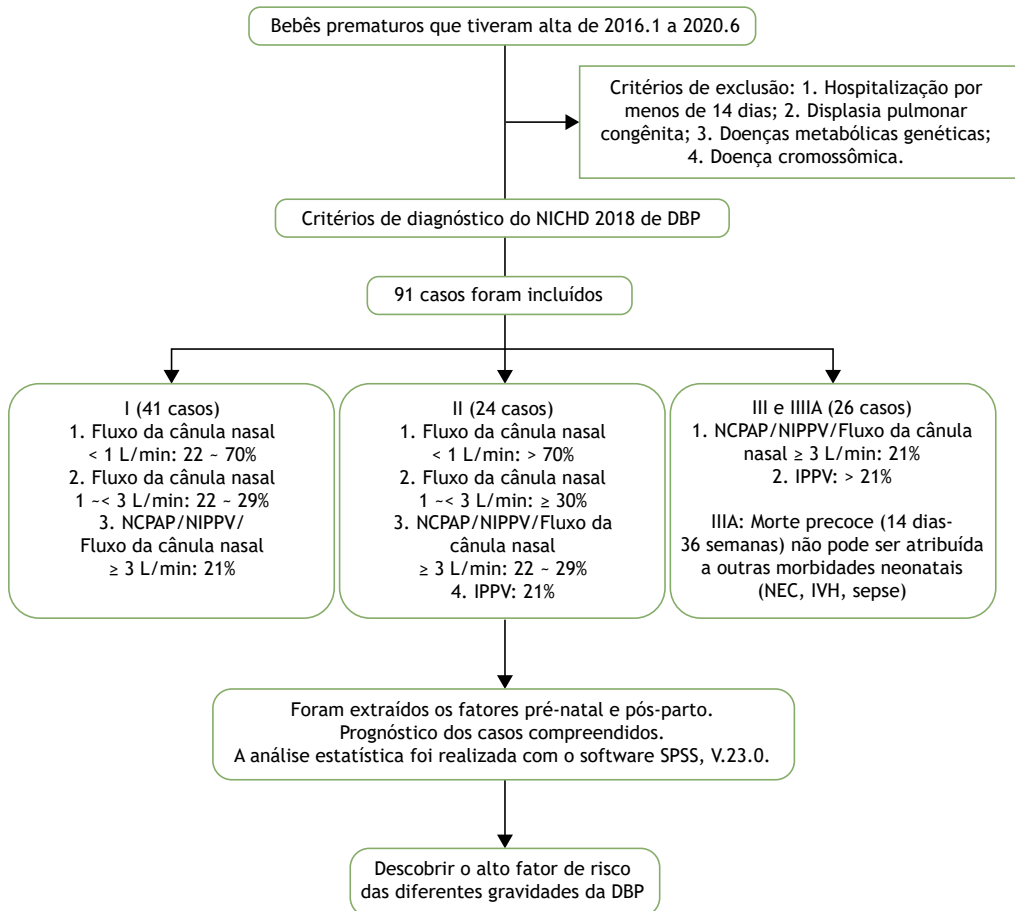
As variáveis de distribuição normal foram apresentadas como  $\bar{x} \pm s$ . Aplicamos o teste de Análise de Variância (ANOVA) de uma via para comparar os grupos. Médias e quantis foram usados para descrever a distribuição de assimetria, enquanto os grupos foram comparados por meio de um teste de soma de postos. Aplicamos X<sup>2</sup>, um teste de Kruskal-Wallis de amostra independente, e análise de ridit para comparar os dados de enumeração. A análise multivariada foi realizada por meio da análise de regressão logística não condicional. O valor de  $p < 0,05$  indica que a diferença é estatisticamente significativa. A análise estatística foi realizada no software SPSS, versão 23.0.

Este estudo usou a análise de ridit, a qual pode converter os dados de notas em dados de contagem.<sup>(12)</sup> Este algoritmo criou estatísticas usando 1, 2, 3..., respectivamente, para representar as diferentes gravidades da doença: quanto maior o valor, mais significativa a doença. O valor médio de ridit (0,5) é o ponto de corte, a partir do qual é possível concluir que, quanto maior o valor de ridit, mais grave é a doença

**Tabela 1.** Graus de DBP dos critérios modificados pelo NICHD em 2018.

Graus	IPPV invasivo*	N-CPAP, NIPPV, ou cânula nasal $\geq 3$ L/min	Fluxo da cânula nasal de 1 a $< 3$ L/min	Hood O <sub>2</sub>	Fluxo da cânula nasal de $< 1$ L/min
I	—	21	22-29	22-29	22-70
II	21	22-29	$\geq 30$	$\geq 30$	$> 70$
III	$> 21$	$\geq 30$			
III(A)	Morte precoce (entre 14 dias de idade pós-natal e 36 semanas) por causa de doença pulmonar parenquimatosa persistente e insuficiência respiratória que não pode ser atribuída a outras morbidades neonatais (por exemplo, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, redirecionamento de cuidados, episódios de sepse etc.).				

\*Excluindo bebês ventilados para doenças primárias das vias aéreas ou condições de controle respiratório central. Os valores são porcentagens. CPAP = pressão positiva contínua nas vias aéreas; IPPV = ventilação com pressão positiva intermitente; N-CPAP = pressão positiva contínua nasal nas vias aéreas; NIPPV = ventilação não invasiva com pressão positiva.



\* O número que segue os diferentes modos de suporte pulmonar se refere à  $FiO_2$ .

**Figura 1.** Ilustração esquemática do estudo.

nesse grupo. Neste estudo, a base de agrupamento da análise de ridit diferiu do teste qui-quadrado. Agrupamos os casos de acordo com a existência de eventos de alto risco e estudamos a gravidade média dos casos, o que pode refletir diretamente a direção e o grau de influência dos fatores de risco na doença. O valor de  $p < 0,05$  indica diferença estatisticamente significativa.

## RESULTADOS

Participaram deste estudo 91 bebês elegíveis, incluindo 9 mortes. Houve 41 casos de DBP grau I, 24 casos de grau II e 26 casos de graus III e IIIA. Dos 9 indivíduos que morreram: 1 caso era de grau I, que desenvolveu sepse grave durante a hospitalização; 3, de grau II, com DCC ou infecções pulmonares múltiplas; 2, de grau III, com uma morte por infecção pulmonar grave e outra desenvolvendo NEC grave; e os 3 restantes, de grau IIIA. Complicações relacionadas e doenças genéticas foram excluídas. As IGs mínima e máxima foram de

25,43 semanas e 31,86 semanas, respectivamente, com média de  $28,88 \pm 1,63$  semanas. Os participantes tiveram um peso médio ao nascer de 1.100 kg (0,920-1,290 kg). Não foram encontradas diferenças significativas na IG, peso ao nascer, proporção de sexo ou proporção PIG entre os três grupos ( $p > 0,05$ ), conforme a Tabela 2.

Diferenças significativas apareceram na proporção de DCC e pneumonia entre os três grupos ( $p_{DCC} = 0,028$ ;  $p_{pneumonia} = 0,012$ ;  $p < 0,05$ ). Uma comparação adicional entre os grupos mostrou uma maior proporção de DCC no grupo grave do que no moderado ( $p = 0,025$ ), enquanto a diferença geral na proporção de PCAhs entre os três grupos também foi significativa ( $p = 0,04$ ). O grupo grave apresentou maior razão de pneumonia do que o grupo leve ( $p = 0,006$ ), ao passo que a comparação entre os outros grupos não foi estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Este estudo também conduziu uma investigação mais aprofundada sobre as infecções pulmonares das crianças

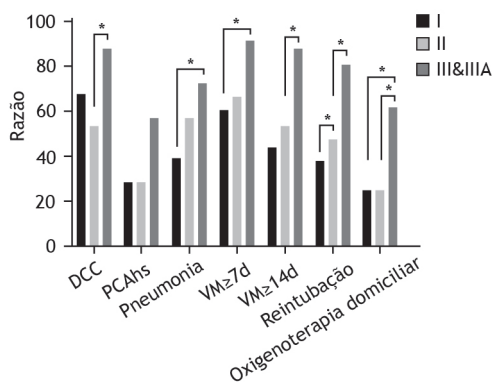
**Tabela 2.** Comparação de fatores de risco, tratamento e prognóstico de diferentes gravidades de DBP.

	I (N = 41)	II (N = 24)	III/IIIA (N = 26)	F/X <sup>2</sup> /Z	P
IG (semanas)	28,8±1,49	28,81±1,55	29,06±1,9	0,217	0,806
Peso ao nascer (kg) M (P25, P75)	1,100 (0,940,1,247)	1,180 (0,942,1,331)	1,070 (0,847,1,385)	1,148	0,563
PIG (%)	4 (9,8)	6 (25)	8 (30,8)	4,987	0,083
Corticosteroides pré-natais (%)	18 (48,6)	11 (47,8)	7 (30,4)	2,173	0,337
Pré-eclâmpsia (%)	4 (9,8)	5 (20,8)	3 (11,5)	1,709	0,425
DCC (%)	28 (68,3)	13 (54,2)	23 (88,5)	7,183	0,028
PCA (%)	18 (48,9)	9 (37,5)	17 (65,4)	4,477	0,107
PCAhS (%)	12(29,3)	7(29,1)	15(57,7)	6,428	0,040
Idade materna ≥ 35 (%)	12 (35,3)	8 (44,4)	7 (35)	0,494	0,781
Pneumonia (%)	14 (34,1)	14 (58,3)	19 (73,1)	10,239	0,006
Infecção pulmonar múltipla (%)	4(28,6)	3(21,4)	11(77,9)	5,334	0,069
Infecção pulmonar Pneumonia-sepse (%)	6(42,9)	4(28,6)	3(15,8)	2,51	0,285
Infecção pulmonar Pneumonia por Klebsiella pneumoniae (%)	3(21,4)	2(14,3)	10(52,6)	6,802	0,033
Septicemia (%)	17 (41,5)	8 (33,3)	7(26,9)	1,523	0,467
Infecção intrauterina (%)	10 (24,4)	10 (41,7)	7(26,9)	2,297	0,317
VM ≥ 3 dias	30 (73,1)	19 (79,2)	25 (96,2)	5,632	0,06
VM ≥ 7 dias	25 (61,0)	16 (66,7)	24 (92,3)	8,016	0,018
VM ≥ 14 dias	18 (43,9)	13 (54,2)	23 (88,5)	13,455	0,001
Pontuação de Apgar em 1 min ≤ 7	22 (59,5)	11 (52,4)	15(65,2)	0,75	0,687
Administração de surfactante ≤ 30 min (%)	6 (15,8)	6 (25)	4 (16,7)	0,907	0,638
Reintubação (%)	15 (37,5)	11 (47,8)	18 (81,8)	11,361	0,003
Complicações neurológicas (%)	15 (36,6)	10 (41,7)	10 (38,5)	0,165	0,921
ROP (%)	25 (61)	10 (41,7)	12 (46,2)	2,7	0,259
Oxigenoterapia domiciliar (%)	10 (25)	5 (25)	13 (61,9)	9,367	0,009
Crescimento de peso (kg/semanas)	0,110±0,033	0,112±0,423	0,120±0,090	0,257	0,774
Re-hospitalização (%)	14(35)	4(20)	7(36,8)	1,699	0,428
Óbito (%)	1 (2,4)	3(12,5)	5(19,2)	5,283	0,071

Os óbitos e os pacientes que interromperam o tratamento foram excluídos da análise de readmissão.

selecionadas e encontrou diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,033$ ) na proporção de pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* entre os grupos, enquanto a incidência de infecções pulmonares microbianas múltiplas e sepse entre as crianças com pneumonia não apresentou diferenças entre os grupos. O estudo não demonstrou diferenças estatisticamente significativas na administração de esteroides pré-natais, fatores maternos (idade e pré-eclâmpsia), baixo índice de Apgar em 1 minuto ( $\leq 7$ ), infecção intrauterina ou sepse entre os três grupos ( $p > 0,05$ ), conforme a Tabela 2 e a Figura 2.

Os três grupos apresentaram proporção de reintubação estatisticamente significativa ( $p = 0,003$ ), sendo o grupo grave com maior valor ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença significativa no número de pacientes que tiveram ventilação mecânica (VM) por mais de três dias entre



\*Representa  $P < 0,05$  em comparação entre os dois grupos.

**Figura 2.** Comparação par a par de fatores de risco e prognóstico entre os grupos.

os três grupos ( $p > 0,05$ ). Diferença estatisticamente significativa ( $p_{7d} = 0,018$ ;  $p_{14d} = 0,001$ ) ocorreu quando a ventilação invasiva se estendeu de 7 para 14 dias. O grupo grave teve maior proporção ( $p < 0,05$ ), mas não houve diferença entre os grupos leve e moderado. Além disso, não foi verificada diferença significativa no número de pacientes tratados com surfactante pulmonar (SP) até 30 minutos após o nascimento entre os três grupos ( $p > 0,05$ ), conforme indicam a Tabela 2 e a Figura 2.

O estudo encontrou proporção significativamente diferente ( $p = 0,009$ ) de BPs com diferentes graus de DBP tratados com oxigenoterapia domiciliar, além de valores muito mais elevados no grupo grave do que nos grupos leve e moderado ( $p < 0,05$ ). As incidências de complicações neurológicas, ROP, mortalidade, taxa de crescimento de peso na UTIN e taxa de re-hospitalização não foram significativamente diferentes entre os três grupos ( $p > 0,05$ ). A proporção de oxigenoterapia domiciliar em crianças com DBP com diferentes gravidades foi estatisticamente significativa ( $p = 0,009$ ). Notavelmente, os casos de óbito e indivíduos que descontinuaram o tratamento foram excluídos da análise de readmissão, de acordo com a Tabela 2 e a Figura 2.

Nosso estudo também conduziu uma análise de ridit, a qual encontrou valores significativamente mais graves de PCAhs-BPs (ridit = 0,619;  $p < 0,05$ ) e nenhuma diferença entre BPs e PCA leve a moderada. O grupo com intubação recorrente ou pneumonia teve uma condição mais grave (ridit  $> 0,5$ ;  $p < 0,001$ ). Levamos em consideração a duração da ventilação invasiva e realizamos uma análise de ridit com base na duração da VM superior a 7 ou 14 dias. O resultado mostrou que mais de 7 dias de ventilação invasiva podem agravar a DBP (ridit  $> 0,5$ ;  $p < 0,001$ ). Os três fatores a seguir foram analisados em BPs com pneumonia incluídos no estudo: a condição de DBP-BPs com infecções pulmonares múltiplas foi mais séria do que a infecção de um único patógeno (ridit = 0,654;  $p < 0,05$ ); a DBP-pneumonia-BPs com

infecção por *Klebsiella pneumoniae* foi mais grave do que a infecção por outros patógenos (ridit = 0,678;  $p < 0,05$ ); a presença de sepse não afetou a gravidade da DBP-pneumonia-BPs ( $p > 0,05$ ), conforme indica a Tabela 3.

A gravidade da DBP foi a variável dependente, e os fatores VM  $\geq 7$  dias, pneumonia, reintubação e DCC foram incluídos nas análises de regressão múltipla. O modelo se mostrou significativo ( $p = 0,001$ ). O  $R^2$  foi de 0,262, o que significa que o modelo poderia explicar uma variação de 26,2% na gravidade da DBP. Os resultados sugeriram que a pneumonia e a reintubação foram os fatores de risco para a progressão da DBP leve a moderada ( $p_{pneumonia} = 0,025$ ; OD = 3,769; 95%IC 1,181-12,027;  $p_{reintubação} = 0,037$ ; OD = 4,71; 95%IC 1,098-20,211). Além disso, a DCC foi significativamente associada à DBP grave ( $p_{DCC} = 0,025$ ; OD = 5,267; IC95% 1,177-23,557), conforme a Tabela 4.

**Tabela 3.** A análise de ridit para os fatores de alto risco de diferentes gravidades de DBP.

Fatores	Ridit médio	T	P
Pneumonia	0,680	4,773	<0,001
Reintubação	0,698	4,973	<0,001
VM $\geq 7$ dias	0,663	4,485	<0,001
VM $\geq 14$ dias	0,698	5,078	<0,001
PCA leve a moderada	0,457	-0,468	0,651
PCAhs	0,619	2,335	0,026
Infecção pulmonar microbiana múltipla	0,654	2,243	0,039
Pneumonia-sepse	0,348	-2,061	0,062
Pneumonia por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,678	2,417	0,030

Infecção pulmonar microbiana múltipla, pneumonia-sepse e pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* foram analisadas entre os BPs com pneumonia incluídos no estudo.

**Tabela 4.** Análise de regressão logística multivariada de fatores de risco para diferentes gravidades de DBP.

Gravidade da DBP	Fatores de risco	P	OD	Exp(B)	95%IC
I-II	DCC	9,277	2,321	9,509	10,581
	Reintubação	0,037	4,710	1,098	20,211
	Pneumonia	0,025	3,769	1,181	12,027
	VM $\geq 7$ dias	0,443	2,086	0,319	13,643
	Constante	0,021			
II-III(A)	DCC	0,030	5,267	1,177	23,557
	Reintubação	0,177	3,033	0,607	15,159
	Pneumonia	0,666	1,334	0,360	4,940
	VM $\geq 7$ dias	0,413	2,321	0,309	17,411
	Constante	0,016			

DCC = doença cardíaca congênita; VM = ventilação mecânica.

## DISCUSSÃO

Atualmente, acredita-se amplamente que a AGS é um fator de risco relacionado à gravidade da DBP. Nos últimos anos, a maioria das UTINs na China adotou os padrões Fenton 2013 ou INTERGROWTH-21<sup>st</sup> para definir o crescimento dos recém-nascidos. No entanto, a detecção de PIGs sempre apresenta diferenças em razão das variações raciais. Portanto, neste estudo, dividimos os casos incluídos de acordo com as curvas divulgadas pelo Capital Children's Research Institute em 2020 de peso neonatal em diferentes IGs na China.<sup>(13)</sup> Os resultados foram contraditórios à opinião dominante. Esta curva pode refletir a distribuição de IGs e o peso ao nascer de BPs com DBP na China com mais precisão. Embora um erro estatístico por causa das amostras insuficientes não deva ser descartado, o resultado provavelmente refletiu uma tendência de características da doença relacionadas ao menor peso ao nascer em um momento em que o tratamento pré-natal com corticoides está se tornando mais sofisticado.

A DAC está associada ao aumento da mortalidade de prematuros e à incidência de algumas doenças, incluindo hemorragia ventricular, hemorragia pulmonar e enterocolite necrosante.<sup>(14)</sup> Analisamos estatisticamente a incidência de DAC entre os casos participantes. A DCC revelou ter sido significativamente associada à DBP grave (OD = 5,267; p = 0,03). No entanto, Pappas et al.<sup>(15)</sup> não relataram relação entre DCC e DBP em lactentes com MBP menor que 1.000g. No entanto, há ainda muita discussão sobre a relação entre DCC e DBP. Os recém-nascidos com DCC apresentam função cardíaca prejudicada e necessitam de extenso suporte respiratório após a cirurgia, além de serem frequentemente diagnosticados com DBP no momento da alta. É por essa razão que o efeito da DCC na DBP tem sido muito subestimado.

Neste estudo, a incidência de PCAhs nos casos inscritos também foi analisada estatisticamente. A análise de ridit revelou que a condição dos BPs com PCAhs era significativamente mais grave (ridit = 0,619; p < 0,05), e nenhuma diferença apareceu entre PCA leve a moderada e crianças saudáveis. As alterações hemodinâmicas causadas por essas malformações cardíacas específicas eram provavelmente a principal causa de exacerbação da DBP. No passado, o shunt sanguíneo causado por defeito do septo atrial (DSA) era considerado inofensivo em pediatria, mas só era adequado a lactentes com pulmão bem desenvolvido, teoria que desconsiderava o tamanho do DSA. O desenvolvimento pulmonar em BPs, especialmente em BPs extremos, já é imperfeito. Para bebês com lesão pulmonar, qualquer fator que leve ao aumento da carga de circulação pulmonar agrava sua condição.<sup>(16)</sup>

Em comparação com bebês nascidos a termo, BPs com IG < 32 semanas têm pressão arterial mais alta na adolescência, enquanto o ventrículo esquerdo e a aorta encolhem.<sup>(17)</sup> Se seus pulmões estivessem com circulação excessiva ou não, bebês com DCC teriam desenvolvimento vascular pulmonar prejudicado e

secreção das células alveolares II de SP até certo ponto. Portanto, ao estudar os BPs com DCC, a influência da hemodinâmica merece mais atenção. Diferentes tipos de malformações cardíacas devem ser analisados de acordo com o estado da doença para se obterem resultados mais precisos e servir de referência para o diagnóstico clínico e tratamento. Recentemente, em um estudo de acompanhamento de quase 100 crianças com doenças respiratórias alérgicas, nossa equipe descobriu que as crianças com DCC apresentavam alta reatividade das vias aéreas após a cirurgia. Além disso, a incidência de asma era maior do que em crianças saudáveis.

O uso prolongado de ventilação invasiva pode causar graves danos aos pulmões e afetar o desenvolvimento do recém-nascido ao longo da vida. Estudos demonstraram aumento do risco de DBP em BPs com IG menor que 28 semanas que tiveram duração de VM de 3 a 5 dias.<sup>(18)</sup> Ao investigar 200 lactentes, Amit Sharma concluiu que, juntamente com os critérios diagnósticos estabelecidos em 2001, o cumulativo da VM por 7 dias ou mais nos primeiros 21 dias após o nascimento previa DBP moderada a grave.<sup>(19)</sup> Embora a extubação precoce seja a maneira mais direta de aliviar a lesão pulmonar causada pela VM,<sup>(20)</sup> ela costuma falhar por causa do momento impróprio. A reintubação é um fator de risco significativo para DBP.<sup>(21)</sup> Neste estudo, as análises adicionais de ridit e regressão realizadas revelaram que aqueles que sofreram reintubação representaram casos mais graves. Considerando que, nos últimos anos, as características da DBP mudaram, para redefinir o impacto da duração da ventilação invasiva nos BPs-DBP e explorar um melhor momento para extubação, nossas análises seguiram os novos critérios diagnósticos em 2018. Nossos resultados sugeriram que os BPs-DBP com VM ≥ 7 dias foram mais graves, mas se mostraram insignificantes na análise de regressão logística múltipla. O diagnóstico final de DBP moderada e grave em indivíduos com reintubação foi cerca de cinco vezes mais provável do que DBP leve (OD = 4,71), sugerindo que é questionável encurtar ao máximo a duração da ventilação invasiva.

A pneumonia associada à ventilação (PAV) é um dos fatores críticos que levam ao suporte respiratório prolongado em neonatos e um fator de risco para DBP em BPs.<sup>(22)</sup> Com base nisso, este estudo concluiu que a pneumonia também estava associada à gravidade da DBP (OD = 3,769), que foi um agravante significativo das doenças. Analisamos ainda a infecção pulmonar de diferentes gravidades de DBP-BPs. Os casos de bebês com infecções pulmonares múltiplas e pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* foram mais graves do que aqueles com um único patógeno ou infecção não por *Klebsiella pneumoniae* (ridit > 0,5; p < 0,05). Esse resultado provavelmente esteja relacionado à DBP grave, mas não se deve descartar a chance de infecção pulmonar (múltiplos patógenos/patógenos hospitalares comuns) causada pelo suporte respiratório prolongado. Além disso, em razão do número insuficiente de casos ou da alta vigilância de nosso centro para sepse, a influência da pneumonia associada à sepse no quadro da DBP

foi insignificante. A alta proporção de neutrófilos/linfócitos em 72 horas tem sido relatada como um preditor precoce de DBP.<sup>(23)</sup> Portanto, para um melhor conhecimento da relação entre pneumonia e DBP, o tempo de infecção deve ser considerado.

O suporte respiratório e os cuidados de enfermagem após a extubação também desempenham um papel decisivo nos resultados da extubação. Alternativas mais seguras são urgentemente necessárias para reduzir os danos pulmonares causados pela VM prolongada. Em comparação com a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), a ventilação mecânica não invasiva (VNI) reduziu a taxa de falha de extubação<sup>(24)</sup> e a incidência de DBP. A cânula nasal de alto fluxo aquecida e umidificada (*Heated-Humidified High Flow Nasal Cannula* - HFNV) também pode minimizar a reintubação e acelerar a remoção de CO<sub>2</sub>.<sup>(25-28)</sup>

A DBP tem uma influência de longo prazo no crescimento respiratório. Uma análise estatística de prematuros extremos entre 2016 e 2018, realizada no Reino Unido, revelou que 68% dos BPs que ainda precisaram de oxigenoterapia domiciliar após a alta tiveram DBP,<sup>(29)</sup> enquanto 49% necessitaram de outra hospitalização um ano após o nascimento.<sup>(30,31)</sup> Nosso estudo analisou o prognóstico dos lactentes atendidos e encontrou correlação positiva da probabilidade de alta com oxigênio e gravidade da DBP. Simultaneamente, não houve diferença na incidência de complicações neurológicas, ROP e re-hospitalização entre bebês com diferentes gravidades. Consistente com os resultados de estudos anteriores, os três grupos apresentaram pouca diferença na taxa de ganho de peso durante a internação, possivelmente por causa do acompanhamento abrangente e contínuo do desenvolvimento e saúde dos bebês no hospital.<sup>(32)</sup> É necessário um plano de acompanhamento para

uma maior compreensão dos efeitos de longo prazo da DBP no desenvolvimento infantil, como cognição, linguagem e desenvolvimento pulmonar.

Neste estudo, a análise de ridit foi introduzida para converter dados de notas em dados de medição, que podem refletir intuitivamente a direção da influência e o grau de diferentes fatores de doença. No entanto, isso não pode evitar a dependência de informações de prontuários médicos, vies de seleção ou ausência de variáveis não medidas no estudo retrospectivo. O vies de dados foi atenuado por critérios claros de inclusão e exclusão e desenhos de estudos de coorte perinatais e pós-parto detalhados.

Em conclusão, DCC, PCAhs, VM  $\geq$  7 dias, reintubação, pneumonia, especialmente as infecções pulmonares microbianas múltiplas, e pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* estão significativamente associadas à gravidade da DBP e podem ser consideradas como eventos preditivos para DBP moderada e grave. A probabilidade de oxigenoterapia domiciliar está positivamente correlacionada com a condição de DBP. O efeito específico da DCC no desenvolvimento pulmonar a longo prazo de crianças com DBP será a orientação primária de nossa equipe.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribution statement : (1) Concepção e design: Minqiao Jian, Shaoru He; (2) Apoio administrativo: Yumei Liu; (3) Fornecimento de materiais de estudo ou pacientes: Bowen Feng, Juan Gui, Manli Zheng; (4) Coleta e montagem de dados: Minqiao Jian, Caisheng Liu, Xiaohui Zhang; (5) Análise e interpretação de dados: Minqiao Jian, Xiaoqing Liu, Manli Zheng; (6) Escrita do manuscrito: Todos os autores; (7) Aprovação final do manuscrito: Todos os autores.

## REFERÊNCIAS

- Doyle LW, Irving L, Haikerwal A, Lee K, Ranganathan S, Cheong J. Airway obstruction in young adults born extremely preterm or extremely low birth weight in the postsurfactant era. *Thorax*. 2019;74(12):1147-53. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213757>. PMID:31558625.
- Jain D, Feldman A, Sangam S. Predicting long-term respiratory outcomes in premature infants: is it time to move beyond bronchopulmonary dysplasia? *Children*. 2020;7(12):283. <http://dx.doi.org/10.3390/children7120283>. PMID:33321724.
- Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, et al. Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr*. 2009;98(3):472-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01152.x>. PMID:19046347.
- Tanner K, Sabrine N, Wren C. Cardiovascular malformations among preterm infants. *Pediatrics*. 2005;116(6):e833-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0397>. PMID:16322141.
- Evans CE, Cober ND, Dai ZY, Stewart DJ, Zhao YY. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021;2003957. No prelo. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03957-2020>. PMID:33509961.
- Huertas A, Perros F, Tu L, Cohen-Kaminsky S, Montani D, Dorfmueller P, et al. Immune dysregulation and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: a complex interplay. *Circulation*. 2014;129(12):1332-40. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004555>. PMID:24664216.
- Kurakula K, Smolders VFED, Tura-Ceide O, Jukema JW, Quax PHA, Goumans MJ. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension: cause or Consequence? *Biomedicines*. 2021;9(11):57. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9010057>. PMID:33435311.
- Choi EK, Jung YH, Kim HS, Shin SH, Choi CW, Kim EK, et al. The impact of atrial left-to-right shunt on pulmonary hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(5):317-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.12.006>. PMID:26328892.
- de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2018;84(Suppl 1):68-77. <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-018-0082-0>. PMID:30072805.
- Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>. PMID:29551318.
- Mohlert LA, Hallberg J, Broberg O, Rydberg A, Halvorsen CP, Liuba P, et al. The preterm heart in childhood: left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2):e007742. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.007742>. PMID:29353231.
- Marfak A, Youlyouz-Marfak I, El Achhab Y, Saad E, Nejari C, Hilali A, et al. Improved RIDIT statistic approach provides more intuitive and

- informative interpretation of EQ-5D data. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):63. <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-020-01313-3>. PMID:32156274.
13. Capital Institute of Pediatrics. Growth standard curves of birth weight, length and head circumference of Chinese newborns of different gestation. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(9):738-46. PMID:32872714.
  14. Singh Y, Fraisse A, Erdeva O, Atasay B. Echocardiographic diagnosis and hemodynamic evaluation of patent ductus arteriosus in Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Infants. *Front Pediatr*. 2020;8:573627. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.573627>. PMID:33330274.
  15. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, Kendrick DE, Das A, Higgins RD, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early Hum Dev*. 2012;88(7):509-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.12.013>. PMID:22236557.
  16. Varghese N, Rios D. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia: a review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2019;32(4):140-8. <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2018.0984>. PMID:31871821.
  17. Kowalski RR, Beare R, Doyle LW, Smolich JJ, Cheung MMH, Callanan C, et al. Elevated blood pressure with reduced left ventricular and aortic dimensions in adolescents born extremely preterm. *J Pediatr*. 2016;172:75-80.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.020>. PMID:26873655.
  18. Berger J, Mehta P, Bucholz E, Dziura J, Bhandari V. Impact of early extubation and reintubation on the incidence of bronchopulmonary dysplasia in neonates. *Am J Perinatol*. 2014;31(12):1063-72. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1371702>. PMID:24683068.
  19. Sharma A, Xin YM, Chen XG, Sood BG. Early prediction of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(3):290-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.12.001>. PMID:32217025.
  20. Friedman CA, Menchaca RC, Baker MC, Rivas CK, Laberge RN, Rios EH, et al. Bubble nasal CPAP, early surfactant treatment, and rapid extubation are associated with decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight newborns: efficacy and safety considerations. *Respir Care*. 2013;58(7):1134-42. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01998>. PMID:23106970.
  21. Kidman AM, Manley BJ, Boland RA, Davis PG, Bhatia R. Predictors and outcomes of extubation failure in extremely preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(6):913-9. <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.15356>. PMID:33486799.
  22. Kushnareva MV, Keshishyan ES, Balashova ED. The etiology of neonatal pneumonia, complicated by bronchopulmonary dysplasia. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(4):429-36. <http://dx.doi.org/10.3233/NPM-17159>. PMID:31381532.
  23. Sun Y, Chen CE, Zhang XX, Weng XC, Sheng AQ, Zhu YK, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is an early predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr*. 2019;7:464. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00464>. PMID:31781524.
  24. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD003212. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>. PMID:28146296.
  25. Aktas S, Unal S, Aksu M, Ozcan E, Ergenekon E, Turkyilmaz C, et al. Nasal HFOV with binasal cannula appears effective and feasible in ELBW newborns. *J Trop Pediatr*. 2016;62(2):165-8. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmv088>. PMID:26710797.
  26. Zhu XW, Zhao JN, Tang SF, Yan J, Shi Y. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with moderate-severe respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(8):1038-42. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23755>. PMID:28672094.
  27. Thatrimontrichai A, Sirianansopa K, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneenil G. Comparison of endotracheal reintubation between nasal high-frequency oscillation and continuous positive airway pressure in neonates. *Am J Perinatol*. 2020;37(4):409-14. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1679932>. PMID:30780186.
  28. Bottino R, Pontiggia F, Ricci C, Gambacorta A, Paladini A, Chijenas V, et al. Nasal high-frequency oscillatory ventilation and CO2 removal: a randomized controlled crossover trial. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(9):1245-51. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24120>. PMID:29999596.
  29. Primhak RA, Hicks B, Shaw NJ, Donaldson GC, Balfour-Lynn IM. Use of home oxygen for children in England and Wales. *Arch Dis Child*. 2011;96(4):389-92. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.180653>. PMID:20522469.
  30. Lo J, Zivanovic S, Lunt A, Alcazar-Paris M, Andradi G, Thomas M, et al. Longitudinal assessment of lung function in extremely prematurely born children. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(3):324-31. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23933>. PMID:29316378.
  31. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108-13. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2522>. PMID:16818555.
  32. Dassios T, Williams EE, Hickey A, Bunce C, Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia and postnatal growth following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(4):386-91. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320816>. PMID:33334820.