



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

VICTORIA CRISTINA ESCOBAR

**INFLUÊNCIA DO TEMPO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA NA
GRAVIDADE DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM
PREMATUROS EXTREMOS:
ESTUDO PILOTO**

VICTORIA CRISTINA ESCOBAR

**INFLUÊNCIA DO TEMPO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA NA
GRAVIDADE DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM
PREMATUROS EXTREMOS:
ESTUDO PILOTO**

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

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Suziane Probst

Londrina
2019

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 do tempo em ventilação mecânica na gravidade da displasia broncopulmonar em prematuros extremos: estudo piloto / Victoria Cristina Escobar. - Londrina, 2019.
65 f.

Orientador: Vanessa Suziane Probst.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Prematuridade - Tese. 2. Displasia broncopulmonar - 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 615.8

VICTORIA CRISTINA ESCOBAR

**INFLUÊNCIA DO TEMPO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA NA
GRAVIDADE DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM
PREMATUROS EXTREMOS:
ESTUDO PILOTO**

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

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Suziane
Probst
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Carlos Augusto Marçal Camillo
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Lígia Silvana Lopes Ferrari
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 18 de setembro de 2019

Dedico este trabalho à minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sua bondade, por sempre ter planos melhores e maiores que os meus, por ter me concedido o privilégio de poder trabalhar com o que eu amo e ter sempre permitido que eu encontrasse pessoas igualmente apaixonadas pelo que fazem no caminho.

Agradeço aos meus pais, por priorizarem minha educação, não medindo esforços para que eu pudesse ter sempre o melhor. Por me apoiarem, me motivarem e incansavelmente estarem ao meu lado, perseguindo meus sonhos comigo e vibrando a cada pequena conquista. Por terem paciência nas minhas frustrações, sempre com uma palavra de ânimo. Agradeço, em especial, minha mãe, por me inspirar sempre como mulher, profissional e ser humano, me mostrando no dia a dia o caminho a ser seguido, sem me pressionar, estando sempre com o colo e os ouvidos à disposição, sem julgamentos. Obrigada por fazer da minha felicidade a de vocês.

Aos meus colegas da pós-graduação, obrigada por terem sempre paciência e disposição em me ensinar tanto, me incentivarem, caminharem comigo e compartilharem os bons e maus momentos, além dos indispensáveis cafés. Especialmente ao Humberto, Felipe e Leandro, que me ajudaram com tantas dúvidas metodológicas, estatísticas e com aquele desespero da reta final. Vocês são incríveis e me inspiram.

Agradeço à Darllyana, por ter abraçado o projeto e compartilhar comigo as coletas, conquistas, os medos e me ajudado a resolver os problemas, tornando essa (longa) caminhada mais leve.

Ao professor Carlos Augusto, muito obrigada pela paciência, conhecimento compartilhado, por elevar o nível deste trabalho assim como faz em tantos outros. Você faz parte da minha vida profissional desde a graduação, e minha admiração só cresce a cada experiência compartilhada. É uma honra tê-lo nessa banca de mestrado e no convívio diário.

Agradeço à minha orientadora, Vanessa Probst, que, mesmo com inúmeros afazeres e responsabilidades, encarou com tanta disposição o desafio de orientar mais uma vez em uma área nova, sempre com a sabedoria, conhecimento, humildade e delicadeza que lhe são característicos, deixando o trabalho prazeroso e me

motivando a fazer o melhor. À dra. Lígia Ferrari, por nos abraçar sempre com um sorriso e palavras de estímulo, por compartilhar um pouco do seu enorme conhecimento com tanta boa vontade, disposta a ouvir e ler minuciosamente todos os projetos e trabalhos e disponibilizar os dados para a realização deste estudo. À Jane, por ser essa chefe tão motivadora, fisioterapeuta incansável pela busca em ser melhor, me apoiando e dando tantas ideias durante o mestrado, possibilitando que eu desse continuidade ao seu trabalho. Me sinto abençoada e privilegiada por conviver com essas mulheres. Vocês são minhas inspirações profissional e pessoal.

Aos meus colegas e amigos fisioterapeutas da UTI neonatal, Júnior, Jéssica, Darllyana, Valéria e Juliana, meu muito obrigada pelo companheirismo, troca de plantões e apoio durante toda essa fase. Tenho muito orgulho da nossa equipe, é um prazer trabalhar com vocês.

À equipe da UTI neonatal, agradeço por toda a paciência durante as coletas do projeto, pelo apoio para que tudo ocorresse corretamente. Admiro a competência de vocês e como estão abertas a ouvir e aprender para constantemente melhorar o cuidado com os nossos bebês.

Por fim, um agradecimento especial aos nossos bebês prematuros. Ver cada um deles diariamente superando tantas dificuldades é apaixonante. São eles que me fazem querer ser cada vez melhor e amar meu trabalho.

“A persistência é o caminho do êxito.”

(Charlie Chaplin)

ESCOBAR, Victoria Cristina. **Influência do tempo em ventilação mecânica na gravidade da displasia broncopulmonar em prematuros extremos**: estudo piloto. 2019. 63 f. Dissertação de Mestrado (programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – Programa Associado UEL – UNOPAR) – Universidade Estadual de Londrina, 2019.

RESUMO

Introdução: A introdução da ventilação mecânica (VM), além de avanços do cuidado no contexto neonatal, como uso de corticoide antenatal e surfactante, possibilitou maior viabilidade e sobrevivência de recém-nascidos prematuros (RNPT), inclusive prematuros extremos (nascidos com idade gestacional menor que 28 semanas). Porém, seu uso acarreta efeitos adversos, como aumento do risco de óbito, morbidades como pneumotórax, pneumonia associada à VM, retinopatia da prematuridade e danos ao neurodesenvolvimento, além de maior chance de desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP), uma doença comum em RNPT extremos intrinsecamente relacionada à exposição ao oxigênio e à VM, cuja gravidade pode ser classificada em leve, moderada e grave, dependendo do suporte respiratório necessário quando o paciente completa 36 semanas de idade gestacional (IG). Não se sabe, no entanto, quanto tempo em VM influencia na gravidade da doença.

Objetivos: Definir o tempo em VM com maior chance de desenvolver DBP moderada/grave em RNPT extremos e comparar as diferenças nas variáveis clínicas antes e durante a internação entre pacientes com DBP leve e moderada/grave.

Métodos: 53 RNPT foram separados nos grupos DBP leve e moderada/grave e tiveram seus dados analisados. O tempo sob VM com maior chance de desenvolver DBP moderada/grave foi estimado pela curva ROC. As variáveis perinatais e durante a internação foram comparadas e correlacionadas com o tempo em VM. Uma regressão logística foi realizada para verificar a influência de variáveis previamente conhecidas por sua relação com a doença no desenvolvimento da DBP moderada/grave, como hipertensão pulmonar (HP), IG, peso ao nascimento e sexo, além do tempo em VM encontrado pela curva ROC. O resultado obtido pela curva ROC foi validado em uma amostra independente (n=16) pelo teste Qui-quadrado.

Resultados: O tempo em VM encontrado para maior chance de desenvolver DBP moderada/grave foi 36 dias. O grupo DBP moderada/grave teve maior número de indivíduos do sexo masculino (14 vs 5, $p=0,047$), maior tempo em VM (43 vs 19 dias, $p<0,001$), mais indivíduos com hipertensão pulmonar (12 vs 3, $p=0,016$), maior gravidade de retinopatia da prematuridade (1 vs 0,5, $p=0,005$), maior tempo de internação (109 vs 81,5 dias, $p<0,001$), maior IG (41 vs 38 semanas, $p<0,001$) e peso na alta (2620 vs 2031 gramas, $p<0,001$), enquanto o grupo DBP leve teve maior proporção de indivíduos que utilizaram CPAP antes da VM (12 vs 7, $p=0,043$). Das variáveis incluídas na regressão logística, apenas a HP e tempo em VM maior que 36 dias foram significantes no modelo, explicando 72% da variância na DBP moderada/grave. Na amostra de validação, a prevalência de RNPT que utilizou VM por mais de 36 dias no grupo DBP moderada/grave foi de 100% (n=6), e 0% no grupo DBP leve ($p=0,0001$).

Conclusão: O tempo em VM associado ao desenvolvimento de DBP moderada/grave é 36 dias, e piores desfechos estão associados à gravidade da doença. A HP e uso de VM por mais de 36 dias estão relacionados ao desenvolvimento da DBP moderada/grave.

Palavras-chave: Prematuridade. Displasia broncopulmonar. Ventilação Mecânica.

ESCOBAR, Victoria Cristina. **Influence of time under mechanical ventilation on bronchopulmonary dysplasia severity in extremely preterm infants: a pilot study.** 2019. 63 p. Dissertação de Mestrado (programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – Programa Associado UEL – UNOPAR) – Universidade Estadual de Londrina, 2019.

ABSTRACT

Background: The introduction of mechanical ventilation (MV) and advances in neonatal care, such as use of antenatal corticosteroids and surfactant administration have made possible the viability and survival of preterm newborns (PTNB), including extremely preterm infants. However, MV use leads to adverse effects, such as increased risk of death, morbidities such as pneumothorax, ventilator-associated pneumonia, retinopathy of prematurity and neurodevelopment impairment, and a greater chance of developing bronchopulmonary dysplasia (BPD), a common disease in extremely PTNB intrinsically related to oxygen exposure and MV, and is classified as mild, moderate and severe depending on respiratory support required when the patient is 36 weeks of gestational age (GA). It is unknown, however, how much time under MV influences the severity of the disease. **Aim:** To define the duration on mechanical ventilation (MV) with greater chance to develop moderate / severe BPD in extreme PTNBs and to compare clinical outcomes before and during hospitalization among patients with mild and moderate / severe BPD. **Methods:** 53 PTNB were classified into mild and moderate / severe BPD groups according to severity of the disease and their data were analyzed. Time under MV with a greater chance of developing moderate / severe BPD was estimated by the ROC curve. Perinatal and during hospitalization outcomes were compared and correlated with time in MV. A logistic regression was performed in order to verify the influence of variables associated to BPD moderate/severe development, such as pulmonary hypertension (PH), GA, weight at birth and gender, as well the time under MV found with ROC curve. The result of ROC curve was validated using an independent sample (n=16) by Chi-square test. **Results:** Time under MV related to a greater chance of developing moderate / severe BPD was 36 days. The moderate / severe BPD group had a greater number of males (14 vs 5, $p=0,047$), longer time in MV (43 vs 19 days, $p<0,001$), more individuals with pulmonary hypertension (PH) (12 vs 3, $p=0,016$), higher degrees of retinopathy of prematurity (1 vs 0,5, $p=0,005$), longer length of stay (109 vs 81,5 dias, $p<0,001$), greater GI (41 vs 38 weeks, $p<0,001$) and weight at discharge (2620 vs 2031 grams, $p<0,001$) and the mild BPD group had a higher proportion of individuals who used CPAP prior to MV (12 vs 7, $p=0,043$). Among all variables included in logistic regression, only PH and time under MV greater than 36 days were significant in the model, explaining 72% of variation in moderate/severe BPD. In validation sample, prevalence of preterm infants who needed MV for more than 36 days in the moderate/severe BPD group was 100% (n=6) and 0% in mild BPD group ($p=0,0001$). **Conclusion:** Time under MV related to moderate/severe BPD development is 36 days, and worst outcomes are related to disease severity. HP and time under MV for more than 36 days are related to development of moderate/severe BPD.

Keywords: Premature. Bronchopulmonary dysplasia. Mechanical ventilation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO

Figura 1 – Fluxograma do estudo.....	42
Figura 2 – Ponto de corte do tempo em ventilação mecânica.....	42

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1 – Características dos pacientes incluídos no estudo.....	40
Tabela 2 – Comparação entre grupos.....	40
Tabela 3 – Resumo da análise de regressão logística.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
RNPT	Recém-nascidos prematuros
VM	Ventilação Mecânica
DBP	Displasia Broncopulmonar
IG	Idade Gestacional
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
DVA	Droga vasoativa
PCA	Persistência do canal arterial
HP	Hipertensão Pulmonar
ECN	Enterocolite necrosante
AUC	Área Sob a Curva ROC
ROP	Retinopatia da Prematuridade
UTI	Unidade de terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO	16
2.1	PREMATURIDADE	16
2.2	DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP)	18
2.3	VENTILAÇÃO MECÂNICA NO RECÉM-NASCIDO PREMATURO.....	21
3	ARTIGO	24
3.1	CAPA	25
3.2	TÍTULO	25
3.3	RESUMO	26
3.4	INTRODUÇÃO	27
3.5	MÉTODOS	28
3.6	RESULTADOS.....	31
3.7	DISCUSSÃO	33
3.8	CONCLUSÃO	37
3.9	AGRADECIMENTO	37
3.10	REFERÊNCIAS.....	37
4	CONCLUSÃO GERAL	43
5	REFERÊNCIAS	44
	APÊNDICES	47
	APÊNDICE A – Termo de sigilo e confidencialidade	48
	ANEXOS	49
	ANEXO A – Normas de formatação do periódico.....	50
	ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	62

1 INTRODUÇÃO

O marco da medicina neonatal moderna foi o início do uso da ventilação assistida, descrita pela primeira vez em 1970. Aliado a isso, o uso do surfactante para o tratamento da síndrome do desconforto respiratório (SDR) e a administração de esteroides antenatal para maturação pulmonar possibilitaram maior sobrevivência dos recém-nascidos prematuros (RNPT) cada vez mais extremos (idade gestacional menor que 28 semanas)^{1,2}. O Brasil está entre os 10 países com as maiores taxas de nascimento prematuro do mundo: cerca de 11,5% dos nascidos vivos. Desses, 5% são prematuros extremos³.

RNPT extremos são comumente submetidos à ventilação mecânica invasiva (VM)⁴, e apesar de ser necessária e amplamente utilizada como tratamento, seus efeitos adversos são bem estabelecidos. O risco de morte é 8 vezes maior em RNPT de extremo baixo peso submetidos a VM por mais de 6 semanas comparado aos que foram expostos apenas a 7 dias ou menos de ventilação invasiva, e este risco aumenta para 13 vezes quando isoladas apenas as causas cardiorrespiratórias⁵. Morbidades como pneumotórax, pneumonia associada à ventilação, retinopatia da prematuridade com necessidade de intervenção cirúrgica e até danos ao neurodesenvolvimento também estão associadas à ventilação mecânica em RNPT⁶⁻⁸. Além disso, a duração da ventilação mecânica é um forte preditor para desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP): cada semana adicional aumenta em 2,7 vezes as chances para DBP⁹.

A DBP tem patogenia multifatorial, e ocorre devido a interações entre exposições durante a gestação, lesões decorrentes do uso de oxigênio e VM

pós-natal e outras injúrias como infecções e nutrição inadequada após o nascimento¹⁰. O diagnóstico e classificação permanecem incertos, pois ainda não há consenso sobre a idade gestacional (IG) ideal para a avaliação do RNPT dependente de oxigênio. O encontro de especialistas promovido em 2000 pelo National Heart, Lung and Blood Institute, sugere que a DBP para bebês muito prematuros seja definida separadamente da DBP em bebês nascidos com IG inferior a 32 semanas. Para o bebê prematuro, a DBP é definida como a exposição ao oxigênio por ≥ 28 dias, e então categorizada como leve (se em 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 $\geq 30\%$ e/ou pressão positiva com 36 semanas de IG)¹¹. A DBP é uma morbidade associada à prematuridade extrema, e tem sido discutido atualmente que formas mais leves de DBP parecem não gerar consequências tão severas¹⁰. Apesar da relação entre a ventilação mecânica invasiva e o desenvolvimento da DBP ser bem estabelecida, ainda não se sabe quanto tempo de VM influencia na gravidade da doença.

O objetivo desta dissertação foi definir a partir de quantos dias de ventilação mecânica há maior chance para se desenvolver displasia broncopulmonar moderada e grave e comparar as variáveis clínicas antes e durante a internação entre os pacientes com displasia leve e moderada/grave.

2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1 Prematuridade

O parto prematuro é definido como o término da gestação menor de 37 semanas¹², e é considerado um dos principais indicadores de saúde de um país, pois é a causa mais frequente de morte neonatal e a segunda mais frequente de óbito mundial de crianças menores de 5 anos¹³.

A incidência mundial do parto prematuro é de 15 milhões por ano. Nos Estados Unidos, 1 a cada 10 crianças nascidas são prematuras¹⁴. O Brasil está entre os 10 países com o maior índice de prematuridade do mundo: aproximadamente 11,5% dos nascidos vivos³. Há uma disparidade racial e étnica entre os partos prematuros: a raça negra é um fator de risco estabelecido para prematuridade 48% mais alto comparado com outras raças. Mais de 60% de todos os partos prematuros no mundo ocorrem em países de baixos recursos e alta fertilidade na África subsaariana e no sul da Ásia. Os Estados Unidos, responsáveis por 42% de todos os nascimentos prematuros em países do primeiro mundo, ocupa a sexta posição no ranking mundial de prematuridade e tem a maior incidência de prematuridade entre os países desenvolvidos¹³.

De acordo com a etiologia, o parto prematuro pode ser classificado como espontâneo (parto prematuro espontâneo com ou sem ruptura de membranas) ou clinicamente indicado (parto por indicação materna ou fetal - em que o trabalho de parto é induzido ou o bebê nasce por cesariana antes de entrar em trabalho de parto)^{14,15}. Cerca de 30-35% dos partos prematuros são por indicação, 40-45% são por trabalho de parto espontâneo e 25-30% por ruptura prematura de membranas¹⁵. Nascimentos por ruptura prematura de membrana

e trabalho de parto prematuro são considerados nascimentos prematuros espontâneos. O parto prematuro espontâneo é considerado atualmente uma síndrome iniciada por múltiplos mecanismos, como infecção ou inflamação, isquemia ou hemorragia uteroplacentária, hiperdistensão uterina, estresse e outros processos imunológicos¹⁵. Os fatores de risco podem ser maternos ou fetais, incluindo características demográficas maternas (raça negra, baixo estado socioeconômico e educacional, idade materna baixa ou avançada e estado civil solteiro), estado nutricional, histórico gestacional (parto prematuro prévio), características da gestação atual (gestação múltipla, alterações extremas no volume de líquido amniótico, ruptura de placenta ou placenta prévia), características psicológicas (estresse), comportamentos adversos (uso de álcool, tabaco e drogas), infecção (corioamnionite, infecções intrauterinas, infecções urinárias, entre outras), contração uterina, comprimento cervical e marcadores biológicos (como a fibronectina fetal quando presente no fluido cervicovaginal) e fatores genéticos¹⁵.

A classificação da prematuridade pode ser feita principalmente de acordo com a idade gestacional (IG) ou peso ao nascimento. As subcategorias baseadas na IG são: prematuro extremo (nascido com menos de 28 semanas), muito prematuro (nascidos entre 28 e 31 semanas e 6 dias), pré-termo moderado (nascidos entre 32 e 33 semanas e 6 dias) e pré-termo tardio (34 a 36 semanas e 6 dias de IG). Em relação ao peso, os recém-nascidos podem ser considerados com peso extremamente baixo (menor que 1000g), peso muito baixo (entre 1000 e 1499g) e baixo peso (de 1500 a 2500g)¹².

As complicações decorrentes do nascimento prematuro são inversamente proporcionais à IG e ao peso ao nascimento, ou seja, quanto menor o peso e a IG ao nascer maior será o risco de complicações, que vão desde o desenvolvimento da DBP, retinopatia da prematuridade, danos ao neurodesenvolvimento até distúrbios sociais e comportamentais^{7,16}.

2.2. Displasia Broncopulmonar

Apesar do refinamento nos cuidados intensivos neonatais, como uso de corticoide antenatal, administração de surfactante, ventilação não invasiva e uso cauteloso de oxigênio suplementar e corticoide após o nascimento, a displasia broncopulmonar (DBP) ainda é uma das doenças mais comuns, complexas e intrigantes na medicina perinatal, e ainda é a maior causa de morbidade respiratória na infância, afetando mais de 50% dos recém nascidos prematuros com menos de 28 semanas de idade gestacional^{1,17}. Ela foi definida em 1967 por Northway como uma condição crônica resultante da lesão ao pulmão em desenvolvimento e à vasculatura pulmonar, como uma fase prolongada de cura da síndrome do desconforto respiratório (SDR), causada pela toxicidade do oxigênio, ventilação por pressão positiva e intubação traqueal¹⁸, e sua definição continua em constante modificação. Inicialmente, pesquisadores incluíram características radiológicas e achados patológicos na definição de DBP. Com o aumento do número de sobreviventes com DBP, a definição clínica adotada foi a necessidade de oxigênio suplementar no 28º dia de vida. Com a sobrevivência de recém-nascidos cada vez mais prematuros, percebeu-se que o uso de oxigênio no 28º dia de vida poderia estar relacionado a outros fatores, como a

prematuridade extrema, mostrando-se um fraco preditor de subseqüentes desfechos pulmonares e, portanto, uma medida inapropriada para a definição de DBP. Portanto, Shennan e colaboradores em 1988 refinaram essa definição, acrescentando a necessidade de oxigênio com idade gestacional corrigida de 36 semanas por ser um eficiente preditor de desfechos pulmonares anormais nos primeiros dois anos de vida¹⁹. Em uma conferência em 2000, uma nova definição foi proposta, englobando também a gravidade da doença, categorizando-a em leve, moderada e grave de acordo com a fração inspirada de oxigênio ou o suporte ventilatório com 36 semanas de IG corrigida¹¹. Walsh *et al.* propuseram um teste para definição fisiológica de DBP: com 36 semanas de IG corrigida, os bebês são diagnosticados com DBP se apresentarem uma saturação de oxigênio menor que 88% quando colocados em ar ambiente²⁰. Uma comparação entre os critérios tradicionais de DBP descritos na literatura foi feita pela Rede Canadense Neonatal para identificar a definição que melhor prevê o comprometimento respiratório e do neurodesenvolvimento aos 18-21 meses de idade, e encontraram que a necessidade de oxigênio e/ou suporte ventilatório com 40 semanas de IG corrigida foi fortemente associada com morbidade respiratória²¹, porém muitos bebês tem alta hospitalar antes de completarem 40 semanas de IG, dificultando o uso deste critério para definição da DBP. Em 2018, um grupo de especialistas propôs mudanças nos critérios clássicos de diagnóstico da DBP, como o acréscimo do uso de cateter de alto fluxo e a classificação da doença em graus, em vez de leve, moderada e grave. Além disso, foi incluída a DBP IIIa, definida como óbito precoce (entre 14 dias de vida e 36 semanas de IG) devido a doença pulmonar parenquimatosa e insuficiência respiratória que não pode ser atribuída a outras morbidades neonatais¹⁷. Essa

classificação foi uma tentativa de incluir aqueles recém-nascidos que estavam desenvolvendo DBP, mas não sobreviveram até 36 semanas, não sendo, portanto, inclusos na classificação da gravidade da doença, já que em estudos em neonatologia é utilizado o desfecho composto de “morte antes de 36 semanas de IG ou DBP, pois o óbito é considerado um desfecho concorrente à DBP¹⁰. A definição de DBP tem diferentes significados para diferentes partes interessadas. Enquanto para um epidemiologista, uma definição deve refletir acuradamente o processo da doença e de fácil utilização nas UTIs, para clínico e pesquisadores envolvidos no desenvolvimento de estratégias preventivas ou no tratamento, uma definição correlacionável com desfechos a longo prazo é importante. Por outro lado, para os pais de um bebê admitido na UTI neonatal, a sobrevida e os efeitos na saúde respiratória a longo prazo são primordiais²². Apesar das limitações, a definição mais utilizada em estudos é a de Jobe e Bancalari, que utiliza a necessidade de oxigênio ou tipo de suporte ventilatório com 36 semanas para a classificação da gravidade da doença¹¹.

A associação entre as definições de DBP utilizadas com desfechos a longo prazo tem sido inconsistente¹⁷. Os elementos utilizados para as definições atuais são simplesmente sobre o uso de oxigênio e suporte ventilatório em uma determinada IG, levando em conta apenas seu tratamento, e não aspectos específicos da doença como sua fisiopatologia e lesão pulmonar. A DBP é uma síndrome única, por ser consequência de interações de eventos ocorridos durante a gestação, uso de oxigênio após o nascimento, lesão pulmonar causada pela ventilação mecânica e outros fatores agressores a um pulmão imaturo, e que, portanto, precisa desenvolver-se e reparar-se simultaneamente¹⁰.

Sua biopatologia também sofreu modificações desde sua primeira descrição. Originalmente, as características patológicas da DBP de inflamação grave, fibrose acentuada e displasia e muscularização das vias aéreas eram resultantes de uma lesão pulmonar grave sobreposta a pulmões imaturos¹⁸. Já a “nova” forma de DBP, caracterizada pela simplificação alveolar, parece resultar de uma menor magnitude de superimposição de lesões em pulmões altamente imaturos²³. Os principais estímulos prejudiciais ao desenvolvimento pulmonar são a hiperóxia, o estiramento cíclico causado pela ventilação mecânica, infecção, inflamação, restrição nutricional e de crescimento²³.

A DBP tem uma apresentação clínica característica e bem definida, com tiragens intercostais, batimento de asa de nariz, uso de musculatura acessória, assincronia toracoabdominal e necessidade constante de utilização de oxigênio de baixo ou alto fluxo nos casos mais graves²⁴. O tratamento fisioterapêutico da displasia broncopulmonar baseia-se na terapia de remoção de secreções, estimulação precoce, alongamentos da musculatura acessória da respiração e reequilíbrio de forças torácicas e abdominais, melhorando assim o padrão respiratório e reduzindo gastos energéticos e fadiga muscular²⁵.

2.3. Ventilação Mecânica no Recém-Nascido Prematuro

A neonatologia moderna teve seu início nos anos 70 com a introdução da ventilação assistida, que evoluiu de uma ventilação limitada a pressão, não-sincronizada e sem mensuração de volume corrente a um suporte ventilatório sincronizado com volume alvo, o que possibilitou a redução da mortalidade e do risco de DBP^{1,26}. Outras modalidades de ventilação foram desenvolvidas, como

a ventilação assistida ajustada neuralmente (NAVA) – que melhora a oxigenação a curto prazo em recém-nascidos prematuros-, a ventilação oscilatória de alta frequência e ventilação por alta frequência, que são consideradas terapias de resgate reservadas para recém-nascidos com doenças respiratórias graves¹.

Apesar de necessária e amplamente utilizada principalmente em recém-nascidos prematuros extremos, a ventilação mecânica invasiva tem efeitos adversos bem estabelecidos, que são diretamente proporcionais ao tempo a que esses RNPT permanecem em VM. O risco de morte é 8 vezes maior em RNPT de extremo baixo peso submetidos a VM por mais de 6 semanas comparado aos que foram expostos apenas a 7 dias ou menos de ventilação invasiva, e este risco aumenta para 13 vezes quando isoladas apenas as mortes por causas cardiorrespiratórias⁵. Morbidades como pneumotórax, pneumonia associada à ventilação, retinopatia da prematuridade com necessidade de intervenção cirúrgica e até danos ao neurodesenvolvimento também estão associadas à VM em RNPT⁶⁻⁸.

A duração cumulativa de VM está associada com o aumento do risco para DBP⁵, portanto, diretamente relacionadas. A ventilação assistida no pulmão prematuro pode lesioná-lo pela exposição a altas pressões, volumes e oxigênio. Tanto as lesões mediadas pela VM quanto pelo oxigênio podem desencadear um processo inflamatório potencializando uma lesão pré-existente (como por exemplo, a corioamnionite) ou ser ampliada pela exposição contínua a esses fatores²⁷. Essas lesões são responsáveis por desencadear a DBP. Apesar do desenvolvimento de novas tecnologias para melhorar a ventilação mecânica, os índices de DBP ainda são preocupantes.

Em 1959 foi introduzido o conceito que a síndrome do desconforto respiratório (SDR) (originalmente descrita como doença da membrana hialina) ocorria como consequência da deficiência de surfactante, com consequente redução da complacência pulmonar e redução significativa da capacidade residual funcional²⁸. Após dez anos, Van Marter *et al.* verificaram a redução de doença pulmonar crônica (uso de oxigênio com 36 semanas de IG) com o uso do bubble CPAP - bCPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas por bolhas) em um hospital em Columbia, EUA²⁹. Desde então, o CPAP tem se mostrado um excelente aliado no manejo da SDR, evitando as complicações decorrentes do uso da VM, devido as múltiplas vantagens fisiológicas: facilita o esforço respiratório através da manutenção da patência das vias aéreas e da insuflação alveolar, aumento da capacidade residual funcional pulmonar e otimização da relação ventilação/perfusão. Quando comparado à VM com tubo endotraqueal, minimiza o volutrauma e subsequente biotrauma e proporciona uma tensão favorável que estimula o crescimento pulmonar quando administrado a longo prazo³⁰.

ARTIGO

Artigo formatado de acordo com as normas para submissão no

BMC Pediatrics

Qualis A2; Impact factor: 1.983

ARTIGO ORIGINAL

Título: Influência do tempo em ventilação mecânica na gravidade da displasia broncopulmonar em prematuros extremos: estudo piloto.

Autores:

Victoria Escobar^{1,2}, Ft; Darllyana Soares^{1,2}, Ft; Jane Kreling¹, Ma; Ligia Ferrari^{1,4}, PhD; Josiane M. Felcar^{3,5}, PhD; Carlos A. M. Camillo^{2,3,5}, PhD; Vanessa S. Probst^{2,3}, PhD.

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

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

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

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

5 Universidade Pitágoras Unopar, Londrina, PR, Brasil.

Autor correspondente:

Vanessa Probst

Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária, 86038-350, Londrina – Paraná, Brazil.
Telefone: +55 43 3371-2490

E-mail: vanessaprost@gmail.com

RESUMO

Objetivos: definir o tempo em ventilação mecânica (VM) com maior chance de desenvolver displasia broncopulmonar (DBP) moderada/grave em RNPT extremos e comparar as variáveis clínicas antes e durante a internação entre pacientes com DBP leve e moderada/grave. **Métodos:** 53 RNPT divididos nos grupos DBP leve e moderada/grave tiveram seus dados analisados. O tempo sob VM com maior chance de desenvolver DBP moderada/grave foi estimado pela curva ROC. As variáveis perinatais e durante a internação foram comparados e correlacionados com o tempo em VM. Uma regressão logística foi realizada para verificar a influência de variáveis previamente conhecidas por sua relação com a doença no desenvolvimento da DBP moderada/grave, como hipertensão pulmonar (HP), IG, peso ao nascimento e sexo, além do tempo em VM encontrado pela curva ROC. O resultado obtido pela curva ROC foi validado em uma amostra independente (n=16) pelo teste Qui-quadrado. **Resultados:** O tempo em VM encontrado para maior chance de desenvolver DBP moderada/grave foi 36 dias. O grupo DBP moderada/grave teve maior número de indivíduos do sexo masculino (14 vs 5, p=0,047), maior tempo em VM, mais indivíduos com hipertensão pulmonar (12 vs 3, p=0,016), maior gravidade de retinopatia da prematuridade (1 vs 0,5, p=0,005), maior tempo de internação (109 vs 81,5 dias, p<0,001), maior IG (41 vs 38 semanas, p<0,001) e peso na alta (2620 vs 2031 gramas, p<0,001), enquanto o grupo DBP leve teve maior proporção de indivíduos que utilizaram CPAP antes da VM (12 vs 7, p=0,043). Das variáveis incluídas na regressão logística, apenas a HP e tempo em VM maior que 36 dias foram significantes no modelo, explicando 72% da variância na DBP moderada/grave. Na amostra de validação, a prevalência de RNPT que utilizou VM por mais de 36 dias no grupo DBP moderada/grave foi de 100% (n=6), e 0% no grupo DBP leve (p=0,0001). **Conclusão:** o tempo em VM associado ao desenvolvimento de DBP moderada/grave é 36 dias, e piores desfechos estão associados à gravidade da doença. A HP e uso de VM por mais de 36 dias estão relacionados ao desenvolvimento da DBP moderada/grave.

Palavras-chave: Prematuridade; Displasia broncopulmonar; Ventilação Mecânica.

INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma doença de patogenia multifatorial que ocorre devido a interações entre exposições durante a gestação, lesões decorrentes do uso de oxigênio e ventilação mecânica invasiva (VM) pós-natal, além de outras injúrias como infecções e nutrição inadequada após o nascimento¹. O diagnóstico e classificação permanecem incertos, pois ainda não há consenso sobre a idade gestacional (IG) ideal para a avaliação do recém-nascido prematuro (RNPT) dependente de oxigênio. O encontro de especialistas promovido no ano de 2000 pelo *National Heart, Lung and Blood Institute*, sugere que para RNPT com IG inferior a 32 semanas a DBP seja definida como a exposição ao oxigênio por 28 dias ou mais, e então categorizada como leve (se em ar ambiente com 36 semanas de IG ou na alta - o que ocorrer primeiro), moderada (oxigênio suplementar com 36 semanas de IG ou na alta - o que ocorrer primeiro), ou grave (oxigênio suplementar $\geq 30\%$ e/ou pressão positiva com 36 semanas de IG)². A DBP é uma morbidade associada à prematuridade extrema, e tem sido discutido atualmente que as formas mais leves de DBP parecem não gerar consequências tão severas¹.

RNPT extremos, aqueles nascidos com menos de 28 semanas de IG³, são comumente submetidos à VM⁴, que apesar de ser uma abordagem necessária e amplamente utilizada como tratamento, tem efeitos adversos são bem estabelecidos. O risco de morte é 8 vezes maior em RNPT de extremo baixo peso submetidos à VM por mais de 6 semanas comparado aos que foram expostos apenas a 7 dias ou menos de ventilação invasiva, e este risco aumenta para 13 vezes quando isoladas apenas as causas cardiorrespiratórias⁵.

Morbidades como pneumotórax, pneumonia associada à ventilação, retinopatia da prematuridade (ROP) com necessidade de intervenção cirúrgica e até danos ao neurodesenvolvimento também estão associadas à VM em RNPT⁶⁻⁸. Além disso, a duração da VM é um forte preditor para desenvolvimento de DBP: cada semana adicional aumenta em 2,7 vezes as chances para DBP⁹. Apesar da relação entre a ventilação mecânica invasiva e o desenvolvimento da DBP ser bem estabelecida, ainda não se sabe o tempo de VM que interfere na gravidade da doença.

O objetivo deste estudo foi definir a partir de quantos dias de ventilação mecânica há maior chance para desenvolver displasia broncopulmonar moderada e grave e comparar as variáveis clínicas antes e durante a internação entre os pacientes com displasia leve e moderada/grave.

MÉTODOS

Delineamento e amostra

Neste estudo de coorte prospectiva realizado no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina – Paraná, foram elegíveis todos os RNPT com idade gestacional ≤ 28 semanas nascidos entre janeiro de 2015 a dezembro de 2017, admitidos na unidade neonatal que sobreviveram por mais de 28 dias e foram diagnosticados com DBP. Foram excluídos os RNPT que não utilizaram ventilação mecânica invasiva durante a internação e os que foram a óbito antes de 36 semanas de idade gestacional corrigida. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAAE 12986519.0.0000.5231).

Procedimentos

Os pacientes incluídos no estudo foram separados em dois grupos: (I) DBP leve, os RNPT com diagnóstico de DBP que respiravam em ar ambiente na 36ª semana de IG; e (II) DBP moderada/grave, os RNPT com diagnóstico de DBP que precisaram de oxigênio ou algum tipo de suporte ventilatório com 36 semanas de IG. A definição de DBP e sua gravidade adotadas foram descritas por Jobe e Bancalari².

O objetivo primário foi estimar o tempo sob ventilação mecânica que predispõe a maior chance de desenvolver DBP moderada/grave por meio da curva ROC gerada com a duração da ventilação mecânica em dias dos dois grupos. O objetivo secundário do estudo foi verificar as possíveis diferenças entre as variáveis perinatais, divididas didaticamente em quatro grupos:

- a) *Características maternas e gestacionais*: uso de tabaco durante a gestação, uso de corticoide antenatal e diagnóstico clínico de corioamnionite;
- b) *Variáveis perinatais*: idade gestacional - semanas e dias de gestação determinadas por ultrassom no primeiro trimestre ou data da última menstruação -, peso ao nascimento, sexo, Apgar no 5º minuto de vida e tipo de estabilização necessária na sala de parto - intubação ou ventilação não invasiva por meio de pressão positiva contínua nas vias aéreas – CPAP;
- c) *Desfechos ao longo da internação*: tempo em ventilação mecânica invasiva, uso de CPAP antes da necessidade de intubação, uso de surfactante, uso de drogas vasoativas (DVAs) até o terceiro dia de vida, grau de retinopatia da prematuridade¹⁰ e necessidade de correção cirúrgica – diagnosticado por um oftalmologista pelo exame de fundo de olho-, persistência do canal arterial (PCA)

- diagnosticado por um cardiologista pediátrico por ecocardiograma - e tipo de tratamento - medicamentoso ou cirúrgico, também indicado pelo cardiologista, hipertensão pulmonar (HP) - diagnosticado também por um cardiologista pediátrico por meio de ecocardiograma -, diagnóstico clínico de enterocolite necrosante (ECN)¹¹, pneumonia adquirida, pneumotórax e sepse¹²);

d) *Variáveis no momento da alta*: duração da internação, peso e IG corrigida na alta.

Análise estatística

Para análise estatística foram utilizados os softwares SPSS Statistics 22 (IBM Corp, Armonk, NY) e Graph Pad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc; San Diego, California, USA). A análise da distribuição dos dados foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk e os dados foram descritos em percentuais e média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico, conforme o teste de normalidade. Para a estimativa do tempo sob ventilação mecânica para predispor a maior chance de desenvolver DBP moderada/grave, foi gerada uma curva ROC com o tempo em ventilação mecânica em dias dos dois grupos, e a melhor combinação de sensibilidade e especificidade foi utilizada (índice de Youden¹³). A área sob a curva ROC (AUC) é uma medida de acurácia dos pontos de corte. Os valores de AUC ROC $\geq 0,90$ são considerados excelentes, 0,80-0,89 bons, 0,70-0,79 razoáveis e $< 0,70$ são considerados fracos¹⁴. A comparação das variáveis entre os grupos foi realizada pelo teste t de Student ou Mann-Whitney para os dados contínuos e as medidas de proporção foram analisadas com o teste Qui-quadrado, e na comparação entre os grupos quanto ao grau de ROP

foi realizado um pós-teste envolvendo comparações pareadas utilizando múltiplos teste z de duas proporções com uma correção de Bonferroni, e a significância estatística foi aceita em $p < 0,006$. 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 e diagnóstico de HP), além do tempo em VM encontrado pela curva ROC, no desenvolvimento de DBP moderada/grave. As variáveis que na análise de residuais apresentaram desvio padrão maior que 2,5 foram excluídas. A fim de validar o ponto de corte encontrado pela curva ROC, foi realizado o teste Qui-quadrado em uma amostra diferente ($n=16$) da previamente analisada, aplicando os mesmos critérios de elegibilidade, inclusão e exclusão da análise primária com os pacientes nascidos em 2018 e 2019, utilizando o tempo em VM acima e abaixo do ponto de corte em cada grupo. A significância estatística adotada foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 112 RNPT com $IG \leq 28$ semanas admitidos na unidade, 41 foram à óbito antes de completarem 28 dias de vida e 2 não foram diagnosticados com DBP. Dentre os incluídos no estudo, 16 foram excluídos: 5 não foram submetidos à VM durante a internação e 11 foram a óbito antes de completarem 36 semanas de IG, impossibilitando a classificação da DBP (Figura 1). Os dados como IG, peso, sexo, Apgar, tempo de VM e duração da internação dos pacientes incluídos no estudo estão descritos na tabela 1.

O ponto de corte do tempo sob VM identificado como melhor preditor para o desenvolvimento da DBP moderada/grave identificado na curva ROC foi de 36 dias (75% sensibilidade [IC 95% 55 a 89] e 76% especificidade [IC 95% 55 a 91]). A área sob a curva foi de 0,83 (Figura 2).

A comparação entre os grupos de RNPT com DBP leve e os com DBP moderada/grave pode ser encontrada na tabela 2. Não houve diferença entre os grupos quanto às características maternas e gestacionais. Ambos os grupos foram similares quanto ao peso, IG, Apgar e suporte necessário na sala de parto, porém o grupo DBP moderada/grave apresentou maior proporção de indivíduos do sexo masculino.

Quanto às variáveis durante a internação, os RNPT do grupo DBP moderada/grave apresentaram maior tempo em VM, tiveram menor índice de utilização de CPAP antes da intubação, maior índice de hipertensão pulmonar e maior gravidade de ROP. No momento da alta, os indivíduos do grupo DBP moderada/grave haviam permanecido internados por maior tempo e tinham maior peso e IG que os RNPT do grupo DBP leve.

A regressão logística foi estatisticamente significativa ($p < 0,0005$). O modelo explicou 72% da variância na DBP moderada/grave e classificou corretamente 86% dos casos. Após a análise de residuais, 3 indivíduos foram excluídos da análise. Das cinco variáveis preditoras, apenas duas foram estatisticamente relevantes: HP e tempo em VM maior que 36 dias (Tabela 3). RNPT que permaneceram sob VM por mais de 36 dias tiveram 49 vezes mais chances de desenvolver DBP moderada/grave do que os que utilizaram VM por

menos de 36 dias. O diagnóstico de HP foi associado com um aumento de 37 vezes das chances de desenvolver DBP moderada e grave.

Na amostra de validação, dos 16 RNPT incluídos na análise, 10 apresentaram DBP leve e 6 DBP moderada/grave. A prevalência de RNPT que utilizou VM por mais de 36 dias no grupo DBP moderada/grave foi de 100% (n=6), e 0% no grupo DBP leve ($p=0,0001$).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que a partir de 36 dias sob ventilação mecânica há maior chance do desenvolvimento de DBP moderada/grave. Devido à fisiopatologia da doença, a DBP permanece a morbidade mais frequente em RNPT extremos¹⁵, sendo o diagnóstico de DBP moderada/grave associado a pior prognóstico. Um estudo prévio comparando indivíduos com diferentes classificações de gravidade da doença mostrou que o grupo com DBP moderada/grave apresenta maior proporção de indivíduos com hemorragia intraventricular graus 3 e 4, leucomalácia periventricular, ECN, sepse tardia, uso de oxigênio domiciliar e óbito após alta hospitalar, além do aumento de incidência de comprometimento neurológico, pior desenvolvimento mental e psicomotor, cegueira e comprometimento auditivo¹⁶. No presente estudo, os pacientes com DBP moderada/grave apresentaram maior gravidade de ROP, maior prevalência de HP e maior tempo de internação hospitalar, corroborando com os achados na literatura de que esses RNPT apresentam piores desfechos.

Estudos têm mostrado alta incidência de DBP moderada/grave em RNPT extremos (IG até 27-29s). Stoll *et al.* mostraram uma incidência de 41% na sua

população¹⁷. Outro estudo com recém-nascidos de extremo baixo peso (401-1000 gramas) mostrou que 52% da população tinha diagnóstico de DBP moderada/grave¹⁶. No presente estudo, mais da metade dos RNPT incluídos (53%) tiveram DBP moderada/grave (Figura 1), também corroborando os percentuais descritos na literatura.

Recentes estudos têm ressaltado os malefícios da exposição de RNPT extremos à VM por longos períodos. Yossef *et al.* observaram que um grupo de RNPT extremos submetidos a mais de 56 dias de VM prolongada apresentavam maior incidência de DBP moderada/grave¹⁸. Choi *et al.* encontraram um aumento de quase três vezes no risco de mortalidade de RNPT de extremo baixo peso submetidos a VM por 15 a 28 dias, e associaram também a duração cumulativa da VM à ROP com necessidade de correção cirúrgica, comprometimento neurológico, DBP e HP, além da duração da internação⁵. Devido à maior causa do desenvolvimento da ROP ser a exposição do RNPT à terapia suplementar de oxigênio em altas concentrações, sua relação com a VM prolongada já é esperada¹⁹. Apesar do número de dias sob VM utilizado em nosso estudo ser diferente dos trabalhos citados, os achados em sua maioria são semelhantes, reforçando a importância de se evitar VM invasiva e limitar a duração da exposição RNPT extremos.

O grupo DBP leve ter maior número de indivíduos que utilizaram CPAP antes da VM é um resultado esperado. Em centros nos quais há prática de CPAP já durante a estabilização na sala de parto, a incidência de DBP grave é 3,3%²⁰, e a intubação apenas para administração de surfactante (sem uso de VM) tem mostrado redução significativa do uso de VM em RNPT de extremo baixo peso²¹.

Além disso, comparado com a intubação logo após o nascimento, o uso do CPAP reduz a incidência de DBP e óbito com 36 semanas de IG²².

Em seu estudo para desenvolver um instrumento para predição de risco de DBP e óbito através de informações clínicas, Laughon *et al.* recrutaram 3629 RNPT e seis variáveis foram relevantes para o modelo: IG, peso ao nascimento, etnia, sexo, suporte respiratório e fração inspirada de oxigênio em dias específicos da internação⁹. Fatores como IG e peso também foram relacionados a um maior tempo em VM¹⁸. Em nossa análise para influência do desenvolvimento de DBP moderada/grave, além do tempo em VM maior que 36 dias, a presença de HP foi significativa no modelo de regressão. Ela está associada à exposição prolongada a VM⁵, e a associação entre HP e DBP está relacionada tanto à sua patogênese similarmente ligada às complicações da prematuridade quanto ao desenvolvimento secundário da HP na DBP²³. Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de PCA, ECN, uso de DVA, corioamnionite e hábito tabágico materno, diferente de outros estudos relacionados tanto ao tempo prolongado em VM quanto em maior gravidade de DBP^{5,18}, e isso pode estar relacionado ao tamanho da amostra. Além disso, um número razoável de pacientes com DBP não sobreviveu até completar 36 semanas de IG, o que pôde ter contribuído para essa diferença nos resultados.

As controvérsias quanto à definição e classificação da DBP na literatura podem ter limitado nossos resultados. Onze RNPT foram à óbito antes de completarem 36 semanas de IG e 41 antes dos 28 dias de vida, e de acordo com o recente *workshop* sobre DBP, poderiam estar classificados como DBP tipo IIIa (óbito precoce devido a doença pulmonar parenquimatosa e insuficiência

respiratória)²⁴, o que poderia ter influenciado os achados do presente estudo. Nosso estudo envolveu RNPT de uma única instituição e teve uma amostra pequena comparada a outros similares. Adicionalmente, desfechos a longo prazo como neurodesenvolvimento não foram analisados. No entanto, foram analisadas quase todas as variáveis que podem influenciar no desenvolvimento e gravidade da DBP, exceto fatores genéticos. Apesar das fragilidades, a maioria dos achados do presente estudo, que se trata de um estudo piloto, corrobora com a literatura.

Apesar das limitações apontadas, merece destaque o fato deste estudo ser o primeiro a investigar um ponto de corte para identificar a chance de desenvolvimento de formas mais graves de DBP a partir do tempo em VM, além de validar o resultado encontrado em uma amostra independente. Nosso estudo foi capaz de definir 36 dias como um tempo de exposição à VM que está associado ao desenvolvimento de DBP moderada/grave e como consequência, podem apresentar piores desfechos, como maior gravidade de ROP e tempo de internação. Portanto, sugere-se que a VM deva ser evitada, utilizando estratégias como CPAP na sala de parto, e que, caso seja imprescindível, ela deva ser suspensa o quanto antes, preferivelmente antes de 36 dias para reduzir assim os riscos do desenvolvimento da DBP moderada/grave e evitar as consequências associadas à gravidade da doença. Além disso, um estudo multicêntrico deve ser realizado para verificar se os mesmos resultados são observados com uma amostra maior de pacientes.

CONCLUSÃO

Como conclusão, podemos afirmar que o tempo de exposição à VM associado ao desenvolvimento de DBP moderada/grave foi 36 dias, e piores desfechos como maior gravidade de ROP e maior tempo de internação estão associados à gravidade da doença.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe de profissionais da UTI neonatal do Hospital Universitário de Londrina pelo empenho na coleta e alimentação da base de dados, e a disponibilidade para utilização neste estudo.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Jobe AH, Steinhorn R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? The Journal of pediatrics. 2017;188:19-23.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(7):1723-1729.
3. Organization WH. ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision – The global standard for diagnostic health information. 2018.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. Jama. 2015;314(10):1039-1051.

5. 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. *The Journal of pediatrics*. 2018;194:34-39 e33.
6. Miller JD, Carlo WA. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. *Clinics in perinatology*. 2008;35(1):273-281, x-xi.
7. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(6):798-804.
8. Carvalho CG, Silveira RC, Procianoy RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2013;25(4):319-326.
9. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(12):1715-1722.
10. International Committee for the Classification of Retinopathy of P. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Archives of ophthalmology*. 2005;123(7):991-999.
11. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery*. 1978;187(1):1-7.
12. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2014;15(6):523-528.
13. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-35.
14. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in nuclear medicine*. 1978;8(4):283-298.
15. Aschner JL, Bancalari EH, McEvoy CT. Can We Prevent Bronchopulmonary Dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 2017;189:26-30.

16. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: impact of the physiologic definition. *Early human development*. 2012;88(7):509-515.
17. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-456.
18. Yossef L, Shepherd EG, Lynch S, Reber KM, Nelin LD. Factors associated with long-term mechanical ventilation in extremely preterm infants. *Journal of neonatal-perinatal medicine*. 2018;11(1):29-35.
19. Quimson SK. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options. *Neonatal network : NN*. 2015;34(5):284-287.
20. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(3):341-347.
21. Sekar KC, Corff KE. To tube or not to tube babies with respiratory distress syndrome. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2009;29 Suppl 2:S68-72.
22. Foglia EE, Jensen EA, Kirpalani H. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2017;37(11):1171-1179.
23. Wright MFA, Wallis C. Investigation and management of the long-term ventilated premature infant. *Early human development*. 2018;126:10-17.
24. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of pediatrics*. 2018;197:300-308.

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo

Características	Grupo DBP leve (n=25)	Grupo DBP moderada/grave (n=28)	p
IG, semanas	26,34 ± 1,02	25,92 ± 1,37	0,305
Peso ao nascimento, g	830,5 ± 150,26	760,07 ± 166,04	0,119
Sexo, M (%)	5 (20)	14 (50)	0,047*
Apgar 1'	3,5 [1-7]	4,18 ± 2,65	0,9
Tempo de VM, dias	19 [7,25-38]	43 [33,25-52,75]	<0,001*

IG: idade gestacional; g: gramas; M: masculino; Apgar 1': escore de Apgar no primeiro minuto após o nascimento; VM: ventilação mecânica; * p<0,05.

Tabela 2. Comparação entre grupos

	DBP leve	DBP moderada/grave	p
Caraterísticas maternas e gestacionais			
Mãe tabagista, sim (%)	2 (8)	4 (14,3)	0,672
Corioamnionite, sim (%)	3 (12)	5 (18,5)	0,705
Corticoide pré-natal, sim (%)	23 (92)	20 (74,1)	0,143
Variáveis perinatais			
Intubação na sala de parto, sim (%)	12 (48)	20 (71,4)	0,072
CPAP na sala de parto, sim (%)	13 (52)	8 (28,6)	0,99
Desfechos da internação			
Tempo de ventilação mecânica (dias)	19 [7,25-38]	43 [33,25-52,75]	<0,001*
CPAP antes IOT, sim (%)	12 (56)	7 (25)	0,043*
SDR, sim (%)	13 (76)	24 (85,7)	0,488
Surfactante, sim (%)	18 (72)	24 (85,7)	0,313
Hipertensão pulmonar, sim (%)	3 (12)	12 (42,9)	0,016*
Pneumonia adquirida, sim (%)	23 (92)	28 (100)	0,218
Grau de ROP, n (%)			
0	13 (52)	4 (14,3)	0,009
1	6 (16)	11 (39,3)	0,23
2	4 (16,2)	2 (7,1)	0,31
3	2 (8)	11 (39,3)	0,003 ^a
Cirurgia ROP, sim (%)	1 (5,6)	4 (15,4)	0,634
PCA, sim (%)	22 (88)	24 (85,7)	1
Tto medicamentoso PCA, sim (%)	9 (40,9)	11 (45,8)	0,774
Cirurgia PCA, sim (%)	2 (6,5)	1 (4,2)	0,6
ECN, sim (%)	3 (12)	3 (10,7)	1
Cirurgia ECN, sim (%)	1 (33,3)	2 (66,7)	1
Sepse, sim (%)	22 (88)	26 (92,9)	0,658
DVA, sim (%)	5 (20)	2 (7,1)	0,234
Variáveis do momento da alta			
Duração da internação (dias)	81,5 [69,5-90,5]	109 [99-118,25]	<0,001*
IG na alta (semanas)	38 [36,25-38,75]	41 [39-42,75]	<0,001*
Peso na alta (g)	2031 [1868,25-2328,75]	2620 [2045-3030]	<0,001*
O ₂ alta/transferência, sim (%)	0 (0)	4 (14,3)	0,115

IG: idade gestacional; g: gramas; Apgar 1': escore de Apgar no primeiro minuto do nascimento; Apgar 5': escore de Apgar no quinto minuto do nascimento; M: masculino; CPAP: *continuous positive airway pressure*; IOT: intubação orotraqueal; ROP: retinopatia da prematuridade; PCA: persistência do canal arterial; Tto: tratamento; ECN: enterocolite necrosante; DVA: drogas vasoativas; O₂:oxigênio; * p<0,05; ^ap<0,006.

Tabela 3. Resumo da análise de regressão logística para predição da probabilidade de desenvolvimento de DBP moderada/grave baseada em tempo em VM > 36 dias, IG, HP, peso ao nascimento e sexo.

Variável	B	p	RR	95% I. C. para RR	
				Inferior	Superior
Constante	-7,528	0,506	0,001		
VM > 36 dias	3,894	0,001	49,101	4,916	490,415
IG (em dias)	0,048	0,469	1,050	0,921	1,196
HP	3,632	0,011	37,770	2,270	628,541
Peso ao nascimento	-0,005	0,125	0,995	0,988	1,001
Sexo	2,014	0,143	7,497	0,506	110,976

VM = ventilação mecânica; IG= idade gestacional; HP= hipertensão pulmonar; B=coeficientes de regressão não padronizados; RR: risco relativo; I.C.: intervalo de confiança

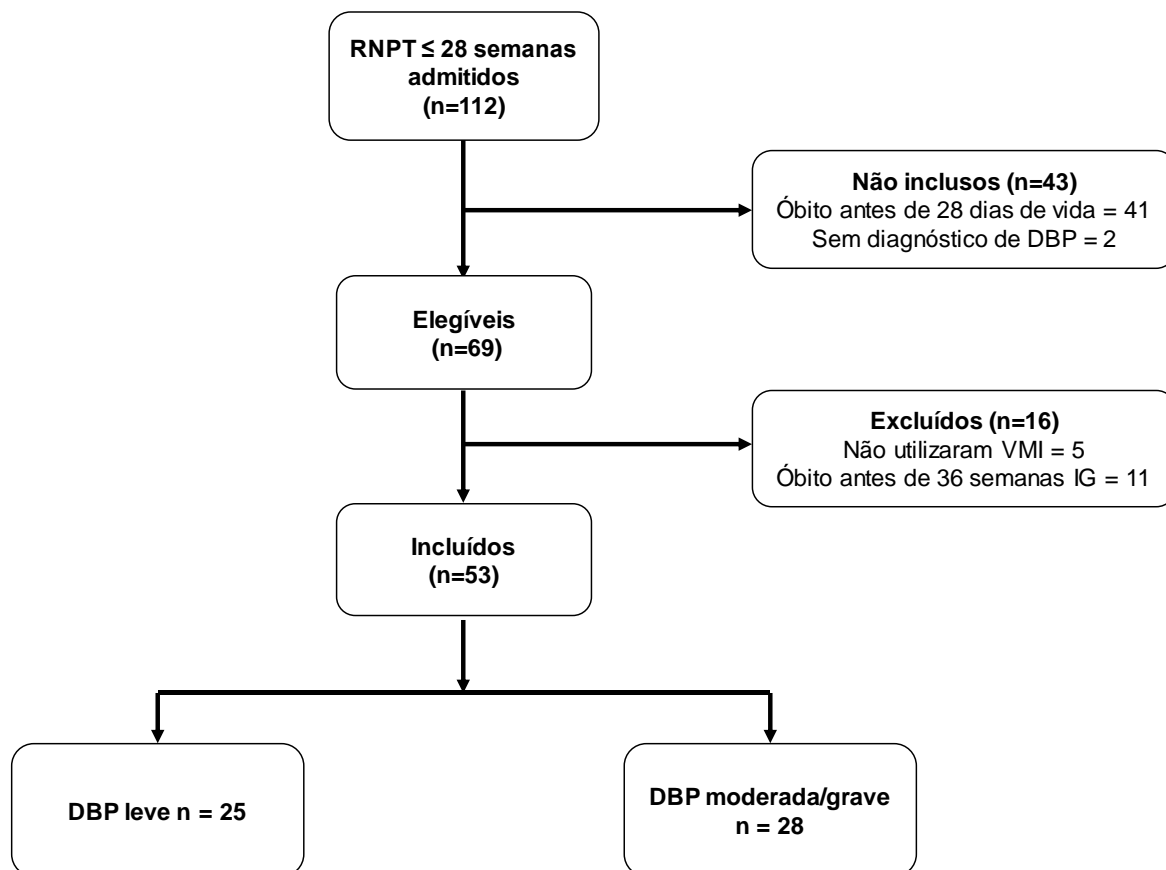


Figura 1. Fluxograma do estudo.

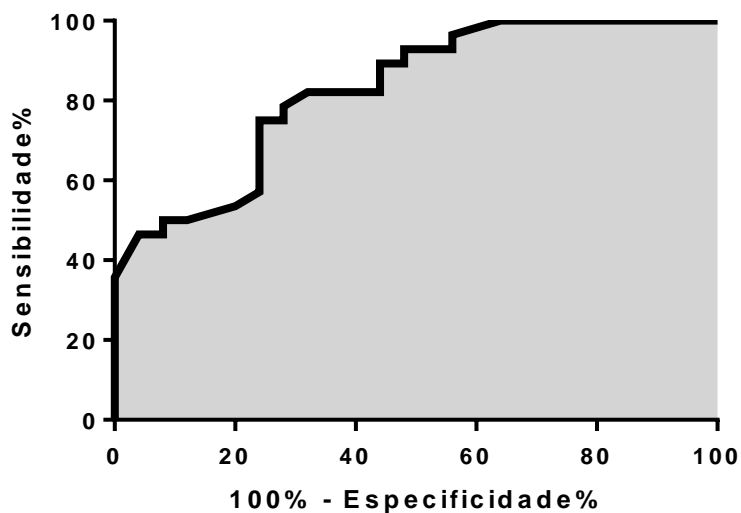


Figura 2. Ponto de corte do tempo em ventilação mecânica. Curva ROC mostrando a porcentagem da sensibilidade e a especificidade do tempo em VM para maior chance de desenvolver DBP moderada/grave. Área sob a curva 0,83.

CONCLUSÃO GERAL

Com a evolução da medicina, a viabilidade de RNPT extremos têm aumentado, assim como as complicações decorrentes do nascimento prematuro. Apesar dos constantes avanços nos cuidados intensivos neonatais, a displasia broncopulmonar (DBP) ainda é uma das doenças mais comuns em RNPT, afetando mais da metade de prematuros extremos, e o uso da VM tem forte impacto no desenvolvimento da DBP. No presente estudo, fomos capazes de definir que 36 dias de VM predispõem o desenvolvimento de DBP moderada/grave. O grupo de pacientes com DBP moderada/grave apresentou maior proporção de indivíduos do sexo masculino e piores desfechos durante a internação, como diagnóstico de HP, maiores graus de ROP e maior tempo de internação. O diagnóstico de HP e duração da VM maior que 36 dias estão associados à maior probabilidade de desenvolvimento de DBP moderada/grave.

Portanto, sugere-se que a VM deva ser evitada, utilizando estratégias como CPAP na sala de parto, e que, caso seja imprescindível, seja suspensa o quanto antes, preferivelmente antes de 36 dias para reduzir, assim, os riscos do desenvolvimento da DBP moderada/grave e evitar as consequências associadas à gravidade da doença. Além disso, um estudo multicêntrico deve ser realizado para verificar se os mesmos resultados são observados com uma amostra maior de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Owen LS, Manley BJ, Davis PG, Doyle LW. The evolution of modern respiratory care for preterm infants. *Lancet*. 2017;389(10079):1649-1659.
2. March of Dimes P, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. 2012; Geneva.
3. Leal MD, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reproductive Health*. 2016;13(Suppl 3):127.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *Jama*. 2015;314(10):1039-1051.
5. 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. *The Journal of pediatrics*. 2018;194:34-39 e33.
6. Miller JD, Carlo WA. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. *Clinics in perinatology*. 2008;35(1):273-281, x-xi.
7. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *The Journal of Pediatrics*. 2005;146(6):798-804.
8. Carvalho CG, Silveira RC, Procianoy RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2013;25(4):319-326.
9. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(12):1715-1722.
10. Jobe AH, Steinhorn R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 2017;188:19-23.
11. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-1729.
12. Organization WH. ICD-11 International Classification of Diseases 11th Revision – The global standard for diagnostic health information. 2018.

13. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2016;21(2):68-73.
14. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Seminars in perinatology*. 2017;41(7):387-391.
15. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
16. Mathewson KJ, Chow CH, Dobson KG, Pope EI, Schmidt LA, Van Lieshout RJ. Mental health of extremely low birth weight survivors: A systematic review and meta-analysis. *Psychological bulletin*. 2017;143(4):347-383.
17. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of pediatrics*. 2018;197:300-308.
18. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England journal of medicine*. 1967;276(7):357-368.
19. 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):527-532.
20. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2003;23(6):451-456.
21. Isayama T, Lee SK, Yang J, et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA pediatrics*. 2017;171(3):271-279.
22. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: Can We Agree on a Definition? *American journal of perinatology*. 2018;35(6):537-540.
23. Alvira CM, Morty RE. Can We Understand the Pathobiology of Bronchopulmonary Dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 2017;190:27-37.
24. Piscoya MDBVA, A. L. M.; Silva, G. A. A.; Silva, R. M. . Displasia Broncopulmonar - Definição, fisiopatologia e tratamento: revisão de literatura. *Revista Inova Saúde*. 2017;6(1).

25. Scalco JC, Honório, G. J. da S., Rousseno, K. R., Schivinski, C. I. S. & Rosa, G. J. da. Rebalancing thoracoabdominal movements in preterms infants: effects on cardiorespiratory parameters, in behavior, in pain and in the respiratory effort. *Acta Fisiátrica*. 2014;20.
26. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;10:CD003666.
27. Jobe AH. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *American journal of perinatology*. 2016;33(11):1076-1078.
28. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *A.M.A. journal of diseases of children*. 1959;97(5, Part 1):517-523.
29. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics*. 2000;105(6):1194-1201.
30. Aly H, Mohamed MA, Wung JT. Surfactant and continuous positive airway pressure for the prevention of chronic lung disease: History, reality, and new challenges. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2017;22(5):348-353.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

Eu, Vanessa Suziane Probst, brasileira, divorciada, fisioterapeuta, inscrita no CPF sob o nº 025.652.359-25, abaixo firmado, 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: PROJETO PILOTO", 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:

1. A 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. A não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso;
3. A não apropriar-me de material confidencial e/ou sigiloso da tecnologia que venha a ser disponível;
4. A 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 através da apresentação da tecnologia, a respeito de, ou, associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

Informação Confidencial inclui, mas não se limita, à informação relativa às 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 revelados da tecnologia supra mencionada.

Avaliação significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionada ou associada com a apresentação da dos itens "dados", acima mencionados.

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

Londrina, 20 de fevereiro de 2019.

Ass. _____

Vanessa Suziane Probst

Nome do Pesquisador(a) Responsável

ANEXOS

ANEXO A

NORMAS PARA SUBMISSÃO NO PERIÓDICO BMC PEDIATRICS

Research article

Criteria

Research articles should report on original primary research but may 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 will not be considered. Studies reporting descriptive results from a single institution 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.

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 information on recommended repositories. 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.

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

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 in 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.

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 also requires that authors cite 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).

For more information please email our Research Data Team.

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. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript 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.

Online First 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

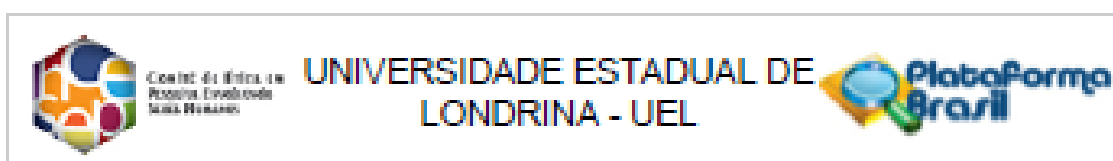
Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). GigaScience Database. 2011.
<http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

Figures, tables and additional files

See General formatting guidelines for information on how to format figures, tables and additional files.

ANEXO B

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



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: PROJETO

Pesquisador: Vanessa Suziane Probst

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12986519.0.0000.5231

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.362.155

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO: A introdução da ventilação mecânica (VM), além de avanços do cuidado no contexto neonatal, possibilitou maior viabilidade e sobrevivência de recém-nascidos prematuros (RNPT) cada vez mais extremos (idade gestacional menor que 28 semanas). Porém, seu uso acarreta efeitos adversos, como maior chance de desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP), uma doença comum em RNPT que pode ser classificada em leve, moderada e grave, dependendo do suporte respiratório necessário com 36 semanas de idade gestacional (IG). Não se sabe, no entanto, quanto tempo em VM influencia na gravidade da doença. **OBJETIVOS:** definir a partir de quantos dias de VM há chances para se desenvolver DBP moderada/grave e determinar as diferenças nos desfechos clínicos durante a internação entre pacientes com DBP leve e moderada/grave. **MÉTODOS PREVISTOS:** estudo de coorte com coleta retrospectiva realizado na UTI neonatal do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina. Serão utilizados dados de RNPT com IG igual ou inferior a 28 semanas, nascidos entre janeiro de 2015 a dezembro de 2017 admitidos na unidade neonatal que sobreviverem por mais de 28 dias e forem diagnosticados com DBP. Como desfecho primário, será definido o tempo mínimo em ventilação mecânica para desenvolver displasia moderada/grave. Os principais desfechos clínicos perinatais e durante a internação dos pacientes serão comparados entre os grupos, como características maternas e gestacionais, variáveis perinatais, desfechos da internação e variáveis do momento da alta. **RESULTADOS ESPERADOS:** Espera-se encontrar o número de dias sob VM que predispõe ao

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.067-970

UF: PR Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5465

E-mail: cep200@uel.br



Centro de Excelência em
Pesquisa Clínica e em
Ciências da Saúde

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL



Continuação do Protocolo: 3.362.155

desenvolvimento de DBP moderada/grave. Espera-se também que haja diferença no tempo em VM entre os grupos e que os desfechos dos pacientes com DBP leve sejam mais favoráveis.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo primário deste estudo é definir a partir de quantos dias de ventilação mecânica há chances para se desenvolver displasia broncopulmonar moderada e grave.

Objetivo Secundário:

O objetivo secundário deste estudo é determinar as diferenças nos desfechos clínicos durante a internação entre os pacientes com displasia leve e moderada/grave.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por haver manipulação de dados, há riscos quanto a confidencialidade. Porém os pesquisadores comprometem-se a tratar as informações analisadas com o devido sigilo.

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:

A pesquisa apresenta mérito acadêmico, científico e social devidamente justificados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Autorização do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, assinado pela Diretora Superintendente;
- Folha de rosto assinada pela Vice-Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação Mestrado e Doutorado Associado - UEL/UNOPAR - CCS/UEL;
- Projeto de Pesquisa devidamente detalhado.
- Termo de Sigilo devidamente assinado pela pesquisadora.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Telefone: (43)3371-5485

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep280@uel.br