



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

VICTORIA CRISTINA ESCOBAR

**INFLUÊNCIA DA DURAÇÃO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA E
DAS ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS NO
DESENVOLVIMENTO DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR
EM PREMATUROS EXTREMOS**

VICTORIA CRISTINA ESCOBAR

**INFLUÊNCIA DA DURAÇÃO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA E
DAS ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS NO
DESENVOLVIMENTO DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR
EM PREMATUROS EXTREMOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Pitágoras Unopar [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Suziane Probst

Londrina
2026

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

E74i Escobar, Victoria Cristina.
Influência da duração da ventilação mecânica e das estratégias ventilatórias no desenvolvimento da displasia broncopulmonar em prematuros extremos / Victoria Cristina Escobar. - Londrina, 2026.
113 f. : il.

Orientador: Vanessa Suziane Probst.
Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2026.
Inclui bibliografia.

1. Displasia broncopulmonar - Tese. 2. Prematuridade extrema - Tese. 3. Ventilação mecânica - Tese. I. Probst, Vanessa Suziane . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. III. Título.

CDU 61

VICTORIA CRISTINA ESCOBAR

**INFLUÊNCIA DA DURAÇÃO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA E DAS
ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS NO DESENVOLVIMENTO DA
DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM PREMATUROS EXTREMOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Pitágoras Unopar [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Vanessa Suziane Probst
Universidade Estadual de Londrina

Prof^a. Vivian Mara Gonçalves de Oliveira
Azevedo
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Mahara-Daian Garcia Lemes Proenca
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”

Prof. Thais Jordão Perez Sant'Anna Motta
Universidade Federal do Amazonas

Prof. Silvana Alves Pereira
Universidade Federal do Rio Grande do
Norte

Londrina, 14 de abril de 2026.

**Dedico este trabalho a todos os bebês
prematuros com os quais tive o privilégio de
cruzar caminhos, cuja resiliência, força e
vontade de viver seguem me surpreendendo
e inspirando dia após dia.**

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Gustav Jung

ESCOBAR, Victoria Cristina. **Influência da duração da ventilação mecânica e das estratégias ventilatórias no desenvolvimento da displasia broncopulmonar em prematuros extremos**. 2026. 113 folhas. Tese de doutorado (programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Pitágoras Unopar [UNOPAR]) – Universidade Estadual de Londrina, 2026.

RESUMO

Introdução: A displasia broncopulmonar (DBP) é uma importante complicação em recém-nascidos com idade gestacional inferior a 28 semanas. Apesar de sua fisiopatologia multifatorial, a exposição à ventilação mecânica invasiva constitui um dos principais determinantes da lesão pulmonar nessa população, especialmente considerando a vulnerabilidade do pulmão imaturo nas fases iniciais do desenvolvimento. Esta tese teve como objetivo analisar a associação entre estratégias ventilatórias e o desenvolvimento de DBP em prematuros extremos, com ênfase no impacto do tempo cumulativo de ventilação mecânica invasiva na gravidade da doença. **Métodos:** Foram realizados dois estudos complementares. Inicialmente, uma revisão narrativa da literatura foi conduzida com busca na base PubMed/MEDLINE entre janeiro de 2016 e janeiro de 2026, incluindo estudos originais, ensaios clínicos e revisões sistemáticas que abordassem modalidades ventilatórias e desfechos respiratórios em recém-nascidos prematuros extremos. Em seguida, foi desenvolvido um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, com dados clínicos prospectivamente inseridos no banco da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, envolvendo 17 centros. Foram incluídos 1075 recém-nascidos com idade gestacional ≤ 28 semanas, com diagnóstico de DBP e exposição à ventilação mecânica invasiva, que sobreviveram por mais de 28 dias. A curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi utilizada para identificar o ponto de corte do tempo em ventilação mecânica associado à DBP moderada/grave, seguida de regressão logística multivariada e validação interna. **Resultados:** A revisão narrativa demonstrou que estratégias ventilatórias protetoras voltadas à redução da exposição à ventilação mecânica invasiva são fundamentais para menores taxas de DBP. A ventilação não invasiva precoce, especialmente a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), reduz a necessidade de intubação e o tempo de ventilação invasiva, enquanto modalidades invasivas isoladas não demonstram benefício consistente na redução da incidência da doença. A ventilação com volume alvo reduz volutrauma, mas seu impacto sobre a DBP depende da exposição cumulativa ao longo do tempo. Outras modalidades avançadas, como a ventilação de alta frequência e assistência ventilatória ajustada neuralmente (NAVA) apresentam benefícios fisiológicos, mas carecem de evidência robusta quanto à redução da incidência da doença. No estudo multicêntrico, o ponto de corte de 33 dias ou mais de ventilação mecânica invasiva apresentou sensibilidade de 62%, especificidade de 86% e área sob a curva de 0,82 para discriminar DBP moderada/grave. A ventilação mecânica por ≥ 33 dias associou-se de forma independente à DBP moderada/grave (Odds Ratio [OR] 9,34; Intervalo de confiança [IC] 95% 6,35–13,75). A hipertensão pulmonar associou-se positivamente à gravidade (OR 2,33; IC 95% 1,31–4,15), enquanto maior peso ao nascimento (OR 0,997; IC 95% 0,996–0,998) apresentou efeito protetor. Na amostra de validação, 84,5% dos pacientes com DBP moderada/grave foram expostos à

ventilação mecânica por ≥ 33 dias. **Conclusão:** A duração cumulativa da ventilação mecânica invasiva constitui marcador temporal independente e clinicamente relevante para identificação de prematuros extremos com maior risco de DBP moderada/grave. Os achados reforçam que a redução da incidência da DBP depende menos da escolha isolada de uma modalidade ventilatória e mais da adoção de estratégias precoces e integradas que minimizem a exposição prolongada ao suporte invasivo no pulmão imaturo.

Palavras-chave: Displasia broncopulmonar. Recém-Nascido Prematuro Extremo. Ventilação mecânica. Respiração com Pressão Positiva.

ESCOBAR, Victoria Cristina. **Influence of Mechanical Ventilation Duration and Ventilatory Strategies on the Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants**. 2026. 113 pages. PhD thesis of the Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences (Associated Program between the State University of Londrina [UEL] and Pitagoras University Unopar Anhanguera) – State University of Londrina, 2026.

ABSTRACT

Introduction: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a major complication in infants born at less than 28 weeks of gestation. Despite its multifactorial pathophysiology, exposure to invasive mechanical ventilation is one of the main determinants of lung injury in this population, particularly given the vulnerability of the immature lung in the early stages of development. This thesis aimed to analyze the association between ventilatory strategies and the development of BPD in extremely preterm infants, with emphasis on the impact of cumulative duration of invasive mechanical ventilation on disease severity. **Methods:** Two complementary studies were conducted. First, a narrative literature review was performed using PubMed/MEDLINE, including studies published between January 2016 and January 2026, comprising original studies, clinical trials, and systematic reviews addressing ventilatory modalities and respiratory outcomes in extremely preterm infants. Subsequently, a multicenter retrospective cohort study was conducted using clinical data prospectively entered into the Brazilian Neonatal Research Network database, involving 17 centers. A total of 1,075 infants with gestational age ≤ 28 weeks, diagnosed with BPD and exposed to invasive mechanical ventilation, who survived for more than 28 days, were included. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to identify the cutoff point for duration of mechanical ventilation associated with moderate/severe BPD, followed by multivariable logistic regression and internal validation. **Results:** The narrative review demonstrated that lung-protective ventilatory strategies aimed at reducing exposure to invasive mechanical ventilation are essential for lowering BPD rates. Early noninvasive ventilation, particularly continuous positive airway pressure (CPAP), reduces the need for intubation and duration of invasive ventilation, whereas isolated invasive modes have not shown consistent benefit in reducing disease incidence. Volume-targeted ventilation reduces volutrauma, but its impact on BPD depends on cumulative exposure over time. Other advanced modalities, such as high-frequency ventilation and neurally adjusted ventilatory assist (NAVA), provide physiological benefits but lack robust evidence for reducing disease incidence. In the multicenter study, a cutoff of ≥ 33 days of invasive mechanical ventilation showed a sensitivity of 62%, specificity of 86%, and an area under the curve of 0.82 for discriminating moderate/severe BPD. Mechanical ventilation for ≥ 33 days was independently associated with moderate/severe BPD (odds ratio [OR] 9.34; 95% confidence interval [CI] 6.35–13.75). Pulmonary hypertension was positively associated with disease severity (OR 2.33; 95% CI 1.31–4.15), while higher birth weight showed a protective effect (OR 0.997; 95% CI 0.996–0.998). In the validation sample, 84.5% of patients with moderate/severe BPD had been exposed to mechanical ventilation for ≥ 33 days. **Conclusion:** The cumulative duration of invasive mechanical ventilation constitutes an independent and clinically relevant temporal marker for identifying extremely preterm infants at higher risk of

moderate/severe BPD. These findings reinforce that reducing BPD incidence depends less on the isolated choice of a ventilatory modality and more on the adoption of early, integrated strategies that minimize prolonged exposure to invasive support in the immature lung.

Key words: Bronchopulmonary Dysplasia. Infant, Extremely Premature. Mechanical Ventilation. Positive-Pressure Respiration.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Evolução dos critérios diagnósticos da displasia broncopulmonar ao longo do tempo	26
---	----

ARTIGO 2

Figura 1 – Fluxograma do estudo.....	60
Figura 2 – Ponto de corte do tempo em ventilação mecânica. Curva ROC do tempo em ventilação mecânica com maior chance de desenvolvimento de DBP moderada/grave	62

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1– Resumo da estratégia de busca35

Tabela 2– Características dos estudos envolvendo VNI e seus impactos na falha respiratória, necessidade de reintubação e incidência da DBP em prematuros38

Tabela 3– Características dos estudos envolvendo estratégias avançadas de VMI e seu impacto na displasia broncopulmonar em prematuros46

ARTIGO 2

Tabela 1 – Características dos pacientes incluídos no estudo60

Tabela 2 – Comparação entre os grupos de RNPT com DBP leve e moderada/grave61

Tabela 3 – Regressão logística para prever a probabilidade de desenvolver DBP moderada/grave com base em variáveis clínicas e perinatais...63

Tabela 4 – Características dos pacientes incluídos na amostra de validação63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	Área sob a curva
BP-CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas de dois níveis pressóricos
cmH ₂ O	Centímetros de água
CNAF	Cateter nasal de alto fluxo
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas (<i>continuous positive airway pressure</i>)
DBP	Displasia broncopulmonar
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	Ensaio clínico aleatório
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
G	Gramas
HFJV	Ventilação de alta frequência a jato
HFOV	Ventilação oscilatória de alta frequência
HP	Hipertensão pulmonar
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IOT	Intubação
L/min	Litros por minuto
M	Masculino
MAP	Pressão média constante nas vias aéreas
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NAVA	Assistência ventilatória ajustada neuralmente
nCPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas – nasal
NHFOV	Ventilação não invasiva de alta frequência oscilatória
NIH	National Institutes of Health
NIPPV	Ventilação não invasiva com pressão positiva (<i>non-invasive positive pressure ventilation</i>)
NOi	Óxido nítrico inalatório
O ₂	Oxigênio

OR	Razão de chance
PCA	Persistência do canal arterial
PEEP	Pressão expiratória positiva ao final da expiração
pH	Potencial hidrogeniônico
PN	Peso ao nascimento
PS	Pressão de suporte
PubMed	<i>Public/Publisher</i> MEDLINE
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido pré-termo
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROP	Retinopatia da prematuridade
SDR	Síndrome do desconforto respiratório
SIMV	Ventilação mandatória intermitente sincronizada
SNAPPE-II	<i>Score for neonatal acute physiology perinatal extension version II</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa (<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>)
UTI	Unidade de terapia intensiva
VAF	Ventilação de alta frequência
VG	Volume garantido
VILI	Lesão pulmonar induzida pela ventilação (<i>ventilator-induced lung injury</i>)
VM	Ventilação mecânica
VMI	Ventilação mecânica invasiva
VNI	Ventilação mecânica não invasiva
VTV	Ventilação com volume alvo (<i>volume-target ventilation</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO	16
2.1 PREMATURIDADE	16
2.1.1 Epidemiologia	16
2.1.2 Fatores de Risco Para o Parto Prematuro	16
2.1.3 Principais Complicações Associadas ao Parto Prematuro	17
2.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA E DESMAME VENTILATÓRIO EM NEONATOLOGIA	19
2.2.1 Estratégias Ventilatórias Protetoras em Neonatologia	20
2.2.2 Desmame Ventilatório e Extubação em Recém-Nascidos Prematuros	22
2.3 DISPLASIA BRONCOPULMONAR	23
2.3.1 Evolução Histórica da Definição e Diagnóstico da DBP	24
2.3.2 Fisiopatologia da DBP	27
2.3.3 Tratamento clínico da DBP	28
2.3.4 Fisioterapia na DBP	29
3 ARTIGO 1: Estratégias ventilatórias em prematuros extremos e sua associação com a displasia broncopulmonar: uma revisão narrativa	31
4 ARTIGO 2: Influência do tempo em ventilação mecânica na gravidade da displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros extremos: estudo multicêntrico	53
CONCLUSÃO GERAL	70
REFERÊNCIAS	71
APÊNDICES	78
APÊNDICE A – Parecer da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais	79
APÊNDICE B – Parecer Substanciado do Comitê de Ética em Pesquisas	81
APÊNDICE C – Termo de Uso de Banco de Dados para Pesquisa	88

APÊNDICE D – Termo de Confidencialidade e Sigilo	89
--	----

ANEXOS	90
---------------------	----

ANEXO A – Normas de formatação do periódico Pediatric Medicine	91
--	----

ANEXO B – Normas de formatação do periódico BMC Pediatrics.....	105
---	-----

1. INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) acomete uma parcela expressiva dos recém-nascidos prematuros extremos, definidos como aqueles nascidos com idade gestacional inferior a 28 semanas, permanecendo como uma das principais morbidades associadas à prematuridade extrema(1). Apesar de sua fisiopatologia multifatorial, que envolve exposições antenatais, condições inflamatórias, fatores nutricionais e possivelmente genéticos, a lesão pulmonar associada à ventilação mecânica invasiva encontra-se amplamente estabelecida na literatura como um dos principais determinantes da doença(2).

Embora as estratégias atuais priorizem o uso da ventilação não invasiva como suporte respiratório inicial, uma proporção significativa dos prematuros extremos ainda necessita de intubação e ventilação mecânica invasiva durante a internação(3). Diversas modalidades e estratégias ventilatórias foram desenvolvidas com o objetivo de minimizar a lesão pulmonar induzida pela ventilação (*ventilator-induced lung injury* – VILI). No entanto, os prematuros extremos encontram-se particularmente vulneráveis a esse tipo de injúria, uma vez que o nascimento ocorre durante as fases canalicular e sacular do desenvolvimento pulmonar, períodos marcados por intensa remodelação estrutural. Nesse contexto, processos de desenvolvimento, lesão e reparo pulmonar coexistem, potencializando os efeitos deletérios da exposição ventilatória(4, 5).

Evidências crescentes sugerem que, além da simples exposição à ventilação mecânica invasiva, o tempo cumulativo dessa exposição exerce papel central na determinação da gravidade da DBP(6, 7). Enquanto a forma leve da doença tende a apresentar menor repercussão clínica, a DBP moderada e grave associa-se a maior morbidade respiratória e sistêmica, reforçando a importância de compreender o impacto da duração da ventilação mecânica no desfecho pulmonar de prematuros extremos(7, 8).

Assim, a presente tese tem como objetivo descrever e discutir, por meio de uma revisão narrativa, as principais modalidades ventilatórias utilizadas em prematuros extremos e sua associação com o desenvolvimento da DBP. Complementarmente, busca-se determinar o número de dias de ventilação mecânica associado ao desenvolvimento de DBP moderada e grave em RNPT, por meio da análise de dados clínicos provenientes de múltiplos centros brasileiros. Ao

correlacionar o tempo de ventilação mecânica com os desfechos respiratórios, pretende-se identificar um ponto de inflexão temporal associado a maior risco de DBP moderada e grave, contribuindo para o refinamento das práticas assistenciais e para a elaboração de estratégias de prevenção baseadas em evidências.

2. REVISÃO DE LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO

2.2 PREMATURIDADE

2.2.1 Epidemiologia

O nascimento prematuro corresponde a 10% dos nascimentos mundialmente(9). Ele contribui substancialmente para o aumento da mortalidade infantil, sendo a principal causa de óbitos neonatais em contextos globais(10), e este risco é inversamente proporcional à idade gestacional ao nascimento: os recém-nascidos prematuros extremos (<28 semanas) apresentam o maior risco, seguidos pelos muito prematuros (nascidos entre 28 e 32 semanas) e os prematuros moderados e tardios (32 a 37 semanas de idade gestacional)(9). No Brasil, as estimativas mais recentes apontam para uma taxa de prevalência de aproximadamente 11% nos nascidos vivos(11).

2.2.2 Fatores de Risco Para o Parto Prematuro

As principais causas do nascimento prematuro podem ser: parto espontâneo com membranas intactas, nascimento prematuro com ruptura de membranas e interrupção por indicação médica. As indicações para interrupção da gestação pode ser por causa materna ou fetal, com o objetivo de preservar a vida da mãe e/ou do recém-nascido(12). Dentre os fatores mais comuns que levam a qualquer uma destas causas, destacam-se a ruptura prematura de membranas, infecções maternas e placentárias, distúrbios hipertensivos gestacionais, a restrição de crescimento intrauterino e gestação múltipla(13). Além destes, fatores maternos como nutrição inadequada, história prévia de prematuridade e condições socioeconômicas desfavoráveis também contribuem para o aumento do risco de nascimento pré-termo(14).

A etiologia do parto prematuro é, portanto, complexa e multifatorial, refletindo uma interação entre fatores biológicos, ambientais e socioeconômicos. Isto reforça a importância do acompanhamento pré-natal rigoroso e do reconhecimento precoce de gestantes em risco.

2.2.3 Principais Complicações Associadas ao Nascimento Prematuro

As complicações relacionadas à prematuridade, mesmo que não extrema, são diversas, e podem se estender desde o período neonatal até a vida adulta(13, 15). Durante a internação, esse recém-nascidos frequentemente apresentam complicações neurológicas como hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular, o que contribui para o atraso do desenvolvimento motor, paralisia cerebral, déficits cognitivos, transtornos neurocomportamentais e do neurodesenvolvimento, além de disfunções sensoriais (como déficits auditivos, visuais – como a retinopatia da prematuridade - e de processamento sensorial)(16).

Os sistemas renal, gastrointestinal e endócrino também podem ser acometidos em decorrência da prematuridade. Como 60% da formação renal ocorre no terceiro trimestre da gestação e encerra-se em torno de 36 semanas, os recém-nascidos prematuros (RNPT) apresentam rins proporcionalmente menores, com menor número de néfron, predispondo à hiperinfiltração glomerular compensatória, e que a longo prazo pode levar à esclerose glomerular e à doença renal crônica(17-19). O comprometimento do desenvolvimento gastrointestinal predispõe a distúrbios alimentares prolongados que podem persistir até a infância, que podem ter efeitos no crescimento e desenvolvimento dos RNPT(20). Estes problemas vão desde dificuldades de deglutição e disfagia, até a disbiose intestinal devido a hospitalização prolongada e uso de antibióticos, levando ao aumento de doenças gastrointestinais(20, 21). A ocorrência do nascimento antes da completa formação dos órgãos endócrinos também pode prejudicar o crescimento por interromper o desenvolvimento intrauterino e expor o bebê a condições que afetam a nutrição, hormônios e metabolismo, levando-o a um crescimento lento, menor estatura final e maior risco de obesidade futura, especialmente se houver um ganho de peso acelerado após o nascimento, efeito que pode ser atenuado pelo aleitamento materno(16).

Alterações nas funções cardiovasculares também estão associadas ao nascimento prematuro. RNPT apresentam, com frequência, disfunção diastólica e maior dependência da contração atrial, o que contribui para o risco aumentado de doenças cardiovasculares futuras(22). Estudos demonstram que adolescentes que nasceram prematuros possuem menor massa e tamanho ventricular(23), e que o

rápido ganho de peso na infância pode sobrecarregar o sistema cardiovascular e elevar o risco cardiometabólico(24). Além disso, pesquisas populacionais revelam que o risco de distúrbios lipídicos diminui 14% a cada cinco semanas adicionais de gestação(25). A hipertensão é uma das complicações mais prevalentes: adultos jovens nascidos extremamente prematuros apresentam risco 2,5 vezes maior de uso de anti-hipertensivos, e há uma elevação média de 2,5 a 3,4 mmHg na pressão sistólica e de 2,1 mmHg na diastólica em comparação aos nascidos a termo, sendo este risco ainda maior entre os pequenos para idade gestacional(26, 27) (28). Além disso, o nascimento prematuro está relacionado a maior risco de doença isquêmica cardíaca e insuficiência cardíaca na vida adulta, com estudos indicando risco até 4,7 vezes maior entre os nascidos extremamente prematuros(29, 30).

O sistema respiratório é um dos mais comprometidos pela prematuridade, especialmente nos recém-nascidos extremamente prematuros, cujo nascimento ocorre predominantemente durante o estágio canalicular ou sacular do desenvolvimento pulmonar, quando há imaturidade estrutural dos alvéolos e das vias aéreas pequenas, além de reduzida produção de surfactante(31, 32). A interrupção desse processo fisiológico acarreta alvéolos menos numerosos e simplificados, com espessamento intersticial e prejuízo na vascularização pulmonar. Tanto a deficiência do surfactante quanto a imaturidade pulmonar contribuem para o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório(32). Mais de dois terços desses recém-nascidos necessita de suporte ventilatório invasivo nas primeiras horas de vida, o que, embora essencial para a sobrevivência, pode induzir lesão pulmonar por ventilação, com consequente inflamação, estresse oxidativo e remodelamento tecidual(1, 33). Mesmo o uso de oxigênio em ar ambiente pode ser potencialmente tóxico ao epitélio pulmonar imaturo, já que o ambiente intrauterino tem uma pressão parcial de oxigênio de aproximadamente 25mmHg e a saturação arterial de oxigênio do feto é entre 70-80%, predispondo à disfunção alveolar e perpetuação do processo inflamatório(4). Além disso, há maior vulnerabilidade a infecções respiratórias e risco aumentado de complicações agudas como pneumotórax e escapes aéreos, que estão fortemente associados ao baixo peso ao nascer e à necessidade de ventilação mecânica prolongada(34, 35). As consequências dessas agressões incluem alteração da mecânica pulmonar e aumento do volume residual, evidenciando uma trajetória de crescimento pulmonar

anormal e disfuncional que pode persistir até a idade adulta, inclusive com risco de desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)(16, 36).

2.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA E DESMAME VENTILATÓRIO EM NEONATOLOGIA

O avanço tecnológico no campo hospitalar e, particularmente na área da neonatologia, levou a maior sobrevivência dos RNPT, especialmente os mais extremos, e uma grande parte disso deve-se à introdução da ventilação pulmonar mecânica, já que mais de 80% dessa população é submetida a ventilação mecânica invasiva durante a internação (37, 38). Apesar de essencial, ela acarreta efeitos adversos bem estabelecidos, como aumento do risco de morte em até 8 vezes e associada a morbidades como pneumotórax, pneumonia associada à ventilação, retinopatia da prematuridade e até danos ao neurodesenvolvimento(12, 33, 39).

A ventilação mecânica, embora fundamental para garantir a oxigenação e a sobrevivência do RNPT, pode induzir a lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI) por múltiplos mecanismos fisiopatológicos interligados. As principais lesões são o barotrauma, o volutrauma, o atelectrauma e o biotrauma(40). O barotrauma resulta da aplicação de pressões elevadas nas vias aéreas, levando à ruptura alveolar e escape aéreo, o que é particularmente relevante em pulmões imaturos e estruturalmente frágeis dos prematuros(41). O volutrauma decorre da hiperdistensão alveolar causada por volumes correntes excessivos, mesmo quando as pressões de pico são moderadas, provocando estresse mecânico nas membranas epiteliais e endoteliais e ativando vias inflamatórias locais(40). Já o atelectrauma é resultado da abertura e colapso repetidos dos alvéolos durante o ciclo respiratório, gerando forças de cisalhamento e disfunção da barreira alvéolo-capilar(42). Esses fenômenos mecânicos resultam em uma resposta inflamatória sistêmica conhecida como biotrauma, caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF- α) e ativação de vias de sinalização intracelular que amplificam o dano tecidual e contribuem para o desenvolvimento de displasia broncopulmonar nos prematuros(43).

2.2.1 Estratégias Ventilatórias Protetoras em Neonatologia

O manejo ventilatório de RNPT tem evoluído com o objetivo de reduzir a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e, conseqüentemente, a incidência de displasia broncopulmonar (DBP). O foco tem sido estabelecer estratégias denominadas “protetoras”, que visam minimizar o risco de lesões pulmonares iatrogênicas(44, 45).

Manter o volume pulmonar adequado é fundamental para reduzir o risco de lesões decorrentes do hiper ou hiporrecrutamento alveolar, sendo a PEEP (pressão expiratória positiva ao final da expiração) um dos principais recursos para esse controle(46, 47). A evidência científica sobre a determinação ideal da PEEP ainda é limitada, embora estratégias baseadas na observação da oxigenação possam gerar benefícios clínicos momentâneos(48). A recomendação é de ajustar a PEEP gradual e lentamente, até atingir o recrutamento pulmonar máximo sem hiperdistensão, observado pela interrupção da melhora da oxigenação e visualização radiológica do posicionamento do diafragma(47, 49).

A ventilação com pressão limitada foi um dos primeiros avanços significativos nesse contexto, por ser um modo ventilatório mais simples de ser utilizado e por sua capacidade de contornar o vazamento das cânulas traqueais sem cuff. Entretanto, com a melhora da complacência pulmonar do recém-nascido, pode haver riscos de volutrauma e hiperventilação inadvertida(49), assim como o aumento da resistência e conseqüente redução do volume resulta em hipercapnia, fadiga respiratória e atelectrauma(50).

Posteriormente, com o desenvolvimento de ventiladores mais modernos, os modos de ventilação com volume garantido (VG) mostraram-se mais eficazes em proporcionar volumes correntes estáveis, reduzindo a variabilidade do volume pulmonar e a instabilidade alveolar, fatores associados à inflamação e à lesão estrutural do parênquima pulmonar(51). Essa modalidade regula automaticamente, a cada respiração, a pressão para manter o volume programado constante. Essa estratégia permite a redução progressiva da pressão à medida que a complacência melhora, promovendo desmame mais fisiológico(50). Estudos e metanálises recentes demonstram que a ventilação com volume alvo está associada à diminuição da incidência de displasia broncopulmonar, pneumotórax, hemorragia

intraventricular grave e leucomalácia periventricular, além de menor tempo de ventilação mecânica(52, 53).

Outra modalidade com potencial protetor é a ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV). Para a aplicação, é necessário um ventilador especializado que gera oscilações rápidas e de pequena amplitude, que podem alcançar até 900 ciclos por minuto, movimentando o ar por meio de um pistão ou diafragma(45). Essa técnica mantém uma pressão média constante nas vias aéreas (MAP), responsável pelo recrutamento alveolar e pela melhora da oxigenação, enquanto a amplitude e a frequência controlam a ventilação de forma independente. O volume corrente gerado é extremamente baixo (1–3 mL/kg), e seu mecanismo de troca gasosa envolve fenômenos como *pendelluft* alveolar (equilibrando a distribuição gasosa), mistura cardiogênica, dispersão de Taylor e difusão molecular(54, 55). Ensaios clínicos avaliaram a HFOV tanto como modalidade inicial quanto como terapia de resgate em recém-nascidos prematuros. Quando utilizada de forma eletiva, mostrou benefícios discretos no desfechos combinados morte ou displasia broncopulmonar e na retinopatia da prematuridade, embora a evidência ainda seja incerta(56). Devido a essa limitação e à necessidade de equipamentos específicos, sua aplicação como ventilação de primeira linha é restrita. Na prática, a HFOV é mais frequentemente adotada como modo de resgate, especialmente em casos de escape de ar ou quando há risco elevado de barotrauma, como em pulmões hipoplásicos ou necessidade de pressões inspiratórias elevadas, ainda que os dados comparativos com a ventilação convencional permaneçam inconclusivos(57).

De modo geral, o manejo ventilatório dos recém-nascidos prematuros deve equilibrar a oferta adequada de oxigenação e ventilação com a minimização dos riscos de lesão pulmonar iatrogênica. O uso de estratégias ventilatórias protetoras, associadas ao monitoramento rigoroso dos parâmetros e à individualização do suporte respiratório, são fundamentais na prevenção de lesões pulmonares e na promoção de melhores desfechos pulmonares e funcionais a longo prazo.

2.2.2 Desmame Ventilatório e Extubação em Recém-Nascidos Prematuros

Devido aos diversos efeitos adversos associados à ventilação mecânica, a extubação deve ser realizada o mais cedo possível(39, 58). Entretanto, o desmame e a decisão sobre o momento ideal para a extubação em RNPT são complexos e ainda não há critérios bem estabelecidos na literatura. As limitações vão desde a falta de consenso sobre a definição de falha de extubação, parâmetros ventilatórios mínimos e os testes de prontidão para extubação(59). Embora não exista um método infalível para determinar a prontidão, recomenda-se priorizar a extubação precoce, com avaliação da possibilidade de extubação realizada diariamente pela equipe, evitando manter o neonato intubado por motivos arbitrários e otimizando condições clínicas para favorecer o desmame ventilatório. Protocolos conduzidos por enfermeiros ou fisioterapeutas respiratórios podem acelerar e padronizar o processo, reduzindo oportunidades perdidas(49). Os critérios de elegibilidade variam conforme o caso, baseando-se em faixas de parâmetros clínicos aceitáveis, já que não há consenso universal nem evidência robusta sobre o melhor conjunto de indicadores. Alguns parâmetros como pressão média de vias aéreas entre 6-8 cmH₂O, oferta de oxigênio entre 21 e 30%, pressão inspiratória entre 12-15 cmH₂O e pH entre 7,3 e 7,4 parecem ser consenso entre alguns especialistas, na falta de evidências robustas sobre o assunto(59, 60). Por fim, embora testes formais de prontidão ainda não demonstrem superioridade sobre o julgamento clínico, recomenda-se que o profissional esteja presente durante o procedimento para observar o esforço respiratório, intervir diante de obstruções de via aérea e garantir suporte não invasivo adequado(59).

Após a extubação, o uso da ventilação não invasiva é recomendado para aumentar as chances de sucesso. O uso de CPAP (*continuous positive airway pressure*) nasal é mais efetivo que não utilizar CPAP na prevenção da falha de extubação em RNPT quando utilizado imediatamente após a extubação da ventilação mecânica invasiva(61). Já a NIPPV (*non-invasive positive pressure ventilation*) pode reduzir o risco de falha de extubação quando comparado ao CPAP e CNAF (cateter nasal de alto fluxo)(62). Não há evidências que ambos reduzam o risco de doença pulmonar crônica. Uma nova modalidade, a NIHFV (ventilação de alta frequência não invasiva) parece reduzir a chance de reintubação além de

diminuir a incidência de doença pulmonar crônica moderada e grave em relação ao CPAP, mas são necessários mais estudos com prematuros extremos(62).

O desmame ventilatório e a extubação em recém-nascidos prematuros exigem avaliação criteriosa e individualizada, considerando a imaturidade pulmonar e o alto risco de falha(63). A extubação precoce, aliada ao uso imediato de suporte respiratório não invasivo, representa uma estratégia fundamental para reduzir complicações associadas à ventilação mecânica prolongada(61, 62). Apesar dos avanços nas modalidades de ventilação e nas recomendações práticas, ainda persistem lacunas na literatura quanto aos critérios ideais de prontidão e às melhores abordagens para otimizar o sucesso da extubação nessa população vulnerável(59).

2.3 DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Os avanços da medicina e do cuidado neonatal tornaram possível a sobrevivência de recém-nascidos cada vez mais imaturos. No entanto, paralelamente a esse progresso, observou-se aumento na incidência de doenças crônicas associadas à interrupção precoce da gestação, às alterações do desenvolvimento e às intervenções necessárias para a manutenção da vida(38, 64). Dentre as principais complicações respiratórias nessa população destaca-se a displasia broncopulmonar (DBP), doença pulmonar crônica decorrente da lesão e do processo de reparação e remodelamento de um pulmão estrutural e funcionalmente imaturo. A lesão pulmonar associada à DBP resulta da exposição prolongada à ventilação mecânica, à hiperóxia e/ou hipóxia, a processos infecciosos, à desnutrição e a fatores genéticos. A DBP está associada a importantes comorbidades pulmonares e extrapulmonares ao longo da infância, além de menores taxas de sobrevivência, particularmente entre os prematuros extremos. Diante de seu impacto negativo no prognóstico desses recém-nascidos, a compreensão dos mecanismos envolvidos em seu desenvolvimento e das estratégias de prevenção e tratamento é fundamental(65-67).

2.3.1 Evolução Histórica da Definição do Diagnóstico da DBP

O termo displasia broncopulmonar foi utilizado pela primeira vez em 1967 para descrever alterações histopatológicas pulmonares observadas em recém-nascidos submetidos a ventilação com pressão positiva e altas concentrações de oxigênio no tratamento da síndrome do desconforto respiratório. À época, o diagnóstico estava fortemente associado ao uso prolongado de oxigenoterapia em concentrações elevadas (hiperóxia) e à ventilação com pressão positiva intermitente, sendo caracterizado radiologicamente por alterações císticas pulmonares(68). Com a evolução das estratégias terapêuticas neonatais, incluindo o uso de corticosteroides antenatais e a administração de surfactante exógeno, o perfil clínico e fisiopatológico da doença sofreu modificações substanciais(69). Atualmente sabe-se que a DBP acarreta alterações microvasculares e anatômicas das próprias estruturas pulmonares. Dessa forma ao longo do tempo a definição do diagnóstico passou por várias atualizações, visando refletir não apenas as lesões ocasionadas por mecanismos externos, mas também a restrição ao crescimento ao desenvolvimento pulmonar normal(66). A Figura 1 demonstra os acréscimos dos estudos ao longo do tempo na identificação da doença(68, 70-74).

Em 2001, o *National Institutes of Health* (NIH) propôs uma definição baseada na necessidade de oxigenoterapia com fração inspirada de oxigênio superior à do ar ambiente por pelo menos 28 dias após o nascimento, independentemente da idade gestacional. A classificação da gravidade da DBP passou a considerar o nível de suporte respiratório e a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) requerida às 36 semanas de idade pós-menstrual ou aos 56 dias de vida, conforme a idade gestacional ao nascimento. A DBP leve foi definida pela necessidade de oxigênio por pelo menos 28 dias, com respiração em ar ambiente no momento da avaliação; a DBP moderada, pela necessidade contínua de oxigênio suplementar com FiO_2 inferior a 30%, sem uso de ventilação com pressão positiva; e a DBP grave, pela necessidade de FiO_2 igual ou superior a 30% e/ou de suporte ventilatório com pressão positiva, invasivo ou não invasivo, na idade de referência para avaliação(72).

Em um workshop promovido pelo *National Institutes of Health* (NIH) em 2018, Higgins et al. propuseram uma atualização da definição de DBP, incorporando as mudanças no perfil dos prematuros e nas práticas de suporte respiratório. Essa

proposta mantém a avaliação em 36 semanas de idade pós-menstrual, mas substitui a classificação tradicional em leve, moderada e grave por graus I, II e III, baseada principalmente no tipo e na intensidade do suporte respiratório necessário. Além disso, inclui modalidades contemporâneas de ventilação não invasiva e diferentes fluxos de oxigênio, bem como a consideração do óbito precoce por insuficiência respiratória como a forma mais grave da doença (IIla), buscando maior aplicabilidade clínica e melhor capacidade de estratificação de risco(75).

Posteriormente, Jensen e colaboradores propuseram, em 2018, uma nova classificação baseada exclusivamente no tipo de suporte respiratório utilizado às 36 semanas de idade pós-menstrual, independentemente do uso prévio de oxigênio. Nessa proposta, a gravidade da DBP é estratificada em quatro categorias: ausência de DBP, quando não há necessidade de suporte respiratório; DBP grau 1, caracterizada pelo uso de cânula nasal de baixo fluxo (<2 L/min); DBP grau 2, definida pela utilização de cânula nasal de alto fluxo (≥ 2 L/min) ou de suporte ventilatório não invasivo, como pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou ventilação não invasiva com pressão positiva intermitente; e DBP grau 3, correspondente à necessidade de ventilação mecânica invasiva(74). Essa classificação demonstrou maior capacidade prognóstica para mortalidade tardia e morbidade respiratória significativa na infância quando comparada às definições baseadas exclusivamente na oxigenoterapia(73). Achados radiológicos clássicos, como hiperinsuflação pulmonar e espessamento peribrônquico, permanecem associados à DBP, embora apresentem baixa sensibilidade para avaliação funcional e não integrem atualmente os critérios diagnósticos formais(65, 76).

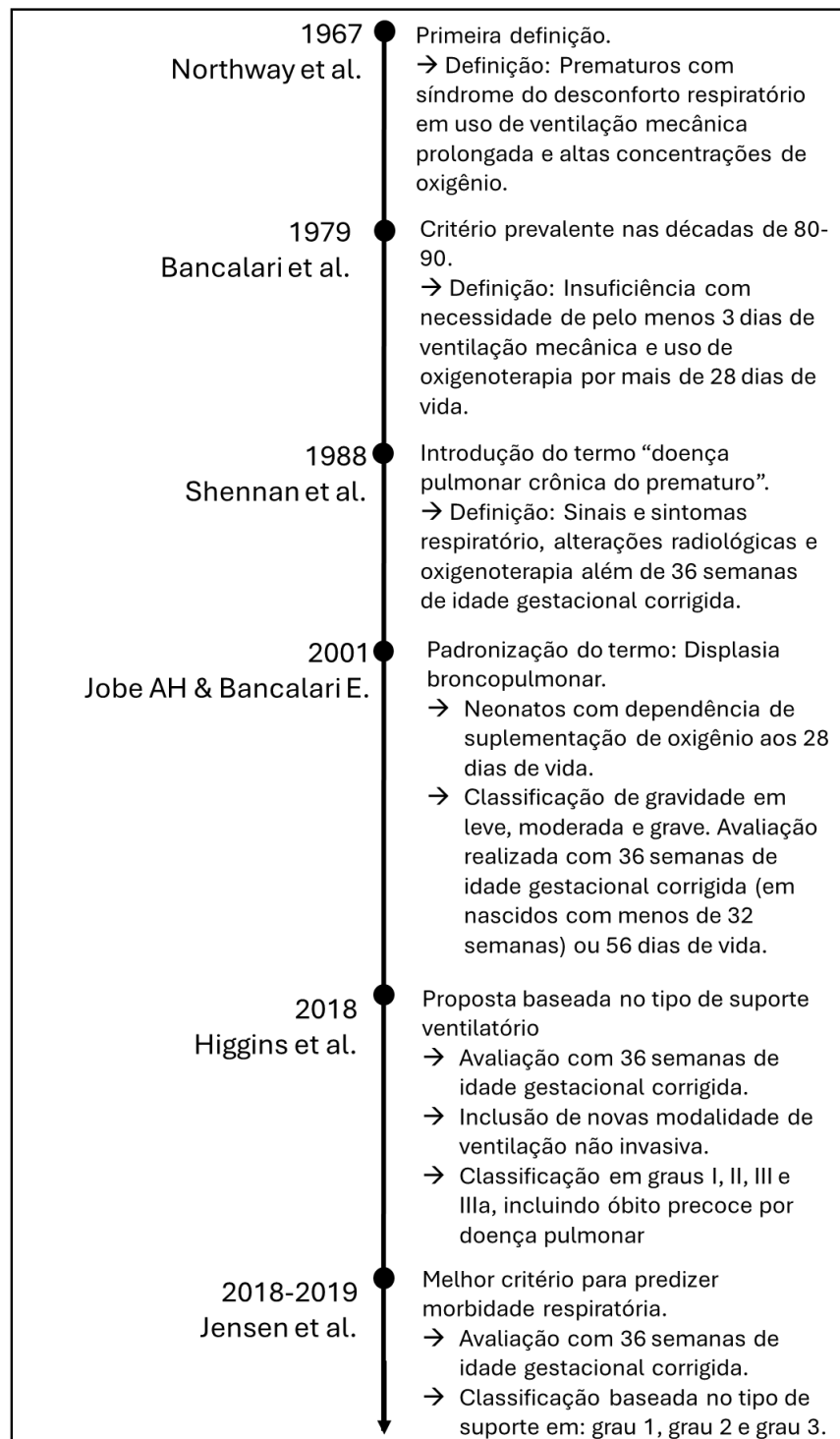


Figura 1. Evolução dos critérios diagnóstico da displasia broncopulmonar ao longo do tempo

Fonte: autora

Fisiopatologia da DBP

A fisiopatologia da DBP é multifatorial, sendo consequência da interrupção do desenvolvimento pulmonar normal, associada a baixa resposta as lesões pulmonares causadas por múltiplos fatores(77). A idade gestacional e o peso de nascimento estão associados ao risco do desenvolvimento de DBP. A incidência de DBP aumenta de 20% para 80% em prematuros extremos 22-24 semanas de idade gestacional em relação àqueles que nascem com 28 semanas(78). Essa associação se explica, em grande parte, pela interrupção do desenvolvimento pulmonar em fases críticas, como o final do estágio canalicular e o início do estágio sacular, períodos em que há limitada superfície para troca gasosa e produção insuficiente de surfactante(79).

Além da imaturidade estrutural pulmonar, fatores como infecções pré e pós-natais, aumento da permeabilidade vascular e persistência do canal arterial contribuem para o acúmulo de líquido intersticial pulmonar, piora da troca gasosa e aumento da necessidade de ventilação mecânica(80). Após a lesão, inicia-se o processo de cicatrização que pode seguir coma reparação tecidual ou remodelação das vias aéreas. Fatores genéticos e o estado nutricional influenciam esse processo. Quando a capacidade de reparação é insuficiente ou quando há exposição repetida a fatores lesivos, como ventilação mecânica prolongada ou altas concentrações de oxigênio, ocorrem alterações morfofuncionais persistentes, com prejuízo da alveolização e da vascularização pulmonar, características da DBP moderna(81).

Com a introdução do surfactante exógeno, houve aumento da sobrevida dos prematuros extremos e mudança no padrão fisiopatológico da DBP. Diferentemente da forma clássica descrita antes da década de 1990, marcada por inflamação intensa, fibrose e áreas enfisematosas, a DBP contemporânea caracteriza-se por alvéolos maiores e mais simplificados, hipovascularização pulmonar e menor evidência de fibrose(77). Com o advento do surfactante, a suscetibilidade estrutural e bioquímica do pulmão imaturo favoreceu um estado inflamatório crônico que desencadeia a lesão tecidual. O processo fibrótico nesse caso é menos evidente, entretanto, a alveolização está prejudicada, com a presença de alvéolos maiores e mais simplificados; nota-se também uma hipovascularização das estruturas pulmonares nessa população(82, 83). Essas alterações levam a uma

menor complacência e aumento da resistência pulmonar, podendo levar ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar secundária a DBP. Além disso, essas alterações estruturais e morfológicas fazem com que o bebê tenha um maior trabalho respiratório, com quadro clínico de taquipneia, desconforto e esforço respiratório, dessaturações e alterações na ausculta pulmonar como sibilância(69, 83).

2.3.2 Tratamento Clínico da DBP

O tratamento da DBP vem sendo muito discutido na literatura. Algumas estratégias têm se mostrado eficiente na prevenção da doença em si e/ou da sua gravidade, por reduzir a lesão e inflamação pulmonar(84). A administração de corticosteroides antenatais em gestantes com risco de parto prematuro reduz indiretamente a incidência de DBP ao promover maturação pulmonar fetal, diminuir a ocorrência da síndrome do desconforto respiratório e reduzir a necessidade e a duração da ventilação mecânica(85). O uso de corticosteroides pós-natais permanece controverso; entretanto, estratégias como a administração precoce de budesonida, isoladamente ou associada ao surfactante, demonstraram redução da incidência e da gravidade da DBP em alguns estudos(84).

Outras intervenções que reduzem a necessidade de ventilação mecânica incluem o uso de CPAP na sala de parto(86) e a administração de surfactante, especialmente por técnicas minimamente invasivas, que melhoram a complacência pulmonar e reduzem a gravidade da síndrome do desconforto respiratório(87, 88).

Quando a ventilação mecânica invasiva é inevitável, a adoção de estratégias ventilatórias mais protetoras, como a ventilação com volume alvo, mostrou-se mais eficaz do que a ventilação limitada à pressão na redução da incidência e da gravidade da DBP(53). Revisões sistemáticas recentes indicam que essas abordagens estão associadas a menor risco de DBP e/ou mortalidade em prematuros avaliados às 36 semanas de idade pós-menstrual(84).

2.3.3 Fisioterapia na DBP

Além do manejo ventilatório e farmacológico, a fisioterapia desempenha papel relevante no cuidado de recém-nascidos prematuros com displasia broncopulmonar (DBP), atuando tanto na modulação da mecânica respiratória quanto na redução do estresse fisiológico associado à hospitalização prolongada em unidades de terapia intensiva neonatal. A DBP caracteriza-se por alterações persistentes da troca gasosa, aumento da resistência das vias aéreas, redução da complacência pulmonar e maior trabalho respiratório, o que frequentemente resulta em dependência prolongada de oxigenoterapia e suporte ventilatório. Nesse contexto, intervenções fisioterapêuticas visam otimizar a ventilação, favorecer o conforto respiratório e contribuir para o desmame progressivo do suporte respiratório(80).

Além de intervenções focadas em conforto e estabilidade fisiológica, programas precoces e combinados de reabilitação têm sido avaliados em prematuros ainda durante a internação em unidade neonatal. Em um estudo realizado em unidade única, prematuros com idade gestacional <32 semanas ou peso ao nascer <1500 g receberam, além do tratamento rotineiro, um protocolo diário (20–25 min) conduzido por fisioterapeutas, composto por estimulação visual e auditiva, intervenção oromotora, treinamento de função respiratória e treinamento do neurodesenvolvimento. O grupo intervenção apresentou menor duração de oxigenoterapia e menor tempo de internação, além de menor incidência de displasia broncopulmonar quando comparado ao grupo controle(89).

A fisioterapia respiratória neonatal tem sido utilizada como estratégia adjuvante para melhorar parâmetros clínicos e funcionais, especialmente em recém-nascidos com doença pulmonar crônica. Estudos observacionais e ensaios clínicos sugerem que intervenções fisioterapêuticas estruturadas podem reduzir a frequência respiratória, melhorar a saturação periférica de oxigênio e favorecer maior estabilidade cardiorrespiratória, sem aumento de dor ou desconforto, quando aplicadas de forma individualizada e respeitando os limites fisiológicos do recém-nascido(90).

Entre as abordagens não farmacológicas, a hidroterapia neonatal tem ganhado destaque como estratégia complementar no cuidado de lactentes com

DBP. A combinação das propriedades térmicas e físicas da água favorece respostas fisiológicas benéficas, como redução do tônus muscular, melhora da mecânica respiratória e diminuição da resposta ao estresse. Em um ensaio clínico randomizado piloto, a hidroterapia em balde ("*bucket hydrotherapy*"), associada à fisioterapia convencional, demonstrou redução significativa da fração inspirada de oxigênio (FiO_2), da frequência cardíaca e da frequência respiratória, além de melhora da saturação periférica de oxigênio, quando comparada à fisioterapia convencional isolada, sem impacto negativo sobre parâmetros comportamentais como dor, esforço respiratório ou estado de vigília e sono(91).

Esses achados sugerem que intervenções fisioterapêuticas cuidadosamente estruturadas podem contribuir para a redução da dependência de oxigenoterapia em recém-nascidos com DBP, possivelmente por meio da melhora da eficiência ventilatória e da diminuição do consumo metabólico associado ao estresse respiratório. Além disso, ao promover maior conforto e estabilidade fisiológica, a fisioterapia pode auxiliar indiretamente no processo de desmame do suporte ventilatório e na redução do tempo de hospitalização.

Apesar desses resultados promissores, a literatura ainda é limitada quanto à padronização das técnicas fisioterapêuticas, à definição da intensidade e da frequência ideais das intervenções e à avaliação de desfechos de longo prazo. Assim, embora a fisioterapia represente uma estratégia adjuvante relevante no manejo da DBP, são necessários estudos multicêntricos, com amostras maiores e acompanhamento longitudinal, para elucidar seu impacto sobre a evolução clínica, a gravidade da doença e os desfechos respiratórios a longo prazo em prematuros extremos.

3 ARTIGO 1

**Artigo formatado de acordo com as normas do periódico *Pediatric Medicine*
Fator de impacto: 0,9**

ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS EM PREMATUROS EXTREMOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM A DISPLASIA BRONCOPULMONAR: UMA REVISÃO NARRATIVA

Autores: Victoria Escobar, Me^{1,2}; Letícia F. Belo, PhD²; Vanessa S. Probst, PhD^{1,3}.

1 Programa de Pós-Graduação Associado UEL-UNOPAR em Ciências da Reabilitação, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.

2 Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH)

3 Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.

RESUMO

Introdução: A displasia broncopulmonar (DBP) permanece como uma das principais complicações da prematuridade extrema, apesar dos avanços na neonatologia e do aumento da sobrevivência de recém-nascidos mais imaturos. Nesse contexto, o manejo ventilatório segue como determinante central da lesão pulmonar e do desenvolvimento da DBP, com evidências ainda heterogêneas quanto ao impacto das diferentes estratégias. **Objetivo:** Sintetizar e discutir as principais modalidades ventilatórias utilizadas em prematuros extremos e sua associação com o desenvolvimento da DBP. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura, com busca na base PubMed/MEDLINE de estudos publicados entre 2016 e 2026, incluindo estudos originais, ensaios clínicos e revisões sistemáticas que abordaram estratégias ventilatórias e desfechos respiratórios em recém-nascidos com idade gestacional <28 semanas. **Resultados:** Estratégias ventilatórias protetoras, com redução da exposição à ventilação mecânica invasiva, são fundamentais na prevenção da DBP. A ventilação não invasiva, especialmente o uso precoce de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), reduz a necessidade de intubação e a duração da ventilação invasiva, embora o impacto de modalidades como ventilação nasal intermitente com pressão positiva, ventilação não invasiva de alta frequência e cânula nasal de alto fluxo permaneça inconsistente. Na ventilação invasiva, modos convencionais isolados não demonstram benefício claro na redução da DBP. A ventilação com volume alvo pode reduzir o volutrauma, com efeitos dependentes do momento de aplicação e da exposição cumulativa. Modalidades avançadas apresentam benefícios fisiológicos, porém sem evidência robusta de redução da incidência da DBP. **Conclusão:** A prevenção da DBP parece depender mais de um manejo

ventilatório precoce, integrado e individualizado, baseado na minimização da agressão cumulativa ao pulmão imaturo, do que da escolha de uma modalidade específica.

Palavras-chave: Displasia Broncopulmonar; Recém-nascido Extremamente Prematuro; Respiração Artificial.

INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) permanece como uma das principais complicações respiratórias associadas à prematuridade extrema¹. Intervenções da neonatologia moderna, como a administração de corticoides antenatais e uso de surfactante em recém-nascidos prematuros (RNPT) com síndrome do desconforto respiratório contribuíram para a sobrevivência de neonatos cada vez mais imaturos²⁻⁴. Entretanto, esses mesmos avanços trouxeram novos desafios, particularmente relacionados ao manejo respiratório e às consequências da ventilação mecânica invasiva sobre o pulmão em desenvolvimento⁵.

A ventilação não invasiva (VNI) assume papel central no manejo respiratório do prematuro extremo, podendo ser empregada tanto como suporte inicial quanto após a extubação. Seu principal objetivo é reduzir a necessidade, a duração e a repetição da ventilação mecânica invasiva, sendo utilizada como alternativa em recém-nascidos com respiração espontânea e como estratégia inicial de suporte, com o intuito de evitar os efeitos deletérios da ventilação invasiva⁶. Apesar dos esforços para manter RNPT extremos em VNI, aproximadamente metade desses pacientes acaba necessitando de ventilação mecânica invasiva⁷. Essa necessidade decorre da imaturidade pulmonar característica dessa população, incluindo produção insuficiente de surfactante, baixo desenvolvimento da arquitetura alveolar e vascular, além de resposta respiratória inadequada a estímulos ventilatórios⁸. Consequentemente, esses RNPT apresentam dificuldade significativa em manter oxigenação e ventilação eficazes, tornando a intubação e a ventilação mecânica frequentemente necessárias para garantir a sobrevivência e suporte respiratório adequado. Todavia, a ventilação mecânica invasiva (VMI) em RNPT está associada a riscos importantes, sobretudo relacionados à lesão pulmonar induzida por ventilação⁹. A interação dinâmica entre o desenvolvimento e a maturação pulmonar, a exposição prolongada à oxigenoterapia e à ventilação mecânica, bem como os processos de reparação tecidual, constitui um dos mecanismos centrais da patogênese da DBP, podendo resultar em alterações estruturais pulmonares persistentes¹⁰.

Neste contexto, foram desenvolvidas estratégias ventilatórias denominadas “protetoras”, com o objetivo de minimizar a lesão pulmonar induzida pela ventilação. Entre elas, destacam-se o uso de volumes correntes baixos, a hipercapnia permissiva, níveis adequados da pressão positiva expiratória e incentivo à extubação precoce^{9 11}. Outras modalidades, como a ventilação de alta frequência, também vêm sendo investigadas quanto ao seu potencial de reduzir a necessidade de ventilação

convencional e, consequentemente, a incidência de DBP¹². Apesar desses avanços, as evidências disponíveis permanecem heterogêneas quanto ao impacto das estratégias ventilatórias em recém-nascidos prematuros extremos no desenvolvimento da displasia broncopulmonar. Diante do exposto, o objetivo desta revisão narrativa é sintetizar e discutir as principais modalidades ventilatórias utilizadas nessa população e sua associação com o desenvolvimento da doença.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em estudos publicados entre janeiro de 2016 a janeiro de 2026, com o objetivo de sintetizar e discutir as evidências disponíveis sobre o impacto das estratégias ventilatórias em recém-nascidos prematuros extremos no desenvolvimento da displasia broncopulmonar.

Foi consultada a base de dados PubMed/MEDLINE utilizando combinações dos descritores: *'Bronchopulmonary Dysplasia'*, *'Lung Injury'*, *'Mechanical Ventilation'*, *'Noninvasive Ventilation'*, *'Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation'*, *'Continuous Positive Airway Pressure'*, *'Pressure Controlled Ventilation'*, *'Intermittent Mandatory Ventilation'*, *'Time-Cycled, Pressure Limited Ventilation'*, *'Synchronized intermittent mandatory ventilation'*, *'Volume Target Ventilation'*, *'High-Frequency Ventilation'*, *'Neurally Adjusted Ventilatory Assist'* e *'Extremely Preterm Infants'* (Tabela 1).

Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos, no idioma inglês, que abordassem estratégias ventilatórias e seus desfechos respiratórios em prematuros <28 semanas. Foram excluídos da análise estudos com amostras mistas sem subanálise para prematuros extremos, estudos sem descrição suficiente da estratégia/modo ventilatório; estudos que não reportassem desfechos respiratórios relacionados à DBP, além de estudos realizados em cenários/populações não comparáveis (por exemplo, ECMO, pós-operatório cardíaco ou malformações graves).

Tabela 1. Resumo da estratégia de busca

Itens	Especificação
Período da busca	11/2025 – 01/2026
Bases de dados e outras fontes consultadas	PubMed/MEDLINE
Termos de busca utilizados	<i>'Bronchopulmonary Dysplasia', 'Lung Injury', 'Mechanical Ventilation', 'Noninvasive Ventilation', 'Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation', 'Continuous Positive Airway Pressure', 'Pressure Controlled Ventilation', 'Intermittent Mandatory Ventilation', 'Time-Cycled, Pressure Limited Ventilation', 'Synchronized intermittent mandatory ventilation', 'Volume Target Ventilation', 'High-Frequency Ventilation', 'Neurally Adjusted Ventilatory Assist' e 'Extremely Preterm Infants'</i>
Período de publicação considerado	01/2016 – 01/2026
CrITÉRIOS de inclusão e exclusão	incluídos estudos originais, revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos, no idioma inglês, que abordassem estratégias ventilatórias e seus desfechos respiratórios em prematuros <28 semanas.
Processo de seleção	Duas autoras conduziram a seleção (V. E. e L. B.). As buscas foram realizadas de forma independente, sendo o consenso obtido por meio de discussão entre as autoras, com a disponibilidade da autora sênior para mediação em caso de necessidade. Não foi necessária mediação.

RESULTADOS

Manejo ventilatório e ventilação não invasiva

A seguir, são discutidas as principais modalidades de VNI, com ênfase nas evidências disponíveis acerca de sua eficácia em reduzir falha respiratória, necessidade de reintubação e impacto no desenvolvimento de DBP nessa população. As características dos estudos encontram-se detalhadas na Tabela 2.

Em análise secundária de um ensaio clínico aleatorizado multicêntrico, Zhu e colaboradores¹³ observaram que NHFOV e NIPPV se associaram a menores taxas de reintubação, menor necessidade de reintubação precoce e menor duração total de VMI em comparação ao nCPAP. Além disso, o grupo submetido à NHFOV apresentou menor frequência de displasia broncopulmonar, incluindo DBP moderada a grave, em relação ao grupo nCPAP.

Em contraponto, estudos observacionais sugerem resultados menos favoráveis para modalidades distintas do CPAP no cenário pós-extubação. Em coorte retrospectiva com recém-nascidos de extremo baixo peso, Abu-Shaweesh et al. relataram menor incidência de DBP no grupo extubado para nCPAP, em comparação a estratégias agrupadas como VNI com pressão positiva (incluindo NIPPV, NIV-NAVA e outras modalidades)¹⁴. De forma semelhante, Chabra et al., também em estudo retrospectivo, observaram maior incidência de DBP moderada/grave e maior frequência do desfecho combinado óbito ou DBP grave no grupo exposto a NIPPV/NAVA em comparação ao grupo em nCPAP, com evidência de associação dose–resposta entre maior tempo em NIPPV e aumento do risco de DBP¹⁵. Entretanto, por se tratar de estudos retrospectivos e não randomizados, com escolha do modo ventilatório influenciada por rotinas locais e gravidade clínica, esses achados não permitem inferência causal e devem ser interpretados com cautela.

Em estudo multicêntrico retrospectivo de grande amostra, Sun e colaboradores não observaram diferença nas taxas de DBP entre centros com estratégias distintas de suporte respiratório primário, com predomínio de nCPAP em uma unidade e cânula nasal de alto fluxo (CNAF) em outra¹⁶. Em um ensaio clínico aleatorizado piloto, Mukerji et al. compararam ventilação não invasiva de alta frequência (NHFOV) com CPAP de dois níveis pressóricos (BP-CPAP) após falha de CPAP em prematuros <1250 g, sem diferenças significativas em desfechos clínicos de curto prazo, incluindo DBP¹⁷.

Estudos longitudinais reforçam, a longo prazo, a complexidade do tema. Habas et al., ao avaliarem mudanças no cuidado respiratório ao longo de 15 anos, observaram redução importante na duração da VMI e aumento do uso de VNI, sem redução concomitante de DBP grave¹⁸. Regin et al., em análise retrospectiva por épocas, relataram aumento do uso de VNI (incluindo maior utilização de CNAF), acompanhado de elevação de DBP e do desfecho combinado DBP/óbito, sugerindo que a maior adoção de suporte não invasivo pode refletir mudanças no perfil de sobrevivência e prolongamento do suporte respiratório, sem redução proporcional do risco final de DBP. Eles sugerem que a redução da mortalidade no geral não explica totalmente o aumento do índice de DBP, e reconhece que não há evidências suficientes quando a segurança e efetividade no uso de CNAF (que cresceu nos últimos anos no centro onde o estudo foi desenvolvido), apesar de diversas vantagens¹⁹.

Apesar da heterogeneidade dos estudos primários, revisões recentes convergem ao destacar a relevância da VNI como estratégia para reduzir intubação e exposição à VMI, fatores diretamente associados à DBP. Na revisão de metanálises de Deguise et al., a NIPPV mostrou-se superior ao nCPAP na redução de falha de VNI e necessidade de VMI, tanto como suporte primário quanto no pós-extubação, com possível benefício adicional quando sincronizada; contudo, o efeito direto sobre DBP permanece variável entre estudos e subgrupos. Eles relatam também a dificuldade em comparar ambas as modalidades, pois o NCPAP gera, normalmente, uma menor pressão de vias aéreas (MAP) em relação à NIPPV, devido a sua maior pressão inspiratória²⁰.

Tabela 2. Características dos estudos envolvendo VNI e seus impactos na falha respiratória, necessidade de reintubação e incidência da DBP em prematuros

Estudo	Delineamento	Amostra	Falha respiratória e necessidade de reintubação	Incidência DBP
Zhu et al, 2023	ECA	149 RNPTe	NHFOV: menor taxa; NIPPV: menor taxa; NCPAP: maior taxa	Menor incidência para NHFOV comparado ao NCPAP
Abu-Shaweesh et al, 2020	Coorte retrospectiva	174 RNs extremo baixo peso (<1000g) — misto quanto à IG exata	Maior no grupo NAVA/NIPPV comparado ao CPAP	Menor incidência para nCPAP comparado com NAVA/NIPPV
Chabra et al, 2019	Coorte retrospectiva	134 RNs extremo baixo peso — misto quanto à IG exata	Não descrita isoladamente	Maior incidência de DBP e DBP grave/óbito no grupo NIPPV/NAVA vs CPAP
Sun et al, 2022	Retrospectivo multicêntrico comparativo	229 RNPTe	Não avaliada diretamente	Sem diferença significativa entre centros com maior uso de NCPAP vs CNAF
Mukerji et al, 2016	ECA piloto	39 RN (<1250g) - misto	Falha após CPAP (necessidade de escalonamento). Sem diferença entre NHFOV e BP-CPAP	Igual para NHFOV e BP-CPAP
Habas et al, 2020	Estudo retrospectivo de tendência temporal (15 anos)	415 RNPTe	Não avaliada	Sem redução apesar do aumento de uso da VNI
Regin et al, 2022	Coorte retrospectiva longitudinal	535 RNPTe	Não avaliada isoladamente	Aumento da incidência ao longo dos anos, mesmo com maior uso de VNI (incluindo CNAF)
Deguisse et al, 2025	Revisão de meta-análises	Estudos diversos — misto	NIPPV superior ao CPAP na redução de falha de extubação (especialmente sincronizada)	Sem redução consistente entre modalidades

VNI: ventilação mecânica não invasiva; DBP: displasia broncopulmonar; ECA: ensaio clínico aleatório; RNPTe: recém-nascidos prematuros extremos; NHFOV: ventilação não invasiva de alta frequência oscilatória; NIPPV: ventilação não invasiva com pressão positiva; NCPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas – nasal; RN: recém-nascido; IG: idade gestacional; NAVA: assistência ventilatória ajustada neuralmente; CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas; CNAF: cateter nasal de alto fluxo; BP-CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas de dois níveis;

Ventilação invasiva – estratégias convencionais

A ventilação mecânica invasiva em neonatologia passou por importantes modificações ao longo das últimas décadas, impulsionadas principalmente pela crescente compreensão dos mecanismos de lesão pulmonar induzida pela ventilação. Estratégias tradicionalmente classificadas como ventilação mecânica convencional têm sido progressivamente substituídas ou combinadas a outras modalidades com o objetivo de reduzir o risco de baro-, volu- e atelectrauma, especialmente em prematuros extremos²¹. O termo 'ventilação mecânica convencional' refere-se, neste contexto, predominantemente aos modos invasivos ciclados a tempo e limitados à pressão, com ou sem sincronização, em contraste com estratégias de volume alvo, ventilação de alta frequência e assistência ventilatória ajustada neuralmente (NAVA).

Até a década de 1990, a ventilação mandatória intermitente não sincronizada era amplamente utilizada. No entanto, esse modo mostrou-se associado a maior assincronia paciente-ventilador, aumento do desconforto respiratório e prolongamento do tempo em ventilação mecânica, fatores relacionados a maior risco de desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP) quando comparado a modos sincronizados²².

A ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV) caracteriza-se pela oferta de um número predefinido de insuflações mecânicas, sincronizadas com o esforço respiratório espontâneo do paciente, quando presente. Na prática clínica atual, o SIMV é frequentemente associado a modos assistidos, como pressão de suporte (PS) ou volume garantido, com o objetivo de melhorar a interação paciente-ventilador e facilitar o desmame ventilatório²¹.

Entretanto, evidências sintetizadas na revisão sistemática da Cochrane publicada em 2016 demonstraram que, embora a ventilação sincronizada esteja associada à redução do tempo de ventilação quando comparada à ventilação convencional não sincronizada, o uso de SIMV isolado ou associado à pressão de suporte, quando comparado à ventilação oscilatória de alta frequência, esteve relacionado a maior risco de DBP moderada a grave e maior duração da ventilação mecânica²². Esses achados sugerem que a sincronização, por si só, pode não ser suficiente para garantir proteção pulmonar em prematuros, particularmente nos de menor idade gestacional.

Outra estratégia de ventilação convencionalmente utilizada é a ventilação ciclada a tempo e limitada por pressão. Nessa modalidade, a pressão inspiratória máxima é predefinida, enquanto o volume corrente entregue varia de acordo com a complacência pulmonar e a resistência das vias

aéreas. Apesar de ser largamente empregada em neonatologia, sobretudo pela melhor compensação de vazamentos associada ao uso de tubos sem balonete, essa estratégia está associada a maior risco de volutrauma e atelectrauma, especialmente diante das rápidas mudanças na mecânica pulmonar observadas nos prematuros extremos^{21 23}. A incorporação de estratégias de volume alvo surge como uma tentativa de mitigar esses riscos, ao limitar a variabilidade do volume corrente e reduzir a exposição a volumes excessivos durante a ventilação limitada por pressão²⁴.

Por esta se tratar de uma revisão dos últimos dez anos, poucos ou nenhum estudo avaliaram de forma isolada os modos ventilatórios convencionais quanto ao seu impacto no desenvolvimento da DBP. A maior parte das evidências disponíveis deriva de estudos comparativos nos quais essas modalidades são utilizadas como grupo controle frente a estratégias consideradas mais avançadas, com foco na redução da lesão pulmonar associada à ventilação mecânica.

Ventilação invasiva – Estratégias avançadas

Nos últimos anos, a investigação científica tem se concentrado na avaliação de estratégias consideradas avançadas de ventilação mecânica invasiva, incluindo ventilação com volume alvo, ventilação de alta frequência e assistência ventilatória ajustada neuralmente^{25 26}. Essas modalidades têm sido analisadas principalmente em comparação com modos convencionais, com o objetivo de verificar seu potencial impacto sobre a DBP e outros desfechos. A Tabela 3 sintetiza as principais características metodológicas desses estudos e seus achados quanto ao impacto na displasia broncopulmonar em prematuros.

Ventilação com volume alvo

Embora historicamente a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (*ventilator-induced lung injury*, VILI) tenha sido associada principalmente ao barotrauma e à exposição a altas pressões nas vias aéreas, evidências experimentais robustas consolidaram que o determinante central do dano é, na realidade, o estiramento excessivo do parênquima pulmonar (volutrauma), isto é, a hiperdistensão relacionada a volumes pulmonares elevados^{27 28}. Estudos clássicos demonstraram que lesão pulmonar grave pode ocorrer mesmo quando grandes volumes correntes são gerados sob pressões inspiratórias negativas, e que, inversamente, o dano é minimizado quando a excursão toracoabdominal é restringida e o volume corrente mantido em níveis adequados, mesmo

sob altas pressões; esses achados reforçam que volume (distensão), e não pressão isoladamente, é o principal mecanismo fisiopatológico da VILI²⁹. Em prematuros, cujas propriedades mecânicas pulmonares variam rapidamente, a ventilação limitada à pressão pode gerar flutuações importantes do volume corrente, aumentando risco de hiperdistensão. Nesse cenário, a ventilação com volume-alvo (VTV) surge como estratégia protetora: o volume garantido (VG) atua como um recurso adicional aos modos convencionais, utilizando o feedback de um sensor de fluxo proximal para medir o volume corrente na via aérea e ajustar automaticamente a pressão inspiratória a cada ciclo, corrigindo o volume entregue na respiração subsequente para atingir o volume programado^{24 30}.

Em um estudo retrospectivo observacional de Wallström et al., VTV associou-se a menores pressões inspiratórias, menor frequência de episódios de hipocapnia e maior proporção de extubações precoces, sem aumento de eventos adverso³¹. Entretanto, não foram observadas diferenças na incidência de DBP, achado atribuído pelos autores ao curto período de avaliação da exposição à estratégia ventilatória e à elevada gravidade da população estudada (limite de viabilidade), mais do que a um efeito direto da modalidade ventilatória. De forma semelhante, no estudo de melhoria da qualidade conduzido por Hatch et al., o aumento significativo da utilização da VTV não resultou na redução na incidência de DBP nem no desfecho composto morte ou DBP³². Os autores destacam que a elevada taxa basal de uso de VTV antes da intervenção, associada ao delineamento focado em processos assistenciais e não no controle de parâmetros ventilatórios específicos ou da exposição cumulativa à ventilação mecânica, pode ter limitado a capacidade de demonstrar impacto sobre esse desfecho.

Em um levantamento multicêntrico, Moretti et al. descreveram as práticas de cuidado respiratório neonatal em unidades de terapia intensiva neonatal de diferentes regiões da Europa³³. Apesar da ampla adesão a estratégias consideradas protetoras, não foi observada associação entre a incidência de DBP e o modo ventilatório invasivo ou não invasivo de primeira escolha na fase aguda da SDR. A DBP permaneceu altamente variável entre os centros, reforçando que, mesmo em contextos com práticas alinhadas às diretrizes contemporâneas, a escolha isolada da modalidade ventilatória é insuficiente para modificar um desfecho multifatorial como a DBP.

Em contraste com os estudos que não demonstraram impacto VTV sobre a DBP quando aplicada em momentos distintos, Cuevas Guaman et al. investigaram especificamente RNPT extremos com DBP em evolução ainda dependentes de ventilação mecânica invasiva³⁴. Em uma

coorte retrospectiva, os autores compararam a VTV e a ventilação limitada à pressão em diferentes momentos da evolução clínica (dias de vida 14, 21 e 28). Embora não tenham sido observadas diferenças no dia 14, o uso da VTV nos dias 21 e 28 foi associado a menor incidência de DBP ou óbito, e se manteve após ajuste para gravidade respiratória. Esses achados sugerem que o potencial benefício da VTV pode não estar no período ventilatório inicial, mas sim em momentos tardios, quando a exposição cumulativa à ventilação mecânica e o risco de volutrauma assumem papel mais relevante na fisiopatologia da DBP.

Apesar da heterogeneidade dos resultados observados especificamente em prematuros extremos, uma metanálise da Cochrane comparando ventilação com volume alvo e ventilação limitada à pressão em neonatos demonstrou redução do desfecho composto morte ou DBP com 36 semanas de IG pós menstrual³⁵. Entretanto, a revisão incluiu populações amplas e heterogêneas, com grande variabilidade de IG, peso ao nascer, algoritmos de controle de volume e ventiladores utilizados, não sendo desenhada para avaliar isoladamente prematuros extremos. Esses achados sugerem que os benefícios da VTV/VG, amplamente demonstrados em populações neonatais mais heterogêneas, podem ser atenuados nos recém-nascidos mais imaturos, sem que isso invalide seu papel como estratégia ventilatória protetora, especialmente na redução de volutrauma e instabilidade ventilatória. Nesse grupo, os potenciais efeitos da VTV parecem relacionar-se mais à redução da exposição cumulativa ao volutrauma ao longo do tempo do que à modificação do risco inicial de DBP.

Ventilação de alta frequência

A ventilação de alta frequência (VAF) surgiu como alternativa à ventilação mecânica convencional a partir do reconhecimento de que a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica está fortemente relacionada à entrega repetida de volumes correntes elevados e à instabilidade do volume pulmonar. Essa estratégia baseia-se na administração de volumes muito baixos, frequentemente iguais ou inferiores ao espaço morto anatômico, em frequências supra fisiológicas, associada à manutenção de uma pressão média das vias aéreas relativamente constante para estabilização do pulmão³⁶. Em prematuros, cujas características anatômicas e fisiológicas favorecem a transmissão das oscilações e a eliminação eficiente de dióxido de carbono com menor custo pressórico, a VAF tornou-se conceitualmente atrativa como estratégia de proteção pulmonar,

inicialmente como terapia de resgate e, posteriormente, também como estratégia primária em contextos selecionados.

Em um estudo de coorte retrospectivo, Rallis e colaboradores investigaram se o uso eletivo da ventilação de alta frequência a jato (HFJV) como estratégia inicial, em comparação à VTV em RNPT extremos estaria associado a menores taxas de DBP e outros desfechos adversos³⁷. Na análise global, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à incidência de DBP ou ao desfecho combinado DBP ou óbito. Já em uma análise de subgrupo, os recém-nascidos com idade gestacional inferior a 26 semanas e maior gravidade respiratória inicial apresentaram menor incidência de DBP e do desfecho combinado DBP ou óbito no grupo HFJV, ainda que se trate de uma amostra reduzida.

Um estudo conduzido por Solís-García et al. avaliou o impacto da implementação de uma estratégia estruturada de proteção pulmonar baseada em ventilação de alta frequência oscilatória (HFOV), sem comparação direta com ventilação mecânica convencional limitada à pressão ou ao volume³⁸. A implementação dessa estratégia associou-se a maior sobrevida livre de DBP moderada a grave, mesmo após ajuste para gravidade clínica inicial. Entretanto, por se tratar de um estudo antes-depois, envolvendo intervenções multifatoriais e sem um grupo controle ventilado exclusivamente com estratégias convencionais no mesmo período, não é possível atribuir o efeito observado isoladamente à HFOV, tampouco compará-la diretamente à ventilação convencional. Em síntese, a ventilação de alta frequência configura-se como uma estratégia promissora do ponto de vista fisiopatológico, ao permitir a ventilação com volumes muito baixos, redução do volutrauma e maior estabilidade do volume pulmonar em pulmões imaturos. No entanto, as evidências disponíveis ainda se baseiam predominantemente em estudos observacionais ou em análises de subgrupos, reforçando a necessidade de ensaios clínicos randomizados e desenhos especificamente voltados para prematuros extremos, capazes de definir de forma mais robusta seu impacto sobre a DBP e outros desfechos clínicos relevantes.

Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA)

Com o objetivo de aprimorar a interação paciente–ventilador, a assistência ventilatória ajustada neuralmente (*neurally adjusted ventilatory assist* – NAVA) tem sido incorporada ao manejo ventilatório neonatal. Nessa modalidade, a atividade elétrica do diafragma é continuamente

mensurada por meio de uma sonda nasogástrica especializada equipada com eletrodos na extremidade distal e convertida diretamente em suporte ventilatório. Dessa forma, o recém-nascido passa a iniciar, modular e encerrar cada ciclo ventilatório de acordo com seu próprio drive respiratório, sendo a pressão aplicada proporcional à intensidade do sinal elétrico diafragmático. Ao favorecer maior sincronia paciente-ventilador, a NAVA tem como base fisiopatológica a redução da lesão pulmonar induzida pela ventilação³⁹.

Evidências iniciais sustentam os benefícios fisiológicos dessa modalidade. Em prematuros extremos submetidos à transição da ventilação oscilatória de alta frequência para NAVA invasivo, Ikushima et al. relataram melhora da oxigenação, com redução do índice de oxigenação, da fração inspirada de oxigênio e da pressão média de vias aéreas, embora com maior variabilidade da saturação periférica de oxigênio⁴⁰.

Resultados clínicos adicionais sugerem impacto favorável da NAVA sobre a necessidade e a duração do suporte ventilatório. Fang et al. demonstraram que RNPT ventilados com NAVA apresentaram menor necessidade de oxigênio aos 28 dias de vida e menor tempo total de ventilação mecânica em comparação aos ventilados em SIMV ou SIMV associada à pressão de suporte, sem diferença na incidência de DBP com 36 semanas de IG⁴¹. Esses achados reforçam a hipótese de que a sincronização neural possa atenuar mecanismos associados à lesão pulmonar, particularmente nas fases iniciais da doença.

Quando analisado especificamente o impacto da NAVA sobre a incidência e a gravidade da DBP, os resultados disponíveis permanecem inconsistentes. Em uma coorte retrospectiva unicêntrica no Japão, Oda et al. não observaram diferença significativa na incidência de DBP entre prematuros extremos submetidos ao uso tardio de NAVA e aqueles ventilados com modalidades convencionais, como SIMV ou ventilação oscilatória de alta frequência⁴². De forma semelhante, Saito et al. demonstraram que a implementação da NAVA em uma unidade neonatal não se associou à redução da incidência ou gravidade da DBP, apesar de maior duração da ventilação mecânica invasiva⁴³. Em outro estudo retrospectivo, Araki et al. também não evidenciaram alteração nas taxas de DBP após a introdução da NAVA, embora tenham observado redução significativa no uso e na dose cumulativa de corticosteroides pós-natais.⁴⁴

Dados recentes sugerem ainda que o momento de introdução da NAVA pode influenciar os desfechos respiratórios. Lee e Lee observaram que a aplicação precoce da NAVA não se associou à

redução da incidência de DBP quando comparada à ventilação convencional; contudo, o uso tardio da modalidade esteve relacionado a maior risco de DBP, possivelmente refletindo a seleção de pacientes com doença pulmonar mais grave e necessidade prolongada de suporte ventilatório⁴⁵.

Embora a NAVA demonstre vantagens fisiológicas claras, com melhor sincronia paciente-ventilador, menores pressões de vias aéreas e redução da necessidade de oxigênio e do tempo de ventilação mecânica, as evidências atuais não permitem afirmar que essa modalidade reduza a incidência ou a gravidade da displasia broncopulmonar em prematuros extremos. Assim, a NAVA deve ser compreendida como uma estratégia de ventilação invasiva potencialmente mais fisiológica e protetora, cujo impacto direto sobre a prevenção da DBP ainda necessita de confirmação por estudos prospectivos e randomizados de maior escala.

Tabela 3. Características dos estudos envolvendo estratégias avançadas de VMI e seu impacto na displasia broncopulmonar em prematuros

Estudo	Delineamento	População/Amostra	Intervenções/Comparadores	Efeito em DBP	Limitações relevantes
Wallström et al., 2021	Coorte retrospectiva	138 RNPTe	Introdução precoce de VTV vs ventilação limitada à pressão	Sem redução após implementação da VTV	Estudo antes-depois; potencial viés temporal; mudança concomitante de práticas
Hatch et al., 2021	Estudo de melhoria de qualidade antes-depois	416 prematuros IG <32 semanas	Aumento do uso de VTV na UTIN vs período pré-implementação	Sem redução após aumento do use de VTV	Não randomizado; DBP não desfecho primário; população mista
Moretti et al., 2024	Levantamento multicêntrico europeu	301 UTINs europeias	Práticas de ventilação (incluindo VTV)	DBP altamente variável entre os centros	Estudo observacional descritivo; não avalia desfechos clínicos
Cuevas Guaman et al., 2022	Coorte retrospectiva	62 prematuros com DBP em desenvolvimento (IG mista)	VTV vs ventilação limitada à pressão	Ventilação limitada à pressão associada a maior DBP e óbito em DV 21 e 28; sem diferença em DV 14	Pequena amostra; pacientes já com DBP em evolução; risco de viés de seleção
Klingenberg et al., 2017	Revisão sistemática com metanálise	20 estudos; n ≈ 977 neonatos (IG mista)	VTV vs ventilação limitada à pressão	Redução do desfecho combinado morte ou DBP 36 semanas IG; redução isolada de DBP também observada em análise combinada	População heterogênea; poucos estudos exclusivamente <28 semanas
Rallis et al., 2023/2024	Coorte retrospectiva	117 RNPTe	HFVJ vs VTV (ambos como primeira escolha)	Sem diferença na análise geral; subgrupo <26 semanas IG favorável a HFJV	Retrospectivo; risco de viés de indicação; pacientes mudaram de grupo.
Solís-García et al., 2022	Estudo de melhoria de qualidade antes-depois	216 prematuros (mediana IG 26 semanas)	Implementação de estratégia de proteção pulmonar baseada em HFOV (<i>bundle</i>) vs período basal	Maior sobrevida sem DBP grau 2–3 no período pós- <i>bundle</i>	Antes-depois; mudanças concomitantes de prática; DBP avaliada como parte de desfecho composto
Ikushima et al., 2025	Coorte retrospectiva (transição de modo)	23 RNPTe	Transição de HFOV para NAVA	Todos os pacientes com DBP	Sem grupo controle; amostra pequena; população selecionada
Fang et al., 2023	Retrospectivo comparativo	53 RNPT muito baixo peso (IG 28-29 semanas)	NAVA vs ventilação convencional	Redução de O2 com 28 DV, sem diferença com IG 36 semanas	Retrospectivo; população mista; inconsistência de reporte de DBP como incidência
Oda et al., 2018	Coorte retrospectiva	35 RNPTe	SIMV/HFOV vs NAVA	Sem diferença entre os grupos	Unicêntrico; amostra pequena; viés de indicação
Saito et al., 2025	Coorte retrospectiva	RNPTe; Pré n=38 vs pós n=44	Manejo pré-implementação vs pós-implementação com NAVA	Sem diferença entre os grupos	Antes-depois; mudança de práticas concomitantes; DBP não primário do estudo
Araki et al., 2025	Coorte retrospectiva	RNPTe; Pré-NAVA n=23 vs pós-NAVA n=37	Era pré-NAVA vs pós-NAVA	Sem diferença entre os grupos	Unicêntrico; retrospectivo antes-depois

Lee & Lee, 2024	Coorte retrospectiva	122 RNPT (IG mista)	Convencional vs NAVA precoce vs NAVA tardio	Sem redução da incidência de DBP	Viés de gravidade/tempo (NAVA tardio seleciona pacientes com DBP em desenvolvimento); retrospectivo.
--------------------	----------------------	---------------------	--	-------------------------------------	--

VMI: ventilação mecânica invasiva; DBP: displasia broncopulmonar; RNPT: recém-nascidos prematuros; VTV: ventilação com volume alvo; IG: idade gestacional; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal; Vs: versus; DV: dia de vida; RNPTe: recém-nascidos prematuros extremos; HFVJ: ventilação de alta frequência a jato; HFOV: ventilação de alta frequência oscilatória; NAVA: assistência ventilatória ajustada neuralmente; SIMV: ventilação mandatória intermitente sincronizada.

CONCLUSÃO

As evidências analisadas nesta revisão indicam que a menor incidência da displasia broncopulmonar em prematuros extremos está fortemente relacionada à redução da exposição cumulativa à ventilação mecânica invasiva e à adoção consistente de estratégias ventilatórias protetoras ao longo da trajetória respiratória. A ventilação não invasiva precoce, especialmente o CPAP, desempenha papel central na limitação da intubação e do tempo em ventilação invasiva, enquanto modalidades alternativas apresentam impacto variável e dependente do contexto clínico.

Quanto à ventilação invasiva, estratégias convencionais isoladas não demonstram benefício consistente na redução da incidência da DBP, ao passo que abordagens como a ventilação com volume alvo contribuem para a diminuição do volutrauma e da instabilidade ventilatória, com efeitos mais relacionados à redução da exposição cumulativa ao longo do tempo do que à modificação do risco inicial da doença. Modalidades avançadas, como a ventilação de alta frequência e a NAVA, apresentam benefícios fisiológicos claros; entretanto, as evidências disponíveis até o momento não sustentam redução consistente da incidência ou gravidade da DBP em prematuros extremos. Em conjunto, os resultados indicam que a prevenção da DBP depende menos da escolha isolada de uma modalidade ventilatória específica e mais de um manejo integrado, individualizado e longitudinal, voltado à minimização da agressão pulmonar ao longo de toda a trajetória respiratória do prematuro extremo.

REFERÊNCIAS

1. Horbar JD, Greenberg LT, Buzas JS, et al. Trends in Mortality and Morbidities for Infants Born 24 to 28 Weeks in the US: 1997-2021. *Pediatrics* 2024;153(1) doi: 10.1542/peds.2023-064153
2. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12(12):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub4
3. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2025. *Neonatology* 2026;1-40. doi: 10.1159/000551062
4. Rysavy MA, Mehler K, Oberthur A, et al. An Immature Science: Intensive Care for Infants Born at ≤ 23 Weeks of Gestation. *J Pediatr* 2021;233:16-25 e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.03.006
5. Thebaud B, Goss KN, Laughon M, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):78. doi: 10.1038/s41572-019-0127-7
6. Govindaswami B, Nudelman M, Narasimhan SR, et al. Eliminating Risk of Intubation in Very Preterm Infants with Noninvasive Cardiorespiratory Support in the Delivery Room and Neonatal Intensive Care Unit. *Biomed Res Int* 2019;2019:5984305. doi: 10.1155/2019/5984305
7. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics* 2016;138(1) doi: 10.1542/peds.2015-3985
8. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw* 2015;34(4):231-8. doi: 10.1891/0730-0832.34.4.231
9. van Kaam AH. Optimal Strategies of Mechanical Ventilation: Can We Avoid or Reduce Lung Injury? *Neonatology* 2024;121(5):570-75. doi: 10.1159/000539346
10. Ambalavanan N, Deutsch G, Pryhuber G, et al. The evolving pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Physiol Rev* 2026;106(1):197-237. doi: 10.1152/physrev.00042.2024
11. Keszler M. Mechanical ventilation strategies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22(4):267-74. doi: 10.1016/j.siny.2017.06.003
12. Hibberd J, Leontini J, Scott T, et al. Neonatal high-frequency oscillatory ventilation: where are we now? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2024;109(5):467-74. doi: 10.1136/archdischild-2023-325657
13. Zhu X, Li F, Shi Y, et al. Effectiveness of Nasal Continuous Positive Airway Pressure vs Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation vs Noninvasive High-Frequency Oscillatory Ventilation as Support After Extubation of Neonates Born Extremely

- Preterm or With More Severe Respiratory Failure: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023;6(7):e2321644. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21644
14. Abu-Shaweesh JM, Khasawneh W, Tang AS, et al. Compared to CPAP extubation to non-invasive ventilation is associated with higher risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2020;13(2):183-88. doi: 10.3233/NPM-190354
 15. Chabra S, Strandjord T, Peeples E. Prolonged non-invasive ventilation in extremely low birth weight preterm infants is associated with bronchopulmonary dysplasia. *J Neonatal Perinatal Med* 2019;12(3):249-53. doi: 10.3233/NPM-18120
 16. Sun S, Zivanovic S, Earnest A, et al. Respiratory management and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: a comparison of practice between centres in Oxford and Melbourne. *J Perinatol* 2022;42(1):53-57. doi: 10.1038/s41372-021-01274-5
 17. Mukerji A, Sarmiento K, Lee B, et al. Non-invasive high-frequency ventilation versus bi-phasic continuous positive airway pressure (BP-CPAP) following CPAP failure in infants <1250 g: a pilot randomized controlled trial. *J Perinatol* 2017;37(1):49-53. doi: 10.1038/jp.2016.172
 18. Habas F, Durand S, Milesi C, et al. 15-Year trends in respiratory care of extremely preterm infants: Contributing factors and consequences on health and growth during hospitalization. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(8):1946-54. doi: 10.1002/ppul.24774
 19. Regin Y, Gie A, Eerdekens A, et al. Ventilation and respiratory outcome in extremely preterm infants: trends in the new millennium. *Eur J Pediatr* 2022;181(5):1899-907. doi: 10.1007/s00431-022-04378-y
 20. Deguise MO, Lemyre B. NIPPV vs CPAP: Lessons from meta-analyses. *Semin Perinatol* 2025;49(5):152062. doi: 10.1016/j.semperi.2025.152062
 21. Kumar J, Kumar P, Bhandari V. Invasive Ventilation Strategies in Neonates. *Indian Pediatr* 2025;62(8):608-18. doi: 10.1007/s13312-025-00094-6
 22. Greenough A, Rossor TE, Sundaresan A, et al. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9(9):CD000456. doi: 10.1002/14651858.CD000456.pub5
 23. Kalikkot Thekkeveedu R, El-Saie A, Prakash V, et al. Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies. *J Clin Med* 2022;11(3) doi: 10.3390/jcm11030557
 24. Keszler M, Abubakar KM. Volume guarantee ventilation. *Clin Perinatol* 2007;34(1):107-16, vii. doi: 10.1016/j.clp.2006.12.011

25. Zhang H, Keszler M. Mechanical ventilation in special populations. *Semin Perinatol* 2024;48(2):151888. doi: 10.1016/j.semperi.2024.151888
26. McKinney RL, Wallstrom L, Courtney SE, et al. Novel forms of ventilation in neonates: Neurally adjusted ventilatory assist and proportional assist ventilation. *Semin Perinatol* 2024;48(2):151889. doi: 10.1016/j.semperi.2024.151889
27. Katira BH. Ventilator-Induced Lung Injury: Classic and Novel Concepts. *Respir Care* 2019;64(6):629-37. doi: 10.4187/respcare.07055
28. Nagato AC, Machado-Junior PA, Valenca SS, et al. Experimental Models of Acute Lung Injury to Study Inflammation and Pathophysiology: A Narrative Review. *Antioxidants (Basel)* 2026;15(1) doi: 10.3390/antiox15010063
29. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):294-323. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9604014
30. Keszler M. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104(1):F108-F12. doi: 10.1136/archdischild-2017-314734
31. Wallstrom L, Sjoberg A, Sindelar R. Early volume targeted ventilation in preterm infants born at 22-25 weeks of gestational age. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(5):1000-07. doi: 10.1002/ppul.25271
32. Hatch LD, Sala C, Araya W, et al. Increasing Volume-Targeted Ventilation Use in the NICU. *Pediatrics* 2021;147(5) doi: 10.1542/peds.2020-1500
33. Moretti C, Gizzi C, Gagliardi L, et al. A Survey of the Union of European Neonatal and Perinatal Societies on Neonatal Respiratory Care in Neonatal Intensive Care Units. *Children (Basel)* 2024;11(2) doi: 10.3390/children11020158
34. Cuevas Guaman M, Hagan J, Sabic D, et al. Volume-guarantee vs. pressure-limited ventilation in evolving bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr* 2022;10:952376. doi: 10.3389/fped.2022.952376
35. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10(10):CD003666. doi: 10.1002/14651858.CD003666.pub4
36. Sanchez-Luna M, Gonzalez-Pacheco N, Santos-Gonzalez M, et al. High-frequency Ventilation. *Clin Perinatol* 2021;48(4):855-68. doi: 10.1016/j.clp.2021.08.003
37. Rallis D, Ben-David D, Woo K, et al. Single center experience with first-intention high-frequency jet vs. volume-targeted ventilation in extremely preterm neonates. *Front Pediatr* 2023;11:1326668. doi: 10.3389/fped.2023.1326668
38. Solis-Garcia G, Ramos-Navarro C, Gonzalez-Pacheco N, et al. Lung protection strategy with high-frequency oscillatory ventilation improves respiratory outcomes at two years

- in preterm respiratory distress syndrome: a before and after, quality improvement study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(26):10698-705. doi: 10.1080/14767058.2022.2155040
39. Navalesi P, Longhini F. Neurally adjusted ventilatory assist. *Curr Opin Crit Care* 2015;21(1):58-64. doi: 10.1097/MCC.0000000000000167
 40. Ikushima Y, Hirata K, Iwaibara T, et al. Transition from high-frequency oscillation ventilation to neurally adjusted ventilatory assist in extremely preterm infants. *Pediatr Int* 2025;67(1):e70189. doi: 10.1111/ped.70189
 41. Fang SJ, Su CH, Liao DL, et al. Neurally adjusted ventilatory assist for rapid weaning in preterm infants. *Pediatr Int* 2023;65(1):e15360. doi: 10.1111/ped.15360
 42. Oda A, Kamei Y, Hiroma T, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in extremely low-birthweight infants. *Pediatr Int* 2018;60(9):844-48. doi: 10.1111/ped.13646
 43. Saito T, Shimokaze T, Inagaki Y, et al. Impact of Neurally Adjusted Ventilatory Assist Management on Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants. *Pediatr Pulmonol* 2025;60(10):e71327. doi: 10.1002/ppul.71327
 44. Araki R, Tomotaki S, Takita J, et al. Neurally adjusted ventilatory assist decreases the requirement of corticosteroids. *Pediatr Int* 2025;67(1):e70111. doi: 10.1111/ped.70111
 45. Lee Y, Lee J. Neurally adjusted ventilatory assist improves survival, and its early application accelerates weaning in preterm infants. *Pediatr Int* 2024;66(1):e15831. doi: 10.1111/ped.15831

4 ARTIGO 2

Artigo original formatado de acordo com as normas do periódico *BMC Pediatrics*

Fator de Impacto: 2.0 Qualis: A1

INFLUÊNCIA DO TEMPO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA NA GRAVIDADE DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS EXTREMOS: ESTUDO MULTICÊNTRICO

Autores:

Victoria Escobar^{1,2}, Amanda Oliveira¹, Felipe Machado³, Letícia Belo^{1,2}, Darllyana Soares¹, Ligia Ferrari^{4,5}, Vanessa Probst^{1,6}, Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais⁷.

1 Programa de Pós-Graduação Associado UEL-UNOPAR em Ciências da Reabilitação, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.

2 Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH)

3 Centro de Pesquisa em Reabilitação (REVAL), Faculdade de Ciências da Reabilitação, Universidade de Hasselt, Diepenbeek, Bélgica.

4 Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital Universitário, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.

5 Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.

6 Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil.

7 Participantes da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais: João Henrique Carvalho Leme de Almeida, Jorge Hecker Luz, Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo, Renato Procianoy, Ruth Guinsburg, Walusa Assad Gonçalves Ferri, Sérgio Tadeu Martins Marba, José Luiz Muniz Bandeira Duarte, Lêni Márcia Anchieta, Navantino Alves Filho, Daniela Marques de Lima M Ferreira, Jucille Meneses, Marynea Silva do Vale, Nathalia Moura de Mello e Silva, Juliana Paula Ferraz dos Santos, Juliana Paula Ferraz dos Santos.

RESUMO

Introdução: Embora o tempo em ventilação mecânica invasiva (VM) seja reconhecido como fator de risco para displasia broncopulmonar (DBP), são escassos os dados multicêntricos que definam um limiar temporal associado à gravidade da doença. O objetivo desse estudo foi determinar o número de dias sob VM associado ao desenvolvimento de DBP moderada/grave em recém-nascidos prematuros extremos (RNPTe). **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, com dados clínicos prospectivamente inseridos em banco nacional, envolvendo 17 centros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Foram incluídos recém-nascidos com idade gestacional ≤ 28 semanas que sobreviveram por mais de 28 dias, classificados em DBP leve ou moderada/grave segundo os critérios de Jobe e Bancalari. A amostra foi dividida em coorte principal (70%) e validação (30%). Uma curva ROC identificou o ponto de corte do tempo em VM associado à DBP moderada/grave, seguido de regressão logística multivariada e validação. **Resultados:** Foram incluídos 1075 RNPTe com DBP que utilizaram VM. O ponto de corte identificado foi de 33 dias de VM, com sensibilidade de 62% (Intervalo de confiança [IC] 95%: 57–67) e especificidade de 86% (IC 95%: 83–90) e área sob a curva de 0,82, com acurácia de 74%, valor preditivo positivo de 84% e valor preditivo negativo de 67%. Na análise multivariada, a VM por ≥ 33 dias associou-se de forma independente à DBP moderada/grave (Odds ratio [OR]: 9,34; IC 95%: 6,35–13,75). A hipertensão pulmonar associou-se positivamente à gravidade (OR 2,33; IC 95% 1,31–4,15), enquanto maior peso ao nascimento apresentou efeito protetor (OR 0,997; IC 95% 0,996–0,998). O grupo DBP moderada/grave apresentou maior morbidade clínica durante a internação. Na amostra de validação, 84,5% dos pacientes com DBP moderada/grave foram expostos a VM por ≥ 33 dias. **Conclusão:** O tempo cumulativo de VM de 33 dias ou mais constitui um marcador temporal independente e clinicamente relevante para a identificação de RNPTe com maior risco de DBP moderada/grave, grupo que também apresenta piores desfechos clínicos.

Palavras-chave: Ventilação mecânica, prematuridade extrema, displasia broncopulmonar

INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) permanece como uma condição desafiadora para a neonatologia. Desde que foi descrita há mais de 50 anos[1], ela tem passado por alterações tanto na sua definição como no modo de apresentação da doença. Jobe e Bancalari definiram a DBP como uso de oxigênio suplementar por mais de 28 dias, e a gravidade – leve, moderada ou grave - dependendo do suporte ventilatório ao completar 36 semanas de idade gestacional (IG) corrigida[2]. Sua incidência é inversamente proporcional à IG: ela pode acometer mais de 40% dos recém-nascido prematuros (RNPT) com menos de 28 semanas e mais de 80% dos nascidos com menos de 24 semanas de idade gestacional[3]. Apesar da heterogeneidade nos critérios de classificação, há consenso de que a displasia broncopulmonar leve está associada a menor número de complicações quando comparada às formas moderada e grave[4].

Embora a DBP seja uma doença de etiologia multifatorial, a inflamação pulmonar constitui um dos principais componentes de sua patogênese. Além das exposições antenatais, como a corioamnionite, a ventilação mecânica invasiva (VMI), juntamente com a ocorrência de sepse no período pós-natal, exerce papel central no processo inflamatório pulmonar no RNPT[5, 6]. Ainda que estratégias ventilatórias protetoras, como a ventilação com volume alvo, atenuem a resposta inflamatória quando comparadas à ventilação por pressão controlada, o suporte ventilatório invasivo permanece associado a efeitos deletérios e continua a predispor ao desenvolvimento de DBP[7, 8]. De fato, o tempo em VMI é um forte preditor para o desenvolvimento de displasia broncopulmonar[9, 10]. Embora a relação entre a VMI e o desenvolvimento da DBP esteja bem estabelecido, pouco se sabe se o tempo em VMI teria relação direta com a gravidade da DBP.

Em um estudo piloto desenvolvido em um dos hospitais integrantes da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais[11], identificou-se que 36 dias de ventilação invasiva estavam associados ao desenvolvimento de DBP moderada e grave em prematuros extremos[12]. Entretanto, por se tratar de uma investigação unicêntrica e baseada em uma amostra reduzida, esses achados podem não ser generalizáveis para populações maiores. Adicionalmente, evidências provenientes de uma grande coorte multicêntrica prospectiva envolvendo recém-nascidos muito prematuros (IG <32 semanas) demonstraram que a duração do suporte ventilatório invasivo está associada ao desenvolvimento de DBP moderada/grave, embora sem a definição de

um ponto de corte específico para esse desfecho[13]. Assim, o objetivo do presente estudo é determinar o número de dias de ventilação mecânica associado ao desenvolvimento de DBP moderada e grave em RNPT, utilizando uma amostra multicêntrica representativa do Brasil.

MÉTODO

Delineamento e amostra

Este foi um estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico (com dados clínicos inseridos prospectivamente em um banco de dados nacional). Participaram 17 centros de 9 estados brasileiros incluídos na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais[11], sendo 12 da região Sudeste, 3 Sul e 2 Nordeste. Foram selecionados os prematuros nascidos entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020, admitidos nas UTIs neonatais dos centros participantes. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, sob parecer nº 6.568.11, CAAE 75681023.4.0000.5231.

Crítérios de inclusão

Foram elegíveis os RNPT com idade gestacional ≤ 28 semanas que sobreviveram por mais de 28 dias e que receberam o diagnóstico de DBP de acordo com os critérios de Jobe e Bancalari de 2001[2].

Crítérios de exclusão

Foram excluídos os recém-nascidos com malformações importantes e doenças cardiopulmonares congênitas (como hérnia diafragmática congênita, hipoplasia pulmonar, sequestro pulmonar e cardiopatias graves), aqueles que não foram submetidos à ventilação mecânica invasiva durante a internação e os que não sobreviveram até 36 semanas de idade gestacional corrigida.

Procedimentos

Os pacientes incluídos no estudo foram separados em dois grupos: DBP leve (os que estavam em ar ambiente com 36 semanas de idade gestacional corrigida) e DBP moderada/grave (os que precisavam de oxigênio suplementar ou algum tipo de suporte ventilatório com 36 semanas de IG corrigida). A gravidade da DBP foi determinada de acordo com Jobe e Bancalari².

Variáveis estudadas

As variáveis estudadas foram didaticamente divididas em quatro grupos:

- a) *Características maternas e gestacionais*: idade materna, tempo de bolsa rota, uso de drogas, corioamnionite, uso de esteroides antenatais e sulfato de magnésio, realização de pré-natal, hipertensão e diabetes materna.
- b) *Variáveis perinatais*: idade gestacional, peso ao nascimento, Apgar no 5º minuto, necessidade de reanimação na sala de parto, necessidade de intubação na sala de parto, CPAP na sala de parto
- c) *Desfechos durante a internação*: diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório, uso de surfactante e número de doses, pneumotórax, hipertensão pulmonar, SNAPPE-II, hemorragia pulmonar, pneumonia adquirida, uso de ventilação não invasiva antes da intubação, tempo de ventilação mecânica invasiva, tempo de oxigenoterapia, necessidade de ventilação de alta frequência e óxido nítrico, uso de corticoide para DBP, sepse precoce e tardia, uso de cafeína, leucomalácia, episódios de convulsão, graus de retinopatia da prematuridade (ROP), ROP com necessidade de correção cirúrgica, persistência do canal arterial (PCA), necessidade de tratamento medicamentoso e correção cirúrgica de PCA, tempo total de nutrição parenteral, número de transfusões.
- d) *Variáveis na alta*: Tempo de internação, idade gestacional no momento da alta, peso na alta.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do *software* SPSS *Statistics* 22 (IBM Corp, Armonk, NY). Como amostra principal, foram selecionados 70% dos indivíduos da amostra total, enquanto os 30% restantes foram destinados à amostra de validação. Para assegurar aleatoriedade e precisão na seleção dessa proporção, foi inicialmente gerada uma variável aleatória para todos os casos, seguida da ordenação dos dados com base nesses valores. Posteriormente, os primeiros 70% da nova ordenação foram definidos como amostra principal, garantindo distribuição aleatória e a proporção exata estabelecida.

A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e os dados foram descritos como porcentagens, média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico, de acordo com o teste de normalidade. Para estimar o tempo em ventilação mecânica que predispõe maiores chances do desenvolvimento da DBP moderada/grave foi gerada uma curva ROC com o tempo em VM de ambos os

grupos e a melhor combinação de sensibilidade e especificidade foi utilizada (índice de Youden[14]). A validação do ponto de corte encontrado pela curva ROC foi realizada por meio de um teste qui-quadrado na amostra de validação, utilizando o tempo sob ventilação mecânica acima e abaixo do ponto de corte em cada grupo. A comparação das variáveis entre os grupos foi realizada por meio dos testes de Mann-Whitney ou t de Student para variáveis contínuas, e a proporção das variáveis categóricas pelo teste qui-quadrado. Uma análise de regressão logística foi realizada para verificar a influência de variáveis previamente conhecidas por sua relação com a DBP (como IG, peso ao nascimento, sexo, uso materno de drogas, corioamnionite e diagnóstico de HP), além do tempo em VM encontrado pela curva ROC, no desenvolvimento de DBP moderada/grave. Para a comparação dos graus de retinopatia da prematuridade, uma análise pós-hoc envolvendo comparações pareadas utilizando múltiplos testes z de duas proporções com correção de Bonferroni foi executada, com a significância estatística aceita de $p=0,005$. Para as demais análises, a significância estatística adotada foi de $p<0,05$.

RESULTADOS

De 2015 a 2020, 3495 recém-nascidos com até 28 semanas de idade gestacional nasceram nos centros participantes da pesquisa. Destes, 760 foram à óbito antes de completarem 28 dias de vida, 388 não utilizaram oxigênio no 28º dia de vida e 936 não tinham dados disponíveis sobre uso de oxigênio ou óbito até o 28º dia de vida. Assim, 1411 pacientes foram incluídos no estudo. Destes, 65 foram excluídos por algum tipo de malformação, 101 por transferência de hospital ou unidade durante a internação, 110 por terem ido a óbito antes de completar 36 semanas e 60 por não terem sido submetidos à VMI. Foram então incluídos na análise final 1075 pacientes com diagnóstico de DBP que utilizaram suporte ventilatório invasivo. Deste total, 70% ($n=752$) foram destinados à amostra principal (Figura 1). As características da amostra estão apresentadas na tabela 1.

A Tabela 2 apresenta os dados clínicos referentes às características maternas e gestacionais, variáveis perinatais, desfechos durante a internação e variáveis na alta hospitalar de ambos os grupos. De modo geral, o grupo DBP moderado/grave apresentou menor IG e menor peso ao nascimento, além de maior proporção de mães usuárias de cocaína. Nesse grupo, observou-se ainda maior necessidade de

intubação em sala de parto, uso de surfactante e maior frequência de comorbidades pulmonares, como hipertensão pulmonar, pneumotórax, hemorragia pulmonar e pneumonia adquirida durante a internação. O tempo sob VMI e sob oxigenoterapia foi significativamente maior no grupo com DBP moderada/grave, assim como a utilização de ventilação de alta frequência, óxido nítrico e corticoide para tratamento da DBP. Comorbidades como ROP grau 3, leucomalácia e episódios de convulsão também foram mais prevalentes nesse grupo, além do diagnóstico e da necessidade de tratamento cirúrgico da persistência do canal arterial e da ROP. Por outro lado, no grupo DBP leve observou-se maior uso de CPAP antes da intubação, maior proporção de indivíduos sem ROP, menos dias de nutrição parenteral e menor necessidade de transfusão sanguínea. Na alta hospitalar, esses pacientes apresentaram menor IG, menor peso e permaneceram hospitalizados por menos tempo (Tabela 2).

O ponto de corte do tempo em ventilação mecânica associado ao desenvolvimento da DBP moderada/grave, determinado pela curva ROC, foi de 33 dias (sensibilidade 62% [Intervalo de confiança- IC 95% 57-67] e especificidade 86% [IC95% 83-90]. A área sob a curva (AUC) foi de 0,82) (Figura 2). Em relação às propriedades diagnósticas, esse ponto de corte apresentou acurácia de 74%, taxa de falsos positivos de 13% e de falsos negativos de 38%, além de valor preditivo positivo de 84% e valor preditivo negativo de 67%.

Entre os preditores, as variáveis ventilação mecânica por ≥ 33 dias, peso ao nascimento e HP foram significativamente associadas a DBP de maior severidade. Os pacientes que foram submetidos a VM por 33 dias ou mais apresentaram uma probabilidade 9 vezes maior de desenvolver formas mais graves da doença em comparação àqueles ventilados por menos de 33 dias (OR = 9,342; IC 95%: 6,345–13,754). A hipertensão pulmonar aumenta em 2 vezes a chance de desenvolvimento de DBP moderada/grave, e a cada 10g a mais no peso ao nascimento, essa chance reduz em 3% (Tabela 3).

A amostra de validação (30% da amostra total) foi semelhante à amostra principal (Tabela 4), com pacientes com menor IG e peso ao nascimento no grupo DBP moderada/grave, comparado ao DBP leve, além de maior tempo sob VM invasiva. Na amostra de validação, 84,5% dos pacientes no grupo DBP grave foram submetidos à VM por mais de 33 dias, comparado a 15,5% do grupo DBP leve ($p < 0,0001$).

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo.

Variáveis	DBP leve (n=357)	DBP moderada/grave (n=395)	p
IG, semanas	26,7 [25,8-27,4]	26,4 [25,4-27,2]	<0,0001*
PN, g	874,52±165	793,61±188	<0,0001*
Sexo, M (%)	49,3	47,8	0,69
Apgar 5'	8 [6-8]	8 [6-9]	0,243
Tempo de VM, dias	15 [7-26,75]	38 [24-52]	<0,0001*

IG: idade gestacional; PN: peso ao nascimento; g: gramas, M: masculino; Apgar 5': pontuação de Apgar no quinto minuto de vida, VM: ventilação mecânica. * $p < 0,05$

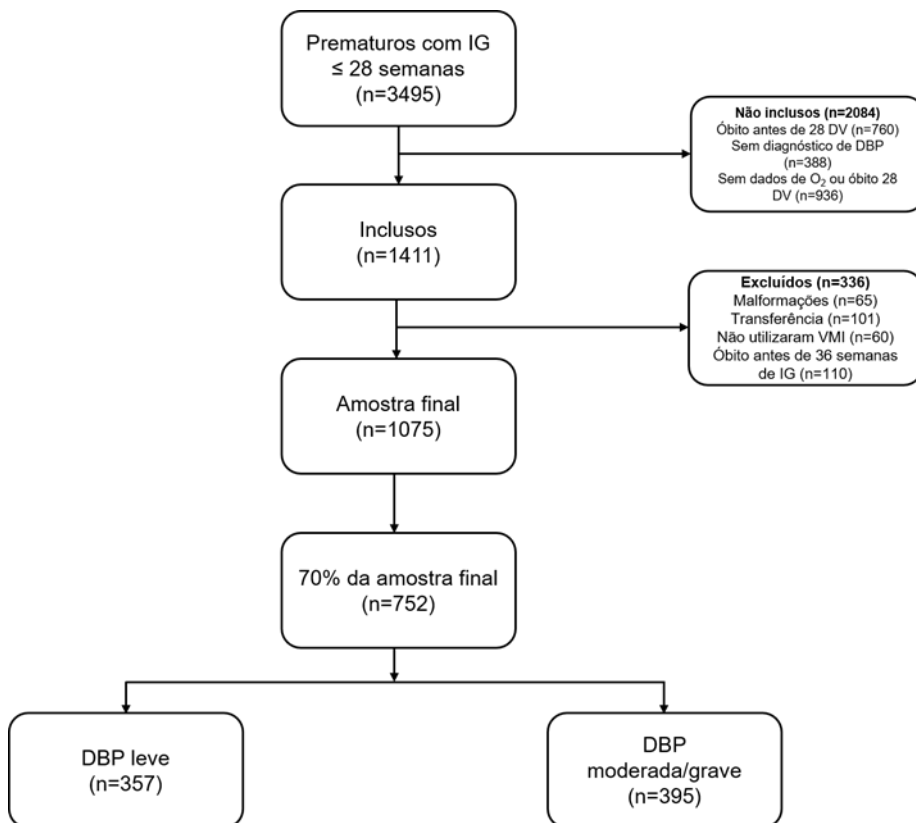


Figura 1. Fluxograma do estudo

Tabela 2. Comparação entre os grupos

Variáveis	DBP leve (n=357)	DBP moderada/grave (n=395)	p
Características maternas e gestacionais			
idade materna, anos	26,50 [21-31]	26 [21-32]	0,382
pré-natal, sim (%)	96,1	94,8	0,137
hipertensão, sim (%)	24,9	28,9	0,225
diabetes materna, sim (%)	7,6	8,6	0,6
tempo de bolsa rota, horas	00 [0-4]	00 [0-12]	0,774
corioamnionite, sim (%)	17,4	19,8	0,39
uso de tabaco, sim (%)	6,7	8,4	0,339
uso de álcool, sim (%)	4,5	5,1	0,7
uso de cocaína, sim (%)	0	2,3	0,004*
esteroides antenatais, sim (%)	81,2	84	0,31
sulfato de magnésio, sim (%)	52,1	54,8	0,45
Variáveis perinatais			
reanimação sala de parto, sim (%)	83,4	86	0,33
intubação na sala de parto, sim (%)	67,9	75,9	0,037*
CPAP na sala de parto, sim (%)	43,4	39,8	0,31
Desfechos durante a internação			
SDR, sim (%)	92,4	94,9	0,157
surfactante, sim (%)	82,1	90,4	0,001*
número de doses surfactante	1 [1-2]	1 [1-2]	0,016*
hipertensão pulmonar, sim (%)	6,7	18,2	<0,0001*
pneumotórax, sim (%)	3,4	8,1	0,006*
hemorragia pulmonar, sim (%)	7,6	12,9	0,016*
pneumonia adquirida, sim (%)	16	25,6	0,001*
SNAPPE-II	26 [15-41]	35 [22-49]	<0,0001*
CPAP antes IOT, sim (%)	43,2	35,6	0,033*
tempo O ₂ , dias	48 [40-58]	89 [73-108]	<0,0001*
VAf, sim (%)	6,7	17,2	<0,0001*
NOi, sim (%)	2	5,1	0,022*
corticoide para DBP, sim (%)	21,3	58,7	<0,0001*
sepsis precoce, sim (%)	48,5	39,3	0,021*
sepsis tardia, sim (%)	78	85,7	0,013*
cafeína, sim (%)	97	96,4	0,737
leucomalácia, sim (%)	8,1	15,7	0,001*

convulsão, sim (%)	11,8	23,3	<0,0001*
graus de ROP			
0	53,7	33,3	<0,001*
1	18,6	17	0,5
2	20,3	22,9	0,4
3	7,3	24,9	<0,0001*
4	0	0,8	0,1
5	0	1	0,05
cirurgia ROP, sim (%)	7,4	25,2	<0,0001*
PCA, sim (%)	66,1	76,2	0,002*
cirurgia PCA, sim (%)	3,4	22,3	<0,0001*
nutrição parenteral, dias	13 [10-20]	18 [12-27]	<0,0001*
nº de transfusões	3 [2-4]	5 [3-7]	<0,0001*

Variáveis na alta

tempo de internação, dias	83 [71-96]	111 [94-131]	<0,0001*
IG alta, semanas	38 [36-39]	41 [39-43]	<0,0001*
peso alta, g	2227 [2030- 2607,5]	2650 [2326-3195]	<0,0001*

IG: idade gestacional; g: gramas; Apgar 5': pontuação de Apgar no quinto minuto de vida; CPAP: *continuous positive airway pressure*; SDR: síndrome do desconforto respiratório; SNAPPE-II: *Score for neonatal acute physiology perinatal extension version II*; IOT: intubação; VM: ventilação mecânica invasiva; O₂: oxigênio; VAF: ventilação de alta frequência; NOi: óxido nítrico inalatório; DBP: displasia broncopulmonar; ROP: retinopatia da prematuridade; PCA: persistência do canal arterial. *: $p < 0,05$

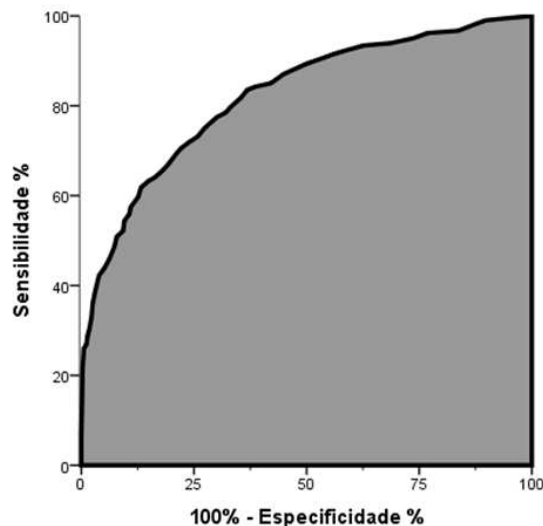


Figura 2. Ponto de corte do tempo em ventilação mecânica de 33 dias. Curva ROC do tempo em ventilação mecânica com maior chance de desenvolvimento de DBP moderada/grave. Área sob a curva 0,82.

Tabela 3. Regressão logística para prever a probabilidade de desenvolver DBP moderada/grave com base em variáveis clínicas e perinatais.

Variáveis	B	p	OR	IC 95% limite inferior	IC 95% limite superior
Constante	-2,074	2,309	0,126	-	-
VM≥33 dias	2,234	<0,001	9,342	6,345	13,754
Peso ao nascimento (g)	-0,003	<0,001	0,997	0,996	0,998
HP	0,849	0,004	2,337	1,316	4,150
Sexo (M)	0,039	0,826	1,040	0,734	1,474
Idade gestacional (dias)	0,021	0,119	1,022	0,995	1,049
Uso materno de drogas	0,315	0,265	1,370	0,788	2,383
Corioamnionite	-0,227	0,325	0,797	0,508	1,251

VM: ventilação mecânica; g: gramas; HP: hipertensão pulmonar; M: masculino; IG: idade gestacional; OR: razão de chance; IC: intervalo de confiança. R2 de Nagelkerke: 0,364.

Tabela 4. Característica dos pacientes incluídos na amostra de validação

Variáveis	DBP leve (n=162)	DBP moderada/grave (n=161)	p
IG, semanas	27 [26-27,5]	26,3 [25,4-27,2]	<0,0001*
PN, g	896,07±181	802,20±192	<0,0001*
Sexo, M (%)	48,8	46,6	0,69
Apgar 5'	8 [7-9]	8 [7-9]	0,198
Tempo VM, dias	12 [6-21]	37 [23-58]	<0,0001*

IG: idade gestacional; PN: peso ao nascimento; g: gramas, M: masculino; Apgar 5': pontuação de Apgar no quinto minuto de vida; VM: ventilação mecânica. * $p < 0,05$

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo determinar o número de dias sob ventilação mecânica invasiva associado ao desenvolvimento de displasia broncopulmonar moderada e grave em recém-nascidos prematuros extremos, utilizando uma amostra multicêntrica, representativa da população brasileira. Os resultados demonstram que a exposição ao suporte invasivo por 33 dias ou mais está fortemente associada à DBP moderada/grave, apresentando boa capacidade discriminatória ($AUC = 0,82$) e desempenho consistente na amostra de validação independente. Esses achados indicam que a duração da ventilação invasiva constitui um marcador temporal objetivo para estratificação de risco de gravidade da DBP nessa população.

O ponto de corte identificado (33 dias) foi discretamente inferior ao observado no estudo piloto previamente publicado (36 dias)[12], que envolveu amostra de um único centro. Essa diferença é pequena, clinicamente plausível e metodologicamente esperada, considerando a ampliação substancial do tamanho amostral e a inclusão de uma população multicêntrica, mais heterogênea e representativa da prática assistencial e da população brasileira de RNPT com DBP. Enquanto estudos unicêntricos tendem a refletir protocolos ventilatórios mais homogêneos, a incorporação de múltiplos centros introduz maior variabilidade nos critérios de intubação, desmame ventilatório e manejo respiratório, o que pode explicar a leve redução do ponto de corte. Ainda assim, a consistência entre os estudos é reforçada pelos dados da amostra de validação, na qual 84,5% dos recém-nascidos com DBP moderada/grave foram expostos a tempos de ventilação invasiva superiores ao ponto de corte estabelecido. Em conjunto, esses achados ampliam os resultados do estudo piloto, sustentando a duração da ventilação como um marcador temporal robusto e potencialmente útil para a estratificação do risco de gravidade da DBP em prematuros extremos.

A interpretação da associação entre maior tempo de suporte invasivo e maior gravidade da DBP deve ser feita com cautela, uma vez que essa relação é provavelmente bidirecional. Por um lado, a ventilação invasiva prolongada está associada à lesão pulmonar, inflamação e interrupção do desenvolvimento alveolar, mecanismos centrais na fisiopatologia da DBP[15], e mesmo exposições precoces à ventilação mecânica já são capazes de desencadear uma cascata inflamatória e dano estrutural pulmonar, contribuindo para a fisiopatologia da DBP[16]. Por outro lado, recém-nascidos mais imaturos ou com maior carga de complicações clínicas tendem a necessitar de suporte ventilatório prolongado, refletindo maior gravidade basal, refletida por escores clínicos como o SNAPPE-II, associado a maior risco de desenvolvimento de DBP em prematuros e maior risco de evolução para formas mais graves da doença[13, 17]. Nesse contexto, o tempo em

ventilação mecânica pode ser compreendido tanto como fator associado à lesão pulmonar quanto como marcador da gravidade clínica e do perfil de sobrevivência dessa população. Essa relação também se expressa clinicamente por maior ocorrência de complicações respiratórias associadas à ventilação invasiva, que vão além do risco de DBP. Tempos mais prolongados de ventilação têm sido relacionados a maior incidência de eventos adversos pulmonares, como pneumotórax, além de outras morbidades respiratórias em prematuros extremos [18]. De forma consistente, no presente estudo, o grupo com maior tempo de ventilação apresentou maior frequência de pneumotórax, hemorragia pulmonar e pneumonia adquirida durante a internação, reforçando o perfil de maior morbidade respiratória associado à maior exposição ao suporte ventilatório invasivo.

Há uma tendência crescente na literatura em desenvolver modelos que buscam prever o desenvolvimento da DBP especialmente em RNPT extremos. De modo consistente, esses modelos têm destacado a relevância de variáveis respiratórias e da exposição cumulativa ao suporte ventilatório. Sharma et al. demonstraram que a duração da ventilação e da oxigenoterapia permanece entre os principais preditores de DBP moderada e grave[19]. Nesse contexto, a exposição cumulativa ≥ 7 dias de VM nos primeiros 21 dias mostrou-se associada a maior risco de desenvolvimento de DBP moderada/grave, mesmo em um cenário de ampla utilização de ventilação não invasiva na sala de parto[19]. De forma semelhante, um estudo recente envolvendo exclusivamente prematuros extremos identificou a duração da VMI como fator independente tanto para a ocorrência quanto para a gravidade da DBP, avaliando os pacientes no 7º dia de vida e identificando o ponto de corte de 6,5 dias de VM como preditor significativo, mesmo após ajuste para variáveis clínicas relevantes[20]. Esses achados reforçam o papel do tempo de exposição à VM como um elemento consistente nos modelos de predição da DBP.

Os achados do presente estudo também sugerem potencial aplicabilidade clínica do ponto de corte identificado. Evidências recentes demonstram que variáveis da prática assistencial, como a duração da VM, podem ser incorporadas a ferramentas de previsão de DBP com bom desempenho, incluindo abordagens baseadas em regressão, como nomogramas, e técnicas de *machine learning*, permitindo a estratificação de risco a partir de dados clínicos rotineiros[21, 22]. Nesse contexto, parâmetros objetivos, como o tempo cumulativo de ventilação mecânica, poderiam ser integrados a ferramentas de apoio à decisão clínica ou a sistemas informatizados de prontuário eletrônico, possibilitando a geração de alertas automatizados para pacientes em maior risco à medida que se aproximam de limiares associados à maior gravidade da doença. No entanto, a incorporação desse tipo de variável em modelos preditivos ou sistemas automatizados requer validação prospectiva e avaliação em diferentes populações antes de sua aplicação na prática clínica.

Em uma grande coorte multicêntrica brasileira da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, que incluiu prematuros entre 23 a 31 semanas de IG, a frequência de DBP entre os sobreviventes permaneceu estável ao longo do tempo[23]. Além disso, maior duração do suporte ventilatório, PCA tratada e ocorrência de sepse tardia estiveram associadas a esse desfecho[23]. Por outro lado, foi identificada associação da DBP com o sexo masculino, achado divergente do presente estudo. Essa divergência pode ser explicada pelas diferenças esperadas entre as populações e os desfechos analisados, uma vez que o presente estudo incluiu exclusivamente prematuros extremos com DBP expostos à ventilação mecânica, comparando especificamente DBP leve e moderada/grave, enquanto a coorte brasileira avaliou uma população mais ampla em idade gestacional e desfechos distintos.

A associação entre hipertensão pulmonar e DBP moderada/grave observada parece refletir, mais do que um fator causal isolado, a expressão vascular da própria DBP. Alterações no desenvolvimento alveolar e vascular pulmonar, com redução da vascularização, remodelamento e aumento da resistência vascular, constituem o principal mecanismo da hipertensão pulmonar associada à DBP, refletindo maior gravidade da doença[24]. Embora compartilhem fatores predisponentes em comum, como prematuridade extrema, restrição de crescimento, sepse e necessidade prolongada de suporte respiratório, a ocorrência de HP está fortemente associada à maior gravidade da DBP e a piores desfechos clínicos, sendo mais bem interpretada como marcador de comprometimento pulmonar avançado do que como desencadeador primário da doença[24-26].

Entre os principais pontos fortes deste estudo destacam-se o grande tamanho amostral e o caráter multicêntrico, com a participação de 17 hospitais de diferentes regiões do Brasil. Soma-se a isso a validação dos resultados em uma amostra independente, o que confere maior robustez estatística e reprodutibilidade aos achados. O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, trata-se de um estudo retrospectivo, o que implica dependência da qualidade e da completude dos registros clínicos disponíveis. Entretanto, a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais[11] é alimentada por meio de um *checklist* completo para que haja maior confiabilidade na base de dados disponível. Além disso, não foi possível obter informações detalhadas sobre as modalidades ventilatórias, parâmetros utilizados e protocolos assistenciais específicos de cada centro participante, fatores que potencialmente influenciam o tempo em VM dos pacientes. No entanto, essa heterogeneidade reflete a prática clínica real das unidades de terapia intensiva neonatais brasileiras, o que pode aumentar a validade externa dos achados. Outra limitação refere-se à utilização do tempo cumulativo de suporte ventilatório invasivo, sem distinção entre o número de cursos ventilatórios ou episódios de falha de extubação. Entretanto,

evidências prévias sugerem que o reinício da ventilação invasiva não se associa a maior risco de morbidade respiratória crônica além daquele atribuível à duração total da ventilação mecânica, sustentando a relevância do tempo cumulativo como medida clinicamente significativa de exposição[27].

CONCLUSÃO

Em uma coorte multicêntrica de recém-nascidos prematuros extremos, o tempo cumulativo em ventilação mecânica invasiva de 33 dias ou mais mostrou-se fortemente associado ao desenvolvimento da displasia broncopulmonar moderada/grave, achado validado em uma amostra independente. Além disso, a maior gravidade da doença esteve associada a piores desfechos clínicos, incluindo maior frequência de morbidades respiratórias, neurológicas e visuais, bem como maior tempo de internação.

REFERÊNCIAS

1. Northway, W.H., Jr., R.C. Rosan, and D.Y. Porter, *Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia*. N Engl J Med, 1967. **276**(7): p. 357-68.
2. Jobe, A.H. and E. Bancalari, *Bronchopulmonary dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1723-9.
3. Stoll, B.J., et al., *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics, 2010. **126**(3): p. 443-56.
4. Jensen, E.A., et al., *The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **200**(6): p. 751-759.
5. Speer, C.P., *Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story*. Semin Fetal Neonatal Med, 2006. **11**(5): p. 354-62.
6. Speer, C.P., *Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia*. Neonatology, 2009. **95**(4): p. 353-61.
7. Lista, G., et al., *Impact of targeted-volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS)*. Pediatr Pulmonol, 2004. **37**(6): p. 510-4.
8. Papagianis, P.C., J.J. Pillow, and T.J. Moss, *Bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology and potential anti-inflammatory therapies*. Paediatr Respir Rev, 2019. **30**: p. 34-41.
9. Laughon, M.M., et al., *Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(12): p. 1715-22.
10. Menshykova, A.O. and D.O. Dobryansky, *Duration of mechanical ventilation and clinical outcomes in very low birth weight infants: A single center 10-years cohort study*. J Neonatal Perinatal Med, 2023. **16**(4): p. 673-680.
11. Neonatais, R.B.d.P. *Página inicial da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais*. [Internet] 2025 [cited 2025; Available from: <https://www.redeneonatalbrasil.org.br>].
12. Escobar, V., et al., *Influence of time under mechanical ventilation on bronchopulmonary dysplasia severity in extremely preterm infants: a pilot study*. BMC Pediatr, 2020. **20**(1): p. 241.
13. Dou, C., et al., *Longer duration of initial invasive mechanical ventilation is still a crucial risk factor for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a multicentrer prospective study*. World J Pediatr, 2023. **19**(6): p. 577-585.
14. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. Cancer, 1950. **3**(1): p. 32-5.

15. Stoecklin, B., S.J. Simpson, and J.J. Pillow, *Bronchopulmonary dysplasia: Rationale for a pathophysiological rather than treatment based approach to diagnosis*. Paediatr Respir Rev, 2019. **32**: p. 91-97.
16. Nascimento, C.P., et al., *Invasive mechanical ventilation and biomarkers as predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants*. J Pediatr (Rio J), 2021. **97**(3): p. 280-286.
17. Tang, L., et al., *Predictive modeling of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: the impact of new diagnostic standards*. Front Pediatr, 2024. **12**: p. 1434823.
18. Bell, E.F., et al., *Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018*. JAMA, 2022. **327**(3): p. 248-263.
19. Sharma, A., et al., *Early prediction of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants*. Pediatr Neonatol, 2020. **61**(3): p. 290-299.
20. Liu, X., W. Zhang, and F. Ding, *Predictors of bronchopulmonary dysplasia occurrence and severity in extremely preterm infants*. Front Pediatr, 2025. **13**: p. 1629279.
21. Montagna, S., et al., *Combining artificial intelligence and conventional statistics to predict bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants using routinely collected clinical variables*. Pediatr Pulmonol, 2024. **59**(12): p. 3400-3409.
22. Zhang, J., et al., *A prediction nomogram for moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants < 32 weeks of gestation: A multicenter retrospective study*. Front Pediatr, 2023. **11**: p. 1102878.
23. Stolz, C., et al., *Bronchopulmonary dysplasia: temporal trend from 2010 to 2019 in the Brazilian Network on Neonatal Research*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2024. **109**(3): p. 328-335.
24. El-Saie, A., et al., *Bronchopulmonary dysplasia - associated pulmonary hypertension: An updated review*. Semin Perinatol, 2023. **47**(6): p. 151817.
25. Hwang, J.K., et al., *Association of newer definitions of bronchopulmonary dysplasia with pulmonary hypertension and long-term outcomes*. Front Pediatr, 2023. **11**: p. 1108925.
26. Jensen, E.A., *Bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hypertension, and neonatal gastroesophageal reflux: Association, causation, or neither?* Semin Perinatol, 2026. **50**(2): p. 152158.
27. Jensen, E.A., et al., *Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants*. JAMA Pediatr, 2015. **169**(11): p. 1011-7.

CONCLUSÃO GERAL

A presente tese demonstrou que, em prematuros extremos, a DBP não pode ser compreendida apenas como consequência da exposição isolada a determinadas modalidades ventilatórias, mas como resultado da interação entre vulnerabilidade pulmonar, manejo respiratório e tempo cumulativo de suporte invasivo. A revisão narrativa evidenciou que, embora diferentes estratégias ventilatórias apresentem benefícios fisiológicos e contribuam para a redução da exposição inicial à ventilação mecânica invasiva, nenhuma modalidade isoladamente demonstrou impacto consistente na redução da incidência de DBP. Esses achados reforçam que a proteção pulmonar depende de abordagem precoce, integrada e individualizada.

O estudo multicêntrico, envolvendo 17 centros e validado em amostra independente, confirmou que o tempo cumulativo de ventilação mecânica invasiva constitui marcador temporal robusto e independente para a identificação de prematuros extremos com maior risco de DBP moderada/grave. A identificação do ponto de corte de 33 dias fornece um parâmetro objetivo para estratificação de risco e monitoramento clínico, aproximando a evidência científica da prática assistencial. Além disso, a associação entre maior gravidade da DBP e piores desfechos clínicos reforça a relevância da redução da exposição prolongada ao suporte invasivo.

Em conjunto, os resultados desta tese sustentam que a redução da incidência e da gravidade da DBP deve priorizar estratégias que minimizem a exposição prolongada à ventilação mecânica invasiva, mais do que a escolha isolada de uma modalidade específica. Estudos prospectivos que avaliem intervenções voltadas à redução do tempo cumulativo de ventilação mecânica, bem como a incorporação de marcadores clínicos e biológicos que permitam identificação ainda mais precoce de prematuros extremos com maior risco de evolução para DBP moderada e grave, representam o próximo passo no enfrentamento da doença.

REFERÊNCIAS

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
2. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1715-22.
3. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin CO, Orsini F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;138(1).
4. O'Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(11):765-73.
5. Jobe AH. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2016;33(11):1076-8.
6. Dassios T, Williams EE, Hickey A, Greenough A. Duration of mechanical ventilation and prediction of bronchopulmonary dysplasia and home oxygen in extremely preterm infants. *Acta Paediatr*. 2021;110(7):2052-8.
7. Escobar V, Soares DS, Kreling J, Ferrari LSL, Felcar JM, Camillo CAM, et al. Influence of time under mechanical ventilation on bronchopulmonary dysplasia severity in extremely preterm infants: a pilot study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):241.
8. Donlon J, Bhat V, Hunter K, Kushnir A, Bhandari V. Impact of severity and age with variable definitions of bronchopulmonary dysplasia on neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Res*. 2024;96(5):1243-50.
9. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-71.
10. Liang X, Lyu Y, Li J, Li Y, Chi C. Global, regional, and national burden of preterm birth, 1990-2021: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024;76:102840.
11. Alberton M, Rosa VM, Iser BPM. Prevalence and temporal trend of prematurity in Brazil before and during the COVID-19 pandemic: a historical time series analysis, 2011-2021. *Epidemiol Serv Saude*. 2023;32(2):e2022603.
12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.

13. Ylijoki M, Sentenac M, Pape B, Zeitlin J, Lehtonen L. The aetiology of preterm birth and risks of cerebral palsy and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2024;113(4):643-53.
14. Leal MD, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-Filha M, Domingues RM, et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reprod Health.* 2016;13(Suppl 3):127.
15. van Hasselt TJ, Dorner RA, Katheria A, Battersby C, Gale C, Lo DKH, et al. Neonatal Morbidities and Hospitalization in the First 2 Years of Life Among Infants Born Very Preterm. *JAMA Netw Open.* 2025;8(9):e2530123.
16. Gette F, Aziz Ali S, Ho MSP, Richter LL, Chan ES, Yang CL, et al. Long-term health outcomes of preterm birth: a narrative review. *Front Pediatr.* 2025;13:1565897.
17. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology (Carlton).* 2013;18(3):180-2.
18. Brennan S, Watson DL, Rudd DM, Kandasamy Y. Kidney growth following preterm birth: evaluation with renal parenchyma ultrasonography. *Pediatr Res.* 2023;93(5):1302-6.
19. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(6):898-910.
20. Kamity R, Kapavarapu PK, Chandel A. Feeding Problems and Long-Term Outcomes in Preterm Infants-A Systematic Approach to Evaluation and Management. *Children (Basel).* 2021;8(12).
21. Healy DB, Ryan CA, Ross RP, Stanton C, Dempsey EM. Clinical implications of preterm infant gut microbiome development. *Nat Microbiol.* 2022;7(1):22-33.
22. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019;210:69-80 e5.
23. Goss KN, Haraldsdottir K, Beshish AG, Barton GP, Watson AM, Palta M, et al. Association Between Preterm Birth and Arrested Cardiac Growth in Adolescents and Young Adults. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):910-9.
24. Yoshida-Montezuma Y, Sivapathasundaram B, Brown HK, Keown-Stoneman C, de Souza RJ, To T, et al. Association of Late Preterm Birth and Size for Gestational Age With Cardiometabolic Risk in Childhood. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2214379.
25. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with lipid disorders in early adulthood: A Swedish cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(10):e1002947.
26. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol.* 2011;173(7):797-803.

27. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012;59(2):226-34.
28. Hovi P, Vohr B, Ment LR, Doyle LW, McGarvey L, Morrison KM, et al. Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight: Adults Born Preterm International Collaboration. *Hypertension*. 2016;68(4):880-7.
29. Crump C, Groves A, Sundquist J, Sundquist K. Association of Preterm Birth With Long-term Risk of Heart Failure Into Adulthood. *JAMA Pediatr*. 2021;175(7):689-97.
30. Crump C, Howell EA, Stroustrup A, McLaughlin MA, Sundquist J, Sundquist K. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood. *JAMA Pediatr*. 2019;173(8):736-43.
31. Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(3):135-42.
32. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw*. 2015;34(4):231-8.
33. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr*. 2005;146(6):798-804.
34. Oh SH, Jin HS, Park CH. Risk factors and neonatal outcomes of pulmonary air leak syndrome in extremely preterm infants: A nationwide descriptive cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(34):e34759.
35. Xu X, Deng Y, Han J, Wang J, Huang R, Zhao X. Analysis of risk factors contributing to neonatal pneumonia in low birth weight neonates. *Front Pediatr*. 2025;13:1620077.
36. Course CW, Kotecha EA, Course K, Kotecha S. The respiratory consequences of preterm birth: from infancy to adulthood. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2024;85(8):1-11.
37. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.
38. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022;327(3):248-63.
39. Choi YB, Lee J, Park J, Jun YH. Impact of Prolonged Mechanical Ventilation in Very Low Birth Weight Infants: Results From a National Cohort Study. *J Pediatr*. 2018;194:34-9 e3.
40. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. *Clin Chest Med*. 2016;37(4):633-46.

41. Carvalho CG, Silveira RC, Procianoy RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):319-26.
42. Silva PL, Scharffenberg M, Rocco PRM. Understanding the mechanisms of ventilator-induced lung injury using animal models. *Intensive Care Med Exp*. 2023;11(1):82.
43. Chen L, Xia HF, Shang Y, Yao SL. Molecular Mechanisms of Ventilator-Induced Lung Injury. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(10):1225-31.
44. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23.
45. Kumar J, Kumar P, Bhandari V. Invasive Ventilation Strategies in Neonates. *Indian Pediatr*. 2025;62(8):608-18.
46. Thome U, Topfer A, Schaller P, Pohlandt F. The effect of positive endexpiratory pressure, peak inspiratory pressure, and inspiratory time on functional residual capacity in mechanically ventilated preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1998;157(10):831-7.
47. Schulzke SM, Stoecklin B. Update on ventilatory management of extremely preterm infants-A Neonatal Intensive Care Unit perspective. *Paediatr Anaesth*. 2022;32(2):363-71.
48. Bamat N, Fierro J, Wang Y, Millar D, Kirpalani H. Positive end-expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD004500.
49. Sant'Anna GM, Keszler M. Developing a neonatal unit ventilation protocol for the preterm baby. *Early Hum Dev*. 2012;88(12):925-9.
50. Keszler M. Mechanical ventilation strategies. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):267-74.
51. Keszler M. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(1):F108-F12.
52. Keszler M, Abubakar MK. Volume-targeted ventilation. *Semin Perinatol*. 2024;48(2):151886.
53. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD003666.
54. Ackermann BW, Klotz D, Hentschel R, Thome UH, van Kaam AH. High-frequency ventilation in preterm infants and neonates. *Pediatr Res*. 2023;93(7):1810-8.
55. Courtney SE, van Kaam AH, Pillow JJ. Neonatal high frequency ventilation: Current trends and future directions. *Semin Perinatol*. 2024;48(2):151887.

56. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):CD000104.
57. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1998(2):CD000438.
58. Miller JD, Carlo WA. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. *Clin Perinatol.* 2008;35(1):273-81, x-xi.
59. Shalish W, Keszler M, Davis PG, Sant'Anna GM. Decision to extubate extremely preterm infants: art, science or gamble? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107(1):105-12.
60. Shalish W, Kanbar L, Kovacs L, Chawla S, Keszler M, Rao S, et al. Assessment of Extubation Readiness Using Spontaneous Breathing Trials in Extremely Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2020;174(2):178-85.
61. Ho JJ, Kidman AM, Chua B, Chang G, Fiander M, Davis PG. Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;10(10):CD000143.
62. Razak A, Shah PS, Kadam M, Borhan S, Mukerji A. Postextubation use of non-invasive respiratory support in preterm infants: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;7(7):CD014509.
63. Roehr CC, Farley HJ, Mahmoud RA, Ojha S. Non-Invasive Ventilatory Support in Preterm Neonates in the Delivery Room and the Neonatal Intensive Care Unit: A Short Narrative Review of What We Know in 2024. *Neonatology.* 2024;121(5):576-83.
64. Rysavy MA, Mehler K, Oberthur A, Agren J, Kusuda S, McNamara PJ, et al. An Immature Science: Intensive Care for Infants Born at ≤ 23 Weeks of Gestation. *J Pediatr.* 2021;233:16-25 e1.
65. Thebaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78.
66. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):271-9.
67. Chabra S, Strandjord T, Peeples E. Prolonged non-invasive ventilation in extremely low birth weight preterm infants is associated with bronchopulmonary dysplasia. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(3):249-53.
68. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357-68.

69. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999;46(6):641-3.
70. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979;95(5 Pt 2):819-23.
71. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527-32.
72. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
73. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-9.
74. Jensen EA, Wright CJ. Bronchopulmonary Dysplasia: The Ongoing Search for One Definition to Rule Them All. *J Pediatr*. 2018;197:8-10.
75. 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.
76. Vanhaverbeke K, Van Eyck A, Van Hoorenbeeck K, De Winter B, Snoeckx A, Mulder T, et al. Lung imaging in bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Respir Med*. 2020;171:106101.
77. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*. 2001;139(4):478-86.
78. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med*. 2017;376(7):617-28.
79. Davis RP, Mychaliska GB. Neonatal pulmonary physiology. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(4):179-84.
80. Silva Filho LV. [Neonatal chronic lung disease]. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74(4):265-74.
81. Stoecklin B, Simpson SJ, Pillow JJ. Bronchopulmonary dysplasia: Rationale for a pathophysiological rather than treatment based approach to diagnosis. *Paediatr Respir Rev*. 2019;32:91-7.
82. Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. [Bronchopulmonary dysplasia]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(2):99-110.
83. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics*. 2000;106(6):1452-9.

84. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Somanath SH, Shaik NB, Pullattayil AK, et al. Interventions to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *JAMA Pediatr.* 2022;176(5):502-16.
85. Gao L, Zheng Z, Lin XZ, Shen W, Chinese Multicenter ECG. Antenatal Corticosteroids and Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. *JAMA Netw Open.* 2025;8(11):e2545606.
86. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology.* 2017;111(2):107-25.
87. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(1):F17-F23.
88. Kribs A, Roberts KD, Trevisanuto D, O'Donnell C, Dargaville PA. Surfactant delivery strategies to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2023;47(6):151813.
89. Liu Y, Li ZF, Zhong YH, Zhao ZH, Deng WX, Chen LL, et al. Early combined rehabilitation intervention to improve the short-term prognosis of premature infants. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):269.
90. Rodriguez-Roza P, Leiros-Rodriguez R, Pinto-Carral A, Alvarez-Alvarez MJ. Respiratory Physiotherapy in Preterm Neonates with Bronchopulmonary Dysplasia or Respiratory Distress Syndrome: A Comprehensive Review of Clinical Evidence and Therapeutic Implications. *J Clin Med.* 2026;15(1).
91. Probst VS, Soares DS, Escobar VC, Camargo MLC, Sepulveda-Loyola W, Felcar JM, et al. Effect of bucket hydrotherapy on clinical parameters in infants with bronchopulmonary dysplasia: A pilot randomized clinical trial. *Can J Respir Ther.* 2025;61:171-81.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Parecer da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais



São Paulo, 04 de outubro de 2021

Assunto: "Influência do tempo em ventilação mecânica na gravidade da displasia broncopulmonar em prematuros extremos: estudo multicêntrico"

Às pesquisadoras: Dra. Lígia Silvana Lopes Ferrari
Dra. Vanessa Suziane Probst

Após análise do Projeto: "Influência do tempo em ventilação mecânica na gravidade da displasia broncopulmonar em prematuros extremos: estudo multicêntrico", o mesmo foi **APROVADO** pela Comissão de Pesquisa da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.

Parabéns pela iniciativa e os passos seguintes devem ser realizados pelas pesquisadoras:

- 1) Convite de participação para o responsável de cada centro da RBPN (lista abaixo).
 - 2) Solicitação da assinatura da carta de concordância de cada centro da RBPN (modelo disponível em <https://redeneonatal.com.br/orientacao-para-submissao-de-projetos-de-pesquisa/>). Lembramos ser requisito obrigatório, na carta de concordância, que se assegure, de maneira explícita, o anonimato dos recém-nascidos prematuros e das mães, além da instituição na divulgação da pesquisa.
 - 3) Submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição do pesquisador principal.
 - 4) Envio à Comissão de Pesquisa da RBPN do documento de aprovação do CEP.
 - 5) Envio de relatório anual com o andamento da pesquisa.
- Atenciosamente,

Ruth Guinsburg e Maria Fernanda Branco de Almeida
Coordenação Científica da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais

Sérgio Tadeu Martins Marba
Coordenador da Comissão de Pesquisa da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais

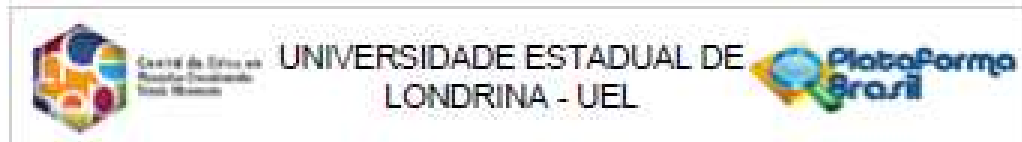


REDE BRASILEIRA DE
PESQUISAS NEONATAIS

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS NOS 20 CENTROS RBPB - 2020

Instituto Fernandes Figueira / Fiocruz	João Henrique Carvalho Leme de Almeida
Hospital São Lucas da PUCRS	Jorge Hecker Luz
Hospital das Clínicas / Faculdade de Medicina de Botucatu	Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Renato Procianoy
Hospital São Paulo / Escola Paulista de Medicina	Ruth Guinsburg
Instituto da Criança do Hospital das Clínicas - FMUSP	Vera Lucia Jornada Krebs
Hosp. das Clínicas de Ribeirão Preto/USP	Walusa Assad Gonçalves Ferri
Centro de Atenção à Saúde da Mulher / UNICAMP	Sérgio Tadeu Martins Marba
Hospital Univers. Pedro Ernesto/UERJ	José Luiz Bandeira Duarte
Hospital das Clínicas / UFMG	Lêni Márcia Anchieta
Hospital das Clínicas / UFPR	Regina Vieira Cavalcanti da Silva
Maternidade Escola Hilda Brandão / FCMMG	Navantino Alves Filho
Hospital das Clínicas / UFU	Daniela Marques de Lima M Ferreira
Hospital Universitário / UEL	Ligia S Lopes Ferrari
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira	Jucille Meneses
Hospital Universitário / UFMA	Marynea Silva do Vale
Hospital Universitário / USP	Edna Maria de Albuquerque Diniz
Hospital Estadual de Diadema / UNIFESP	Nathalia Moura de Mello e Silva
Hospital Estadual Sumaré / UNICAMP	Juliana Paula Ferraz dos Santos
Hospital Geral de Pirajussara / UNIFESP	Carolina Boschi Gimenes

APÊNDICE B - Parecer Substanciado do Comitê de Ética em Pesquisas



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DO TEMPO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA NA SEVERIDADE DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM PREMATUROS EXTREMOS: ESTUDO MULTICÊNTRICO

Pesquisador: Victoria Cristina Escobar

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75681023.4.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Progr. de Pós-Grad. em Ciências da Reabilitação

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.568.112

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2049263.pdf" de 30/11/2023.

Este é um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo com dados clínicos inseridos prospectivamente em uma base de dados nacional.

Recém nascidos prematuros (RNPT) extremos são comumente submetidos à ventilação mecânica invasiva, e apesar de ser necessária e amplamente utilizada como tratamento, seus efeitos adversos são bem estabelecidos: aumento do risco de morte e morbidades. O tempo de uso da ventilação mecânica é também um forte preditor para desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP): cada semana adicional aumenta as chances para DBP em 2,7 vezes. A DBP tem patogenia multifatorial, e ocorre devido a interações entre exposições durante a gestação, lesões decorrentes do uso de oxigênio pós-natal e ventilação mecânica e outras injúrias. Seu diagnóstico e classificação permanecem incertos, pois ainda não se sabe a idade gestacional ideal para a avaliação do bebê. O encontro de especialistas promovido em 2000 pelo National Heart, Lung and Blood Institute, sugere que a DBP para bebês muito prematuros seja definida

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-070

E-mail: cep253@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa (CEP) da
Universidade Estadual
de Londrina

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Protocolo: 8.588.113

separadamente da DBP em bebês nascidos com Idade gestacional (IG) menor que 32 semanas. Para o bebê prematuro, a DBP é definida como a exposição ao oxigênio por 28 dias ou mais, e então categorizada como leve (ar ambiente com 36 semanas de IG ou na alta - o que ocorrer primeiro), moderado (oxigênio suplementar com 36 semanas de IG ou na alta - o que ocorrer primeiro), ou grave (oxigênio suplementar maior ou igual a 30% e/ou pressão positiva com 36 semanas de IG). Há também uma nova classificação apresentada em 2018 em um workshop sobre DBP, que abrange modalidades contemporâneas de suporte ventilatório e classifica a DBP em graus I, II e III, além de incluir o estadió III(A), que abrange os bebês que vão a óbito entre 14 dias de vida e 36 semanas de IG por causa respiratória. A DBP é uma complicação comum da prematuridade, e tem sido discutido ativamente que as formas mais leves de DBP parecem não gerar consequências tão severas, e sim as formas mais graves e letais da doença. Em um estudo prévio encontramos que o tempo de 36 dias sob ventilação mecânica predispõe o desenvolvimento da DBP moderada/grave. Porém foi utilizada uma amostra de apenas 53 indivíduos, e não sabemos se este resultado se reproduziria em uma população maior. Além disso, algumas limitações no estudo piloto ocorreram devido ao pequeno número de pacientes e a centralização da amostra, e alguns resultados podem não ter sido observados por este motivo.

Tamanho da amostra: 150 participantes – prontuários.

Critérios de inclusão: Serão incluídos recém-nascidos Idade gestacional de 28 semanas ou inferior e que tenham diagnóstico de DBP de acordo com Jobe e Bancalari

Critérios de exclusão: Serão excluídos da análise os bebês que apresentarem malformações congênitas ou síndromes e forem a óbito antes de 36 semanas de IG, impossibilitando a classificação de DBP.

Objetivo da Pesquisa:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2049263.pdf" de 30/11/2023.

Objetivo Primário:

- verificar o ponto de corte sob VM que predispõe o desenvolvimento de DBP moderada/grave em uma amostra robusta.

Endereço: LABEPO - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

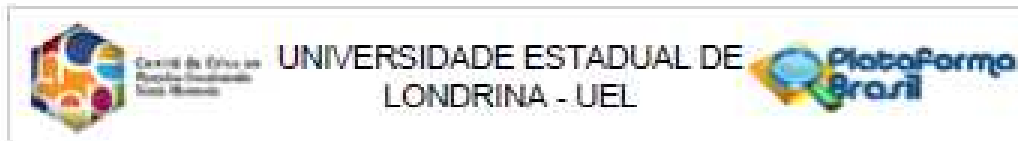
UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-8488

CEP: 56.057-070

E-mail: cep202@uel.br



Continuação do Parecer E-560/112

Objetivos Secundários:

- Validar o ponto de corte encontrado;
- Determinar as diferenças nos desfechos clínicos durante a internação entre pacientes com DBP leve e moderada/grave, grau I e II/III/III(A) e entre ambas classificações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2049263.pdf" de 30/11/2023.

Riscos: Por se tratar de um estudo retrospectivo, realizado exclusivamente com análise de dados já inseridos em uma base de dados previamente existente, este estudo não apresenta riscos diretos aos pacientes. Entretanto, por haver manipulação de dados de prontuário, pode haver vazamento de informações. Para que isso não ocorra, os nomes dos pacientes são ocultados na extração dos dados da base. Além disso, anexamos o termo de confidencialidade e sigilo, assegurando a proteção da identidade e outros dados dos pacientes.

Benefícios: Caso seja possível identificar o tempo específico sob ventilação mecânica relacionado a maior chance de desenvolver DBP moderada/grave em prematuro extremos, será possível, na prática clínica, traçar uma meta para extubação dos RNPT, objetivando um melhor prognóstico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

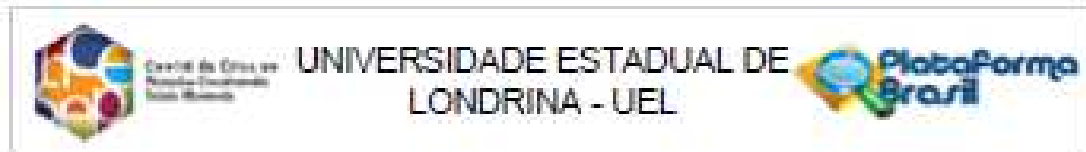
Pesquisa interessante para a área.

Serão utilizados dados de RNPT com idade gestacional de 28 semanas ou inferior, nascidos entre janeiro de 2015 a dezembro de 2020 admitidos nas unidades neonatais participantes da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais que forem diagnosticados com DBP, e serão separados em dois grupos: displasia broncopulmonar leve e displasia broncopulmonar moderada/grave, de acordo com a classificação de Jobe e Bancalari.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Apresentou folha de rosto assinada pela coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação - UEL/Unopar.

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR Município: LONDRINA CEP: 86.057-670
Telefone: (43)3373-6486 E-mail: exp202@uel.br



Continuação do Parecer: 0.590.113

- Apresentou projeto de pesquisa detalhado.
- Apresentou instrumentos para coleta de dados.
- Apresentou Declaração de Autorização de Instituição Coparticipante – Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina.
- Apresentou Termo de confidencialidade e Sigilo.
- Cronograma: coleta de dados prevista para 18/03/2024.
- Orçamento: custeio no valor total de R\$ 200,00 com impressões.
- Apresentou Declaração de aprovação do projeto pela Comissão de Pesquisa da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais.
- Apresentou na Plataforma Brasil, Declaração de Concordância/autorização de 16 (dezesseis) instituições coparticipantes porém não consta do HU/UEL.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Prezada pesquisadora, após análise do protocolo, damos parecer favorável para continuidade da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresentá-lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Endereço: LAMESC - Sala 14
 Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-070
 UF: PR Município: LONDRINA
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep288@uel.br



Conselho de Ética em
Pesquisa (CONEP)
Área Biomédica

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer 6.388.113

Resaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e S10/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PA_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2049263.pdf	30/11/2023 20:57:17		Aceito
Outros	Resposta_Ponto_por_ponto_CEP_VM_neo.docx	30/11/2023 20:56:43	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_HU_UEL.pdf	30/11/2023 20:47:06	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_Detalhado_Escobar_et_al.docx	30/11/2023 20:44:32	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_2023.pdf	27/10/2023 18:48:24	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	ficha_RBPN.pdf	25/10/2023 19:30:11	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	USPRUB.pdf	25/10/2023 19:28:56	Victoria Cristina Escobar	Aceito

Endereço: LABEBC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

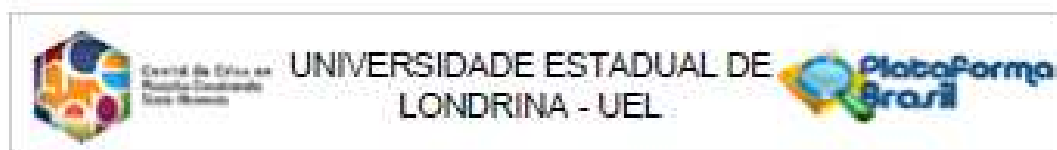
CEP: 86.057-670

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-6456

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 6.590.113

Outros	Unifesp_Pirajussara.pdf	25/10/2023 19:13:11	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	Unifesp_EPM.pdf	25/10/2023 19:12:38	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	Unicamp_sumare.pdf	25/10/2023 19:08:50	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	UNICAMP.pdf	25/10/2023 19:08:21	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	UNESP_Botucatu.pdf	25/10/2023 19:07:59	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	UFU.pdf	25/10/2023 19:06:16	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	UFRGS_HCPA.pdf	25/10/2023 19:05:44	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	UFMA.pdf	25/10/2023 19:04:50	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	PUCRS.pdf	25/10/2023 19:04:27	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	IMIP.pdf	25/10/2023 19:04:00	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	IFF.pdf	25/10/2023 19:03:42	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	Hospital_Universitario_Pedro_Ernesto_UEMA.pdf	25/10/2023 19:03:23	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	Hospital_Estadual_Diadema.pdf	25/10/2023 19:02:42	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	HCUFMG.pdf	25/10/2023 19:01:03	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	FCMMG.pdf	25/10/2023 19:00:12	Victoria Cristina Escobar	Aceito
Outros	RBPn_parecer_Escobar_et_al.pdf	25/10/2023 18:45:25	Victoria Cristina Escobar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Confidencialidade_e_Sigilo_2023.pdf	25/10/2023 19:21:19	Victoria Cristina Escobar	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3271-5466

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep288@uel.br



Centro de Estudos em
Linguagem Aplicada
UEL

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Processo: 8.586.112

LONDRINA, 10 de Dezembro de 2023

Assinado por:

Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep258@uel.br

APÊNDICE C – Termo de Uso de Banco de Dados para Pesquisa



REDE BRASILEIRA DE
PESQUISAS NEONATAIS

www.redeneonatal.com.br

TERMO DE USO DE BANCO DE DADOS PARA PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência do tempo em ventilação mecânica na severidade da displasia broncopulmonar em prematuros extremos: estudo multicêntrico.

Pesquisa aprovada no CEP: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

Parecer 6.568.112 de 10 de dezembro de 2023

Pesquisadores principais: Victoria Cristina Escobar, Vanessa S. Probst e Lígia S Lopes Ferrari

Nós, Victoria Cristina Escobar, Vanessa S Probst e Lígia S Lopes Ferrari, recebemos a base de dados codificada dos anos de 2013, 2016, 2017, 2018, 2019 e 2020 com 9.360 recém-nascidos de 17 (dezessete) centros da RBPN que concordaram em participar da pesquisa acima citada, sem qualquer identificação de centro, registro hospitalar ou de pacientes.

Comprometemo-nos a utilizar essa base de dados apenas e tão somente para o projeto acima mencionada, aprovado no CEP da Universidade Estadual de Londrina, de acordo com as normas da RBPN.

Estamos cientes da necessidade de enviar relatórios semestrais do andamento do projeto e de, quando se sua publicação, seguir as normas de autoria pré-estabelecidas na RBPN.

Os centros participantes são: 1) Centro de Atenção à Saúde da Mulher/ UNICAMP; 2) Hospital das Clínicas/UFMG; 3) Hospital das Clínicas de Porto Alegre/UFRGS; 4) Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto/USP; 5) Hospital das Clínicas/ Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP; 6) Hospital das Clínicas/UFU; 7) Hospital Estadual de Diadema/UNIFESP; 8) Hospital Estadual Sumaré/UNICAMP; 9) Hospital Geral de Pirajussara/UNIFESP; 10) Hospital São Lucas/PUCRS; 11) Hospital São Paulo/ Escola Paulista de Medicina/UNIFESP; 12) Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ; 13) Hospital Universitário/ UEL; 14) Hospital Universitário/UFMA; 15) Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira/IMIP; 16) Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz; 17) Maternidade Escola Hilda Brandão/FCMMG.

Londrina, 19 de fevereiro de 2024.

_____; CPF: _____
Victoria Cristina Escobar (assinatura)

_____; CPF: _____
Vanessa S Probst (assinatura)

_____; CPF: _____
Lígia S Lopes Ferrari (assinatura)

APÊNDICE D – Termo de Confidencialidade e Sigilo

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

Eu, Victoria Cristina Escobar, brasileira, solteira, fisioterapeuta, inscrito(a) no CPF/ MF sob o nº _____, abaixo assinado, assumo o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto de pesquisa intitulado *Influência do tempo em ventilação mecânica na severidade da displasia broncopulmonar em prematuros extremos: estudo multicêntrico*, a que tiver acesso nas dependências da unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina.

Por este termo de confidencialidade e sigilo comprometo-me a:

1. não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para o uso de terceiros;
2. não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. não me apropriar de material confidencial e/ou sigiloso que venha a ser disponível;
4. não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-me por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações, por meu intermédio, e obrigando-me, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e/ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

Neste Termo, as seguintes expressões serão assim definidas:

Informação Confidencial significará toda informação revelada ou cedida pelo participante da pesquisa, a respeito da pesquisa, ou associada à Avaliação de seus dados, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios. **Avaliação** significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com o desenvolvimento da pesquisa.

Informação Confidencial inclui, mas não se limita, a dados pessoais, informação relativa a operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredo de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especializações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios.

Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade e Sigilo, fica o abaixo assinado ciente de que sanções judiciais poderão advir.

Londrina, 25 de outubro de 2023.

Ass. _____
Victoria Cristina Escobar
Nome do Pesquisador(a) Responsável

ANEXOS

ANEXO A

Normas de formatação do periódico Pediatric Medicine

Disponível em <https://pm.amegroups.org/pages/view/guidelines-for-authors#content-2-2-3>

2. MANUSCRIPT CATEGORIES

2.2 Review Article

2.2.3 Narrative Review (Also Called Literature Review)

We strongly welcome the submission of narrative reviews, although our editors may still consider traditional reviews for publication. A narrative review aims to provide readers with cutting-edge, scholarly, evolving developments and evidence-based overview of a clinical or mechanistic subject by searching, selecting, compiling, and summarizing the available literature. Through a narrative review, readers could gain more comprehensive and enlightening knowledge on a particular field. A narrative review is less methodologically demanding than a systematic review, as it does not require a search of all literature in a field, nor does it necessarily require a rigorous appraisal of the included literature.

Abstract: Structured with

- Background and Objective: describe relevant background, reasons for conducting this review, and primary objectives of this review.
- Methods: briefly describe the search strategy, including databases, time frame, and language considerations.
- Key Content and Findings: describe what the literature review will mainly contain and any key findings.
- Conclusions: describe the main conclusions and how the review may potentially impact future research, clinical practice, and policy making.

Main text: Arranged as Introduction, Methods, main body (the word “main body” should not be used as a subheading and authors are free to decide on the subheadings for content of the main body) and Conclusions. The Methods section should include a completed table as follows:

Table X. The search strategy summary

Items	Specification
Date of search (specified to date, month and year)	
Databases and other sources searched	
Search terms used (including MeSH and free text search terms and filters) Note: please use an independent supplement table to present detailed search strategy of one database as an example	
Timeframe	
Inclusion and exclusion criteria (study type, language restrictions etc.)	
Selection process (who conducted the selection, whether it was conducted independently, how consensus was obtained, etc.)	
Any additional considerations, if applicable	

Note: Please note that a narrative review is less methodologically demanding than a systematic review, as it does not require a search of all literature in a field. Therefore, the search strategy summary of a narrative review is mainly used for more transparent reporting.

In addition to following the general format of a review article described above, narrative reviews should also adhere to the narrative review checklist (**available here**) and each submission should include the Checklist as supplementary material. The relevant page/line and section/paragraph number in the manuscript should be stated for each item in the checklist. The statement “We present this article in accordance with the narrative review reporting checklist” should be included at the end of the

“Introduction”. The manuscript should also include a Reporting Checklist statement in the footnote (see the “**Footnote**” section). Failure to do so will result in the manuscript being returned to the authors for amendment. **Please note that the application of a checklist is aimed at transparent and clear reporting to allow a better critical appraisal of the manuscript. The final format of the manuscript should follow the author instruction requirements. Also, as the development of a reporting checklist is dynamic, authors should always refer to the equator network for any updated version of a reporting checklist and other reporting checklists not mentioned below. The editorial office will also refer to the latest reporting checklists (including those not mentioned in the author instruction) in the manuscript handling process.**

3. MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

3. MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

The length of manuscripts must adhere to the specifications under the section “MANUSCRIPT CATEGORIES”.

Manuscripts should be presented in the following order: (i) Title page; (ii) abstract and keywords; (iii) the main text; (iv) Acknowledgments; (v) Footnote; (vi) References; (vii) Tables; (viii) Figures; (ix) Videos; (x) Figure Legends; (xi) Supplementary material.

3.1 Title Page

The title page should include: a) the title of the article; b) the authors' full names and institutional affiliations; c) the degree information, address [full address for the corresponding author(s)], telephone number and effective e-mail address of the corresponding author(s) (extremely important for subsequent timely communication); d) if available, the 16-digit ORCID of the author(s); e) a running title of no more than 60 characters (including spaces); f) disclaimers (if applicable); g) word count; h) number of figures and tables; i) contributions (required for certain article types; see below detailed description).

3.2 Authorship and Author contributions

3.2.1 Authorship

Authors should meet all four of the ICMJE's authorship criteria listed below for authorship (1):

- 1) Substantial contributions to the conception and design of the study; or the acquisition, analysis, or interpretation of the data for the work; AND
- 2) Drafting the article or reviewing it critically for important intellectual content; AND
- 3) Final approval of the version to be published; AND
- 4) Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Contributors who meet fewer than all 4 of the above criteria for authorship should not be listed as authors, but they should be acknowledged. Examples of activities that alone (without other contributions) do not qualify a contributor for authorship are acquisition of funding; general supervision of a research group or general administrative support; writing assistance, technical editing, language editing, and proofreading. Additionally, AI tools cannot be listed as an author of a paper as AI tools cannot meet the requirements for authorship and cannot take responsibility for the submitted work (1-3).

Authors must disclose in the Cover letter, Materials and Methods, and the Acknowledgement for applying any AI tools (e.g., ChatGPT, Bing) in the writing of a manuscript, production of images or graphical elements of the paper, or in the collection and analysis of data. Disclosure should include - but is not limited to - all prompts used to generate new text, or to convert text or text prompts into tables or illustrations; the full prompt used to generate the research results; the time and date of a query; and the AI tool used and its version. Authors are fully responsible for the content of their manuscript, even those parts produced by an AI tool, and are thus liable for any breach of publication ethics. For more recommendations, please refer to the WAME Recommendations on Chatbots and

Generative Artificial Intelligence in Relation to Scholarly Publications: <https://wame.org/page3.php?id=106> (21).

Please carefully check the authorship of your manuscript before submission. Except for grammatical corrections, any other changes of authorship after submission require a sound scientific justification.

3.2.2 Author contributions

Of note, the “Contributions” section is required for original articles, review articles, clinical practice guidelines, expert consensus, case reports, case series, surgical techniques, and study protocols.

Author contribution describes the contribution each author made to the manuscript. The ‘Contributions’ section should be presented as follows:

- (I) Conception and design:
- (II) Administrative support:
- (III) Provision of study materials or patients:
- (IV) Collection and assembly of data:
- (V) Data analysis and interpretation:
- (VI) Manuscript writing: All authors
- (VII) Final approval of manuscript: All authors

Note: With VI and VII, “All authors/Both authors (when there are only two authors)” is obligatory, while the other credits are case-based; The ‘Contributions’ section is not required when there is only one author.

See more details of authorship and contributorship: <https://pm.amegroups.org/page/about/authorship-and-contributorship>.

3.3 Abstract and Keywords

The abstract must adhere to the specifications under section ‘**MANUSCRIPT CATEGORIES**’. The abstract should not contain any citations, figures, tables, or undefined abbreviations or acronyms. General statements (e.g., “the significance of the results is discussed”) should be avoided. After the Abstract, 3-5 keywords should be provided.

Where relevant, the study project registration number (e.g., registration number for a clinical trial, a clinical guideline, a systematic review, and meta-analysis, or an animal study) should be included at the end of the abstract. For studies that have a registration number, this number should be included initially when a trial acronym is used to refer to the trial in the report or to other trials discussed in the paper. For data that have been deposited in a public repository and/or are the subject of analysis elsewhere, the distinctive, persistent data set identifier, the repository name, and the number should be included at the end of the abstract.

3.4 Main Text

The structure of the main text must adhere to the specifications under the section “**MANUSCRIPT CATEGORIES**”. In general, the main text of many articles in different types contains a) Introduction; b) Methods; c) Results; d) Discussion; and e) Conclusions. However, there are differences and modifications for different types of articles regarding the above sections. Of note, a highlight box is required for some article types.

3.4.1 Highlight Box

A highlight box is used to highly summarize the key findings/recommendations, innovation, and potential implications of the study.

Manuscript categories that require a highlight box: Original Article, Systematic Review, Scoping Review, Clinical Practice Guideline, Expert Consensus, Case Report, Case Series, and Surgical Technique.

Word limit: The box should be concise with no more than 250 words for Original Article, Systematic

Review, Scoping Review, Case Report, Case Series, and Surgical Technique or 300 words for Clinical Practice Guideline and Expert Consensus.

Template 1: Highlight Box for Original Article, Systematic Review, Scoping Review, Case Report, and Case Series.

Key findings

- Report here about the key findings of the study.

What is known and what is new?

- Report here about what is known.
- Report here about what this manuscript adds.

What is the implication, and what should change now?

- Report here about the implications and actions needed.

Template 2: Highlight Box for Clinical Practice Guideline and Expert Consensus.

Key recommendations

- Report here about key recommendations.

What was recommended and what is new?

- Report here about what was recommended in existing evidence.
- Report here about what are the changes of recommendation.

What is the implication, and what should change now?

- Report here about the implications and actions needed.

Template 3: Highlight Box for Surgical Technique

Surgical highlights

- Report here about highlights of the surgical technique.

What is conventional and what is novel/modified?

- Report here about how conventional surgical techniques are applied.
- Report here about what modifications or innovations of surgical technique are done.

What is the implication, and what should change now?

- Report here about the implications and actions recommended.

3.4.2 Introduction

The introduction should give a brief description of what we already know and what we don't know, with a clear rationale defense based on the above. The introduction needs to very clearly specify the question the study proposes to answer, and what the purpose of the study is.

For Original Article, Review Article, Systematic Review, Scoping Review, Narrative/Literature Review, Clinical Practice Review, Clinical Practice Guideline, Expert Consensus, Case Report, Case Series, and Study Protocol, we recommend that authors use a structured introduction to increase the readability:

- a) Background
- b) Rationale and knowledge gap
- c) Objective

3.4.3 Methods

Authors should report methods as exhaustively as possible to make the study more transparent and reproducible. Specific reporting guidelines for each article type can be found at: <https://www.equator-network.org/> (4)

3.4.4 Results

The report of the study results needs to be properly detailed and paired well with the figures and tables rather than repeating them. It is important to note that the results should be presented objectively and not overly interpreted (interpretation should be done in the Discussion). In particular, the author needs to ensure that the results and data are consistent and accurate throughout the manuscript. Any inconsistencies and inaccuracies in the data and results may cause the editorial office and reviewers to be extra concerned about the scientific validity and authenticity of the study.

Authors can find further requirements and recommendations on statistical considerations of the results in “**STATISTICAL REQUIREMENTS**”.

3.4.5 Discussion

The discussion should be evidence-based, comprehensive, in-depth, and cutting-edge.

For Original Article, Systematic Review, Scoping Review, Case Report, and Case Series a separate Discussion section is required. And, we recommend that authors use a structured discussion to increase the readability:

- a) Key findings
- b) Strengths and limitations
- c) Comparison with similar research
- d) Explanations of findings
- e) Implications and actions needed

For Review Article, Narrative Review/Literature Review, Clinical Practice Review, Mini-Review, Clinical Practice Guideline, and Expert Consensus, although a separate Discussion section is not required, authors are encouraged to include evidence-based, comprehensive, in-depth, and cutting-edge discussion throughout the main body content. In particular, we recommend including a separate section on strengths and limitations in the main body to promote a more intellectual interpretation.

3.4.6 Conclusions

Conclusions are summaries of the entire article. Conclusions need to be concise, usually using only one paragraph. Conclusions need to be scientifically deducible from the results available and the information presented, not exaggerated, out of scope, or even wrong.

Manuscript categories that require a separate conclusions section: Original Article, Review Article, Systematic Review, Scoping Review, Narrative/Literature Review, Clinical Practice Review, Clinical Practice Guideline, Expert Consensus, Case Report, and Case Series.

3.5 Acknowledgments

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in the 'Acknowledgments' section. Examples of those who might be acknowledged include an individual who provided purely technical help, writing or language editing assistance, or a department chairperson who provided only general support. If a part of the manuscript has been presented elsewhere (e.g., meeting presentation/poster history), a corresponding statement should be provided in the acknowledgment section.

Do not include funding sources in the Acknowledgments. Funding information should be stated in the "**Funding**" section of the "Footnote".

3.6 Footnote

3.6.1 Reporting Checklist

For articles written in accordance with specific reporting guidelines, the author must include the "Reporting Checklist" section in the footnote and indicate, "The authors have completed the XXXX reporting checklist."

If the manuscript is accepted for publication, the author's completed checklist will be published online alongside the manuscript.

3.6.2 Data Sharing Statement

If an original article includes any data that are not publicly available, the authors are required to fill in a data-sharing statement form, which should be submitted along with their manuscript. If the article is accepted for publication, the Data Availability Statement (form) will be published online alongside the article. The data sharing statement form can be **downloaded here**.

3.6.3 Peer Review File

With a commitment to openness and accountability, and to increase the level of transparency throughout our peer review process, our editorial office has decided to fully implement the transparent peer review (TPR) process for all new submissions from March 15, 2023.

For more details, please refer to: <https://pm.amegroups.org/announcement/view/157>.

3.6.4 Funding

Report all funding sources for the work in question here. If the research was carried out without funding, "None" should be stated in this section.

In providing details of funding, authors should adhere to the following guidance:

- The sentence should begin: 'This work was supported by ...'
- The full official funding agency name should be given, (i.e., 'National Institute of Health', not 'NIH'). Grant numbers should be given in brackets [e.g., (grant number xxxx)].
- Multiple grant numbers should be separated by a comma [e.g. (grant numbers xxxx, yyyy)].
- Agencies should be separated by a semi-colon (with 'and' before the last funding agency)
- Where certain sources of funding were received by a specific author, the following text should be added after the relevant agency or grant number: 'to [author initials]'.

Example: 'This work was supported by the National Institutes of Health (AA123456 to C.S., BB765432 to M.H.); and the Alcohol & Education Research Council (hfygr667789).'

3.6.5 Conflicts of Interest

All authors will be asked to fill in the ICMJE's unified disclosure form (the latest version). The form could be downloaded at: https://cdn.amegroups.cn/static/public/coi_disclosure.docx. Each author should submit a separate form and is responsible for the accuracy and completeness of the submitted information. The corresponding author should use the information in the form completed by each author to create the COI statement for the manuscript. The statement (but not the forms) must be included along with the submission. The statement should include the initials of the author along with the conflicts of interest. The following examples show the format in which the Conflicts of Interest statement should appear in the manuscript:

"Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form. The authors have no conflicts of interest to declare."

"Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form. KSS and VS are former employees of Scanco Medical AG. NV is a current employee of Scanco Medical AG. The other authors have no conflicts of interest to declare."

If the paper is accepted, the completed ICMJE's unified disclosure forms will be required and will be published alongside the article.

See the journal's policy on conflicts of interest: <https://pm.amegroups.org/page/about/conflicts-of-interest>.

3.6.6 Ethical Statement
Statement #A is a must for every article, followed by statement #B. Statement #B should be described ①based on whether the specific content of the article requires an additional ethical statement; ②both in the Methods section and the "Ethical Statement" section of Footnote. Statement #C should be noted as it is related to Informed Consent.

#A. (a Must) Statement for every article

Please note that all articles submitted to our journal must include an Ethical Statement in the Footnote, containing the following wording: *"The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved."*

#B. The specific content of the article requires an additional ethical statement

(a) Human Experiments

For research involving **human experiments**, the article must include a statement that ethical approval was obtained (or a statement that it was not required and why), including the name of the ethics committee(s) or institutional review board(s), the number/ID of the approval(s), and a statement that the participants gave informed consent before taking part (or a statement that it was not required and why). Authors should also state that the study conformed to the provisions of the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments, available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects> (22). For example:

(For prospective experiments) *Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. The study was approved by the institutional/regional/national ethics/committee/ethics board of ***** (No.: the registration number of the ethics board) and informed consent was obtained from all individual participants.*

(For retrospective experiments) *Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. The study was approved by the institutional/regional/national ethics/committee/ethics board of ***** (No.: the registration number of the ethics board) and individual consent for this retrospective analysis was waived.*

(b) Animal Experiments

For any experiments involving **animals**, the authors must indicate the nature of the ethical review permissions, relevant licenses (e.g., Animal [Scientific Procedures] Act 1986), and national or institutional guidelines for the care and use of animals by which the research was conducted. Describe this information in both the “Method” section and the “Ethical Statement” section in Footnote. For example:

*Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Experiments were performed under a project license (No.: the license number) granted by the institutional/regional/national ethics/committee/ethics board of *****, in compliance with ***** national or institutional guidelines for the care and use of animals.*

In addition, we strongly recommend that authors register experiments that include animals and state the registration number in the methods and footnote. For authors' reference, registration platforms such as Open Science Framework (23) and Animal Study Registry (24) are commonly used.

(c) Case Report and Case Series

Whenever possible, signed consent should be obtained from the patient (or their parent/guardian) to write and publish a Case Report or Case Series. This is particularly important where the unique nature of the incident being reported makes it possible for the subject to be identified (such as when the patient is over 100 years old; the manuscript has photographs or images or has a rare disease). Beyond that, please keep patient details anonymous whenever possible, for example, occupations unrelated to the disease/condition. If informed consent cannot be obtained, for example, if the patient has passed away and the author is unable to obtain signed consent from the guardian or family of the deceased patient, the authors need to state that they have made the best efforts to contact the relative and that the article has been sufficiently anonymized to cause no harm to the patient or his or her family.

Authors should also state that the study conformed to the provisions of the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments, available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects> (22). Please describe this information in both the “Case Presentation” section and the “Ethical Statement” section on Footnote. For example:

(For manuscripts that have patient consent) *Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee(s) and with the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this case report and accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the editorial office of this journal.*

(For manuscripts that do not have patient consent) *Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee(s) and with the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. Written informed consent for publication of this case report and accompanying images was not obtained from the patient or the relatives after all possible attempts were made.*

(For manuscripts that are waived from patient consent) *Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee(s) and with the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. Publication of this case report and accompanying images was waived from patient consent according to the xxx ethics committee/institutional review board.*

#C. Informed Consent

Written informed consent for the publication of details relating to a person must be obtained from that person (or their parent or legal guardian in the case of children under 18) for all manuscripts that include images, details, or videos. The consent must be for publication of their details under the

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0) (such that they will be freely available on the internet). If the person has deceased, consent for publication must be acquired from their next of kin. A statement that written informed consent for publication was obtained must be included in the manuscript.

To get consent for publication, authors can use the consent form (download the [form for the patient](#) or the [form for the participant](#)) or a consent form from their institution or region, if suitable. The consent form must specify that the details/images/videos will be freely available on the internet and that the general public will be able to view them. Authors do not need to provide a copy of the consent form to the editorial office; however, if the Editor requests it, the consent form must be provided and will be kept confidential.

Consent for image publication may not be necessary for circumstances where photographs are completely unidentified and there are no details on persons mentioned within the text. The Editor has the final say on whether or not consent to publish is required.

The Editorial Office may request copies of the informed consent documentation at any time. While the Editorial Board recognizes that it might not always be possible or appropriate to seek such consent, the onus will be on the authors to demonstrate that this exception applies in their case.

The Journal retains the right to reject any manuscript based on unethical conduct in either human or animal studies.

3.7 References

Sources should be referenced according to the Vancouver reference style. Referencing AI-generated material as the primary source is not acceptable. For guidance on references, please refer to: <https://www.icmje.org/recommendations/>.

In the text, references should be identified using numbers in round brackets. Where more than one number is required, they should appear consecutively [e.g., "cancer-related mortality (19)"; "adenocarcinoma (29,30)"; "raised significantly (15, 20, 31-33)"]. References (including in the text, tables, and figure legends) should be numbered consecutively and consistently according to the order in which they first appear in the text.

In the reference list, the titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus. For reports with up to three authors, all the author names should be listed. However, if a report has more than three authors, the first three authors should be listed followed by "et al."

- McLeer-Florin A, Lantuéjoul S. Why technical aspects rather than biology explain cellular heterogeneity in ALK-positive nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2012;4:240-1.
- Lin X, Li W, Lai J, et al. Five-year update on the mouse model of orthotopic lung transplantation: Scientific uses, tricks of the trade, and tips for success. *J Thorac Dis* 2012;4:247-58.

Below are two examples for the management of the reference:
a. If you manage references manually or in another way, you could refer to the reference example below:

Lin X, Li W, Lai J, et al. Five-year update on the mouse model of orthotopic lung transplantation: Scientific uses, tricks of the trade, and tips for success. *J Thorac Dis* 2012;4:247-58.

b. If you use "Endnote" (a commercial reference management software package produced by Clarivate Analytics, used to manage bibliographies and references when writing essays and articles), the reference style file for AME journals can be directly **downloaded here**: <https://cdn.amegroups.cn/static/public/reference-style.ens>.

3.8 Tables

Tables are recommended to be provided in separate files. Tables should be self-contained and complement, but not duplicate, the information contained in the text. All tables should be numbered consecutively in the order in which they are mentioned in the text. Each table should be on a separate page; tables must be typed and editable in a tabular format that is convenient for copyediting and typesetting; they should not be inserted as images. Please refer to the [examples](#) for different cases.

Each column must have an appropriate heading, and if measurements are given, the units should be provided in the column heading. Column headings should be brief, with units of measurement in parentheses; all abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in this order), and *, **, *** should be reserved for P values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

If the tables have been reproduced from another source, a letter or permission from the copyright holder (usually the publisher) authorizing the reproduction of the material must be submitted as supplemental material along with the manuscript.

3.9 Figures

Figures should be provided in separate files. All illustrations (line drawings and photographs) are classified as figures. Figures should be cited in the order in which they appear in the text. Magnifications should be indicated using a scale bar on the illustration.

- **File types, resolution, size:** Please refer to the [specification](#) (file types, resolution, image size, file size, etc.) for more detailed requirements. For the flow diagram of a study/trial (e.g. CONSORT diagram), please provide the diagram in an editable form, e.g. Word (.doc) or PowerPoint (.ppt) file, etc.
- **Image**

Preparation	Guidelines
For photographs, clinical images, photomicrographs, gel electrophoresis, and other types that include labels, arrows, or other markers, please provide two versions of each figure: 1) The Original Figure: Include all essential graphic elements (e.g., arrows, close-up areas, scale bars) but remove all text labels and figure numbering. 2) The Labeled Figure: Include all markings, labels, and the figure number as they should appear in the final publication. Important Note: The editorial office will only process the addition of figure numbers and textual annotations (e.g., “A”, “B”, “C”). All graphical annotations (arrows, boxes, circles, insets) must be provided by the authors in the submitted files.	
- **Figure legends:** Legends should be provided for figures, including the figure title, the full name of any abbreviation in the figure, a detailed description of any symbol in the figure (e.g., some color notation or arrows), and a separate description of each figure if it is a combination of several figures, etc.
- **Copyright:** If the figures have been reproduced from another source, a letter from the copyright holder (usually the publisher) authorizing the reproduction of the material must be attached to the cover letter (see the “**COPYRIGHT AND PERMISSION**” section).
- **Patient Privacy:** Where illustrations include recognizable individuals, living or deceased, great care must be taken to ensure that consent for publication has been given (see the “**Ethical Statement**” section). A statement like “This image is published with the patient/participant’s consent.” should be included at the end of the figure legend. Patient anonymity should be preserved. Nonessential identifying details should be omitted. For example, photographs need to be cropped sufficiently to prevent human subjects from being recognized and the eyes and eyebrows (at a minimum) must be masked using Coarse Pixilation to make the individual unrecognizable. However, masking the eye region in photographs of patients is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are de-identified, authors should ensure that such changes do not distort scientific meaning.

- Cite figures with the format: Figure 1A, Figure 1B, Figure 2, Figure 3, etc. When consecutive subparts of a figure are cited, they should be cited as Figure 1A-1D, Figure 2B-2L, etc.
- Cite figures in ascending numeric order upon the first appearance in the manuscript file. This includes citations to text boxes and tables. In the published article, figures are inserted according to the placement of their first citation and caption in the article.
- Lettered subparts of whole figures may be cited in any order in the text if the first mention of each whole figure is in numerical order. For example, Figure 1 contains 4 subparts (i.e., Figure 1A, 1B, 1C, 1D). These subparts should be cited consecutively unless Figure 1 as a whole is already cited before Figure 1A, 1B, 1C, and 1D.

3.9.1 Western Blot Figures

A separate note is worthwhile, as the problem of Western Blot figures is particularly serious in published studies in the academic community. To further improve the reporting transparency of Western Blot figures when Western Blot experiments are used in a study, we strongly recommend that its report adopt several recommendations as follows.

- Ensure that the raw data is accessible to readers. The authors could provide the original images without cropping or any other processing in the Supplement.
- Make sure that the Western Blot figure contains at least one molecular weight marker above and below the protein of interest.
- Crop as few as possible. The presence of non-specific bands is very common and the reader needs to be aware of these.
- Better to present with dot plots, which can inform readers about sample size and spread of data.
- Report Methods in detail, including the amount of total protein loaded onto the gel, details of the membrane blocking protocol, antibody identifiers and details of antibody labeling protocol, type and number of replicates performed, etc.

For more details, examples, and templates on how to better report Western Blot figures authors can view: <https://osf.io/yr7am> (25); <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36095010/> (26)

3.10 Videos

Videos should be provided in separate files. The journal will accept digital files in mp4, flash video (flv.), MPEG (MPEG video file), DVD video, mov., avi., and mwm. formats or videos on CD / DVD. Contributors are asked to be succinct, and the editorial office reserves the right to request a shorter video if necessary. Video files can be submitted online at: <https://pm.amegroups.org/pages/view/submit-multimedia-files>.

- **Duration:** Video files should be limited to 20 minutes.
- **Quality:** Please set the video aspect ratio as 4:3 or 16:9 (widescreen). The original video should be of high quality with the resolution $\geq 1280 \times 720$, the frame rate ≥ 24 frames per second, and the bit rate ≥ 5 Mbps.
- **In-video text and audio:** Videos should have text or symbols or audio descriptions. All text notes, explanations, descriptions, etc. in the video must be provided in English. Any patient information should be erased from the video.
- **Video legends:** Legends should be provided for the video files. The video files should be numbered consecutively in their order of reference in the text.

- **Copyright:** If the videos have been reproduced from another source, a letter from the copyright holder (usually the publisher) authorizing the reproduction of the material must be attached to the cover letter. It is especially worth noting that if background music appears in a video, the author should also obtain authorization from the copyright owner of that music if that music is involved in copyright licensing (see the “**COPYRIGHT AND PERMISSION**” section).
- **File name:** please name the videos as Video 1, Video 2, Video S1, Video S2, etc. upon submission.

In-text citations

- Cite videos with the format: Video 1, Video 2, Video S1, Video S2, etc.
- Cite videos in ascending numeric order upon the first appearance in the manuscript file.

For promotion, all accepted videos will be subsequently included in AME Surgical Video Database (ASVIDE: <https://www.asvide.com>) and its youtube channel (<https://www.youtube.com/channel/UCA4NnVYmMW2NS5QrnLEVQNq>).

3.11 Supplementary Appendix

The Supplementary Appendix should be paginated, with a table of contents, followed by the list of investigators (if there are any), text (such as methods), figures, tables, and then references. The supplementary appendix should not be included in the article's reference list.

The Appendix must be submitted in a Word file. The Appendix will not be edited for style. It will be presented online as additional information provided by the authors.

The published article will contain a statement that supplementary material exists online and will provide the reader with a URL and/or link. Refer to the following example for how to reference the supplementary appendix in the text of the article: “Many more regressions were run than can be included in the article. The interested reader can find them in a supplementary appendix online.”

5. STYLE OF THE MANUSCRIPT

5.1 Vancouver Style

Manuscripts must follow the style of the Vancouver agreement detailed in the International Committee of Medical Journal Editors' revised 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication', as presented at: <http://www.ICMJE.org/> (1).

- Author name: Each author's given name should be followed by their surname. The first letter of the surname should be capitalized. A hyphen can be used in the surname depending on the rule in the author's region. Note: Author names will be published exactly as they appear in the manuscript file. Please double-check the information carefully to make sure it is correct. If applicable, an ORCID should be placed after the name of the author.
- Abbreviation of an author's name: The first letter of each capitalized word will be used for the name's abbreviation, i.e., “Shaoling Li” becomes “SL.” The first letter of the second name SHOULD NOT be capitalized, or else it will be included in the abbreviation. However, if the author wishes to use an abbreviation that includes their second name, they should write their second name using a hyphen to connect it with its anterior word, i.e., “Shao-Ling Li” to become “SLL.”
- Spelling: British or American spelling is acceptable but must be consistent throughout.

- **Numbers:** for numbers below 10, use the full English spelling, e.g., "nine" instead of "9"; for numbers ≥ 10 , use the Arabic numerals; for numbers $\geq 1,000$, use the thousand separator, i.e., "1,000" instead of "1000".
- **Italics:** Medical Latin words and gene names need to be italicized, e.g., *in vivo*, *in vitro*.
- **Units:** All measurements must be given in SI or SI-derived units. For more information about SI units, please go to the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) website at: <https://www.bipm.org/en/about-us> (28).
- **Abbreviations:** must be used sparingly and only where they ease the reader's task by reducing the repetition of long, technical terms. Initially, the full term should be given, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter, only the abbreviation should appear.
- **Trade names:** Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, these should be referred to by their generic name, with the proprietary name and the name and location of the manufacturer mentioned in parentheses.
- **Format:** Text should be double-spaced throughout. The pages should be numbered.
- **Font:** A readable font (e.g., Arial, Calibri, Times New Roman, or Verdana) with 10 or 12 pt. font size.

5.2 Language

PM only publishes articles written in English. British or American spelling is acceptable but must be consistent throughout. We recommend language polish for non-native speaker authors. We recognize [AME Editing Service](#) and other platforms for language polishing.

5.3 Data Citation

We are committed to improving the openness, transparency, and reproducibility of research, and believe research data citation through standard reference lists offers an easy way to access data for reproducible research.

To support best practices in data citation, AME has endorsed the FORCE11 Data Citation Principles (<https://www.force11.org/datacitationprinciples>) (29). According to the FORCE11 Data Citation Principles, data can be cited in the same way as article, book, and web citations, and authors are required to include data citations as part of their reference list.

Data citation is applicable for data held within institutional, subject-focused, or more general data repositories. When citing or making claims based on data, authors should refer to the data at the relevant place in the main text of the manuscript and include a formal citation in the reference list. We recommend the format proposed in the [Joint Declaration of Data Citation Principles](#) (29).

Below is an example of an in-text data citation:

[dataset] Authors; Year; Dataset title; Data repository or archive; Version (if any); Persistent identifier (e.g., DOI)

"[dataset]" should be included immediately before the reference so it can be properly identified as a data reference.

5.4 Equations

Equations should be numbered sequentially with Arabic numerals; these should appear right in parentheses. All variables should appear in italics. Use the simplest possible form for all mathematical symbols. For example:

- " $a^2+b^2=c^2$ " equations: normal text format.

- All other equations: a graphic of the entire equation should be produced using MathType and inserted into the main body of the text as an object.

5.5 Abbreviations and Symbols

Use as few abbreviations as possible, as too many abbreviations increase readers' reading load, slow down reading, and make comprehension more difficult. When abbreviations are considered, use only standard abbreviations. All abbreviations should be defined when they are first used in the text unless the abbreviation is a standard unit of measurement and a list of full terms should be provided in the manuscript.

ANEXO B

Normas de formatação do periódico BMC Pediatrics

Disponível em <https://link.springer.com/journal/12887/submission-guidelines?search=true#cms-Prepare-your-manuscript>

- **Research article**
- **Criteria**

Research articles should report on original primary research, or present a new experimental or computational method, test or procedure. Manuscripts reporting results of a clinical trial must conform to CONSORT 2010 guidelines. Authors of randomized controlled trials should submit a completed CONSORT checklist alongside their manuscript, available at www.consort-statement.org. Research articles may also report on systematic reviews of published research provided they adhere to the appropriate reporting guidelines which are detailed in our [editorial policies](#). Please note that non-commissioned pooled analyses of selected published research and bibliometric analyses will not be considered. Studies reporting descriptive results from a single institution or region will only be considered if analogous data have not been previously published in a peer reviewed journal and the conclusions provide distinct insights that are of relevance to a regional or international audience.

Data Sharing

BMC Pediatrics strongly encourages that all datasets on which the conclusions of the paper rely should be available to readers. We encourage authors to ensure that their datasets are either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main manuscript or additional supporting files whenever possible. Please see Springer Nature's [data repository guidance](#). Where a widely established research community expectation for data archiving in public repositories exists, submission to a community-endorsed, public repository is mandatory. A list of data where deposition is required, with the appropriate repositories, can be found on the [Editorial Policies Page](#).

Professionally produced Visual Abstracts

BMC Pediatrics will consider visual abstracts. As an author submitting to the journal, you may wish to make use of services provided at Springer Nature for high quality and affordable visual abstracts where you are entitled to a 20% discount. Click [here](#) to find out more about the service, and your discount will be automatically be applied when using this link.

- **Preparing your manuscript**

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section.

Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

- **Title page**

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.:
 - "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review"
 - or for non-clinical or non-research studies a description of what the article reports
- list the full names and institutional addresses for all authors
 - if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "Acknowledgements" section in accordance with the instructions below
 - Large Language Models (LLMs), such as ChatGPT, do not currently satisfy our authorship criteria. Notably an attribution of authorship carries with it accountability for the work, which cannot be effectively applied to LLMs. Use of an LLM should be properly documented in the Methods section (and if a Methods section is not available, in a suitable alternative part) of the manuscript.
- indicate the corresponding author
- **Abstract**

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Reports of randomized controlled trials should follow the CONSORT extension for abstracts. The abstract must include the following separate sections:

- **Background:** the context and purpose of the study
- **Methods:** how the study was performed and statistical tests used
- **Results:** the main findings
- **Conclusions:** brief summary and potential implications
- **Trial registration:** If your article reports the results of a health care intervention on human participants, it must be registered in an appropriate registry and the registration number and date of registration should be stated in this section. If it was not registered prospectively (before enrollment of the first participant), you should include the words 'retrospectively registered'. See our editorial policies for more information on trial registration
- **Keywords**

Three to ten keywords representing the main content of the article.

- **Background**

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

- **Methods**

The methods section should include:

- the aim, design and setting of the study
- the characteristics of participants or description of materials
- a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses
- the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate

- **Results**

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

- **Discussion**

This section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study.

- **Conclusions**

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported.

- **List of abbreviations**

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

- **Declarations**

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- Ethics approval and consent to participate
- Consent for publication
- Availability of data and materials
- Competing interests
- Funding
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

- **Ethics approval and consent to participate**

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate

Studies involving animals must include a statement on ethics approval and for experimental studies involving client-owned animals, authors must also include a statement on informed consent from the client or owner.

See our [editorial policies](#) for more information.

If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state "Not applicable" in this section.

• **Consent for publication**

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication.

You can use your institutional consent form or our [consent form](#) if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication).

See our [editorial policies](#) for more information on consent for publication.

If your manuscript does not contain data from any individual person, please state "Not applicable" in this section.

• **Availability of data and materials**

All manuscripts must include an 'Availability of data and materials' statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Authors are also encouraged to preserve search strings on searchRxiv <https://searchrxiv.org/>, an archive to support researchers to report, store and share their searches consistently and to enable them to review and re-use existing searches. searchRxiv enables researchers to obtain a digital object identifier (DOI) for their search, allowing it to be cited.

Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple datasets):

- The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.
- All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.
- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].
- Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state 'Not applicable' in this section.

More examples of template data availability statements, which include examples of openly available and restricted access datasets, are available [here](#).

BioMed Central strongly encourages the citation of any publicly available data on which the conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum information recommended by DataCite and follow journal style. Dataset identifiers including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring and prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare. 2014. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].^[Reference number]

If you wish to co-submit a data note describing your data to be published in *BMC Research Notes*, you can do so by visiting our [submission portal](#). Data notes support [open data](#) and help authors to comply with funder policies on data sharing. Co-published data notes will be linked to the research article the data support ([example](#)).

• Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office.

Please use the authors initials to refer to each authors' competing interests in this section.

If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

- **Funding**

All sources of funding for the research reported should be declared. If the funder has a specific role in the conceptualization, design, data collection, analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript, this should be declared.

- **Authors' contributions**

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our [editorial policies](#).

Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

- **Acknowledgements**

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials.

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria.

If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "Acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

- **Authors' information**

This section is optional.

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

- **Footnotes**

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

- **References**

Examples of the Vancouver reference style are shown below.

See our [editorial policies](#) for author guidance on good citation practice

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Example reference style:

Article within a journal

Smith JJ. The world of science. Am J Sci. 1999;36:234-5.

Article within a journal (no page numbers)

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. BMC Medicine. 2013;11:63.

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. Dig J Mol Med. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

Article within a journal supplement

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. Blood 1979;59 Suppl 1:26-32.

Book chapter, or an article within a book

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. International review of cytology. London: Academic; 1980. p. 251-306.

OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)

Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. Top Curr Chem. 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

Complete book, authored

Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. 1999. <http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document>. Accessed 15 Jan 1999.

Online database

Healthwise Knowledgebase. US Pharmacopeia, Rockville. 1998. <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

Supplementary material/private homepage

Doe J. Title of supplementary material. 2000. <http://www.privatehomepage.com>. Accessed 22 Feb 2000.

University site

Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.

FTP site

Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed 12 Nov 1999.

Organization site

ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

Dataset with persistent identifier

Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). GigaScience Database. 2011. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

- **Figures, tables and additional files**

See [General formatting guidelines](#) for information on how to format figures, tables and additional files.