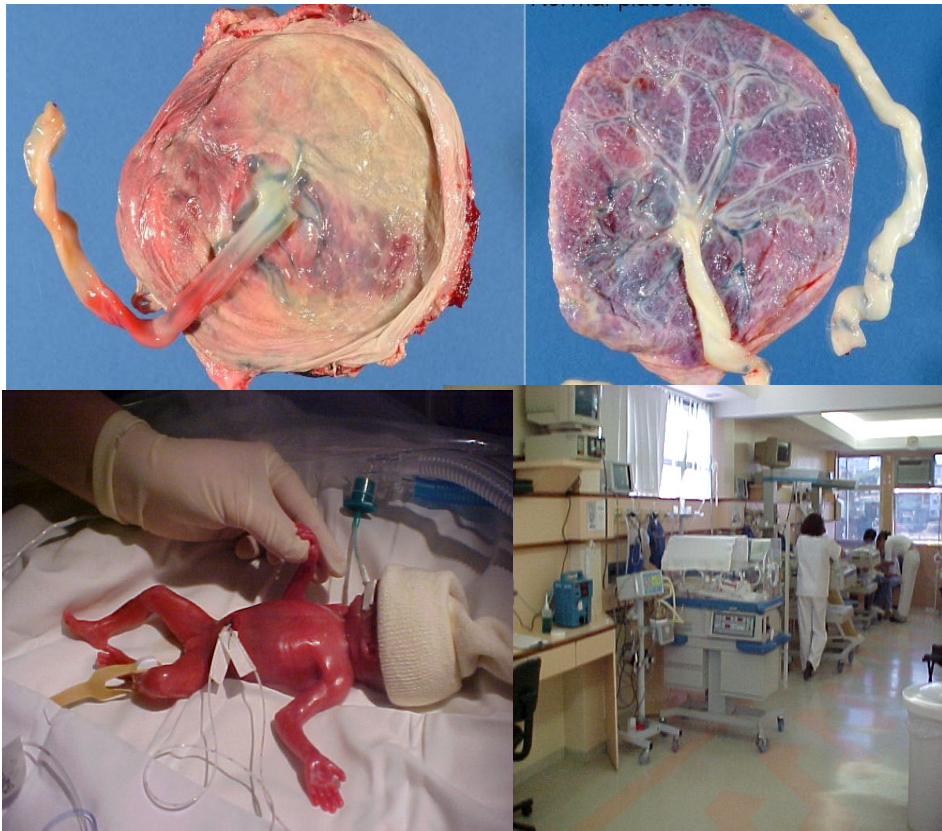


AMARILIS BATISTA TEIXEIRA

**IMPACTO DA CORIOAMNIONITE
NA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO**



**Belo Horizonte- MG
2009**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

IMPACTO DA CORIOAMNIONITE
NA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO

AMARILIS BATISTA TEIXEIRA

Belo Horizonte
2009

AMARILIS BATISTA TEIXEIRA

**IMPACTO DA CORIOAMNIONITE NA
DISPLASIA BRONCOPULMONAR EM
PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Joel Alves Lamounier.

Coorientadoras:

Prof^a. Dr^a. Ana Maria Arruda Lana.

Prof^a. Dr^a. Silvana Maria Eloi Santos.

Belo Horizonte - MG

2009

T266i Teixeira, Amarilis Batista.
Impacto da corioamnionite na displasia broncopulmonar em prematuros de muito baixo peso [manuscrito]. / Amarilis Batista Teixeira. - - Belo Horizonte: 2009.
132f.: il.
Orientador: Joel Alves Lamounier.
Co-orientadores: Ana Maria Arruda Lana e Silvana Maria Eloi Santos.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doenças do Recém-Nascido. 2. Displasia Broncopulmonar/complicações. 3. Corioamnionite. 4. Recém-Nascido de muito Baixo Peso. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Lamounier, Joel Alves. II. Lana, Ana Maria Arruda. III. Santos, Silvana Maria Eloi. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.
NLM: WS 410

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof^ª. Heloísa Maria Murgel Starling

Pró-Reitora da Graduação: Prof^ª. Elisabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Joel Alves Lamounier

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^ª. Maria Aparecida Martins

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:**
Prof. Joel Alves Lamounier

**Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof^ª Ana
Cristina Simões e Silva

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde –
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:**

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^ª. Ivani Novato Silva

Prof^ª. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Prof^ª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof^ª. Regina Lunardi Rocha

Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo (Representante Discente Titular)

Ao Jet,
companheiro e amigo de toda a vida,
pelo apoio incondicional.

À memória de meu pai, João Batista,
e a minha mãe, Maria Auxiliadora,
exemplos de trabalho e incentivo.

Aos meus filhos, Henrique e Felipe,
com imenso carinho e amor.

AGRADECIMENTOS

Muito obrigada...

Ao Prof. Dr. Lincoln Marcelo Silveira Freire, meu primeiro orientador desta tese de Doutorado e exemplo a seguir em toda a minha vida e que infelizmente não está entre nós para receber o meu abraço.

Ao Prof. Dr. Joel Alves Lamounier, exemplo de dedicação à carreira acadêmica, meu orientador no Mestrado e desta tese de Doutorado, por guiar-me nos intrincados caminhos da ciência e ajudar-me nos momentos mais difíceis.

À Prof^a. Dr^a. Silvana Maria Eloi Santos, coorientadora, pelo acolhimento e conhecimentos compartilhados, regados de muita ternura e incentivo.

À Prof^a. Dr^a. Ana Maria Arruda Lana, exemplo de seriedade e capacidade profissional, pelos seus ensinamentos e por todos os exames realizados nesta pesquisa.

À Prof^a. Dr^a. Andréa Teixeira de Carvalho, pela realização dos exames de citometria de fluxo, e às funcionárias Maria Luiza e Letícia, pela colaboração e acolhimento.

Aos médicos e funcionários da Anatomia Patológica, em especial Dr. Daniel Ribeiro Moreira e funcionárias Karine Faria e Danielle Lorena Dias.

A todos os médicos e colegas da Maternidade Santa Fé, UNINEO, da Maternidade Otto Cirne e da Maternidade Odete Valadares, pela ajuda na coleta de material.

Aos acadêmicos e médicos Letícia Andrade, Bárbara Araújo Marques, Ana Paula Almada, Lílian Alves, Felipe Bernardes B. Teixeira, Leonardo Barbosa, Bruno Maciente, Francis e Cássio por participarem da coleta de dados.

Aos funcionários do Centro Obstétrico das Maternidades Santa Fé, Maternidade Odete Valadares e Maternidade Otto Cirne.

À Magda Barbosa Roquette Taranto, pela amizade e correção cuidadosa.

Ao Jet, por tudo. Sem sua presença transmitindo-me tranquilidade e carinho, nada seria possível.

A todas as pacientes e seus filhos prematuros, minha forte motivação de estudo e pesquisa, por emprestarem a história de suas vidas, em um momento delicado, para contribuição à Medicina, meu carinhoso reconhecimento e gratidão.

“...Sonhe alto...

.....
Mas se desejarmos fortemente o melhor e
principalmente lutarmos pelo melhor...
O melhor vai se instalar em nossa vida.
Porque sou do tamanho daquilo que vejo,
e não do tamanho da minha altura...”

Carlos Drummond de Andrade.

“A essência do conhecimento é, ao tê-lo,
aplicá-lo.”

Confúcio.

RESUMO

A qualidade do atendimento pré e pós-natal e da estrutura das Unidades de Terapia Intensiva Neonatais tem permitido a sobrevivência de crianças cada vez mais prematuras, aumentando a incidência de morbidades como a displasia broncopulmonar (DBP). Evidências fortes, recentes associam a corioamnionite (CA) e a resposta inflamatória, com desequilíbrio entre fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios na patogênese dessa doença multifatorial, e a compreensão desse processo é importante para o desenvolvimento de estratégias mais adequadas na prevenção do parto pré-termo (PPT) e melhor atendimento ao recém-nascido (RN). O objetivo deste estudo prospectivo foi verificar a incidência da DBP em RNPT MBP e o impacto da CA histológica no seu desenvolvimento. Foram avaliados 216 RNs e suas mães, após consentimento, e analisadas: características do pré-natal, dos RNs, da reanimação, práticas do cuidado neonatal, histologia placentária e citocinas no sangue de cordão. O PPT se associou principalmente ao trabalho de PPT (43,1%), a pré-eclâmpsia (39,4%), ao crescimento intrauterino restrito (30,1%) e a infecção do trato urinário (23,1%). Corticoide e antibiótico (AB) antenatal foram usados em 72 e 42,7% dos casos, respectivamente. Mais da metade dos RNs era < 30 semanas (61,6%) e do sexo feminino (53,7%) e 37,0% eram pequenos para idade gestacional (IG). A intubação traqueal na sala de parto (31,6%) foi preferida à ventilação com bolsa e máscara (23,7%), e a ventilação mecânica (VM) foi utilizada em 78,2%, 12,7 dias em média. A utilização do surfactante foi 64,4%. A mortalidade global foi 19,9% e nos RNs < 1.000 g, 38,6%. Sepses (hemocultura positiva) precoce ocorreu em 3,7% dos RNs e tardia em 31,5%. A incidência da DBP moderada/ grave foi de 26,0%. Na análise univariada, a DBP se associou a: IG ($p < 0,001$), peso ao nascer ($p < 0,001$), CA ($p = 0,005$), sepse precoce ($p = 0,020$) e tardia ($p < 0,001$), permanência em VM e dias de O₂ ($p < 0,001$), surfactante ($p < 0,001$), início da dieta enteral, dias de nutrição parenteral (NP) e dias para alcançar dieta plena (todos com $p < 0,001$). A incidência de CA foi 18,5% nos < 1.500 g e 32,1% nos < 28 semanas. A CA associou-se a: uso de AB antenatal ($p < 0,001$), trabalho PPT ($p < 0,001$), IG, sepse precoce ($p = 0,035$), aumento das citocinas pró-inflamatórias (todos com $p < 0,05$), leucocitose ($p = 0,019$) e aumento de bastonetes ($p < 0,001$). No modelo de regressão logística para DBP, mantiveram-se significativos, além de IG e oxigenioterapia, a CA, sepse tardia, uso tardio de surfactante e dias de NP. Os resultados reforçam o papel da prematuridade, lesão oxidativa e inflamação (CA e sepse) na patogênese da DBP e evidenciam a necessidade de adequadas práticas de manejo nutricional, da dificuldade respiratória precoce e de suporte ventilatório do prematuro, todas podendo influenciar na prevenção da DBP.

Palavras-chave: Displasia broncopulmonar. Corioamnionite. Síndrome da resposta inflamatória.

ABSTRACT

The quality of pre and postnatal care and the structure of Neonatal Intensive Care Units have allowed the survival of increasingly premature infants, but have also increased morbidities such as bronchopulmonary dysplasia (BPD). Strong recent evidence has associated chorioamnionitis (CA) and systemic response with an imbalance between proinflammatory and antiinflammatory factors in the pathogenesis of this multifactorial disease. Understanding this process is vital for the development of appropriate strategies in preventing preterm delivery (PTD) and providing better neonatal care. The present prospective study aimed at assessing the incidence of BPD in very low birth weight infants (VLBW) and the impact of histologic CA in their development. Out of the initial 225 neonates and their mothers, 216 were studied after consent, and were analyzed data on prenatal care, characteristics of the neonate, resuscitation in delivery room, neonatal ventilation, hemodynamic and nutritional support, placental histology, and cytokines in the cord blood. The maternal conditions most associated to PTD were PT labor (43.1%), preeclampsia (39.4%), intrauterine growth restriction (30.1%), and urinary tract infection (23.1%). Antenatal steroids (ANS) and antibiotics (AB) were used in 72% and 42.7%, respectively. Out of the 216 neonates, most (61.6%) were less than 30 weeks of age, 53.7% were females, 37% were small for gestational age (SGA). Tracheal intubation (31.6%) was preferred over bag and mask ventilation (23.7%), and mechanical ventilation (MV) was used in 78.2%, for an average of 12.7 days. Surfactant was used in 64.4%. Mortality rate was 19.9%, and in neonates weighing under 1,000g, 38.6%. Early sepsis (EOS) (positive hemoculture) occurred in 3.7% and late sepsis (LOS) in 31.5%. Moderate and severe BPD occurred in 26.0% of cases. In the univariate analysis, BPD was associated with gestational age (GA) ($p<0.001$), birth weight ($p<0.001$), CA ($p=0.005$), LOS ($p<0.001$), EOS ($p=0.020$), days on MV and days in oxygen therapy (both $p<0.001$), surfactant ($p<0.001$), start of enteral feeding, days of parenteral nutrition (PN) and days to reach full enteral nutrition (EN) (all $p<0.001$). Incidence of histologic CA was 18.5% and 32.1% among those aged less than 28 weeks. CA was associated with antenatal AB ($p<0.001$), PT labor ($p<0.001$), GA, EOS ($p=0.035$), high levels of proinflammatory cytokines (all $p<0.05$), leukocytosis ($p=0.019$) and high band neutrophils ($p<0.001$). In the logistic regression model for BPD outcome, besides GA and oxygen therapy, the following variables remained significant: CA ($p=0.020$), LOS ($p=0.002$), days on PN ($p=0.005$) and late surfactant ($p=0.030$). The results reinforce the role of prematurity, oxidative injury and inflammation (CA and sepsis) in the pathogenesis of BPD, and indicates the need for better nutritional practices, as well as better care for early respiratory impairment and ventilation support, with possible influence in the prevention of BPD.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia. Chorioamnionitis. Inflammatory response syndrome.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	Academia Americana de Pediatria
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AIG	Adequado para a idade gestacional
CA	Corioamnionite
CBA	<i>Cytometric Bead Array</i>
CIUR	Crescimento intrauterino restrito
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
CPAP	<i>Continuous Positive Airways Pressure</i>
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DBP	Displasia broncopulmonar
DP	Desvio-padrão
DUM	Data da última menstruação
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
FIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica fetal
FM	Faculdade de Medicina
FO	Fundoscopia
GIG	Grande para a idade gestacional
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HELLP	Hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetas baixas
HPIV	Hemorragia peri e intraventricular
IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
IG	Idade gestacional
IGC	Idade gestacional corrigida
IGF-I	<i>Insulin-like growth factor I</i>
IL	Interleucina
ITU	Infecção do trato urinário
LPS	Lipopolissacarídeo
LPV	Leucomalácia periventricular

MBP	Muito baixo peso
NF-κB	Fator de transcrição nuclear
NICHHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
NP	Nutrição parenteral
O ₂	Oxigênio
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Pressão arterial
PCA	Persistência do canal arterial
PCR	Proteína C reativa
PE	Ficoeritrina
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PN	Peso ao nascimento
PPT	Parto pré-termo
RANTES	Regulada por ativação normal T expressa e secretada
RN	Recém-nascido
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso
RNPT	Recém-nascido pré-termo ou prematuro
ROP	Retinopatia da prematuridade
RPM	Ruptura prematura de membranas
SDR	Síndrome de dificuldade respiratória
Sem	Semana
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SP-A	Proteína A do surfactante
TNF	Fator de necrose tumoral
TORCHS	Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USTF	Ultrassom transfontanelar
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VM	Ventilação mecânica
VPP	Ventilação com pressão positiva

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 Etiologia multifatorial da lesão pulmonar em recém-nascidos.....	26
FIGURA 2 Contaminação fetal intraútero por aspiração.....	31
FIGURA 3 Aspecto macroscópico de placenta com corioamnionite aguda.....	32
FIGURA 4 Etapas para a composição final da amostra.....	63
FIGURA 5 Nomograma sugerido para avaliação da probabilidade de displasia broncopulmonar.....	84
FIGURA 6 Diagrama mostrando correlações positivas (____) e negativas (----) entre as entidades clínicas que complicam a interpretação da associação entre CA e DBP.....	107

Gráficos

GRÁFICO 1 Distribuição percentual dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso, nascidos de fevereiro/2007 a março/2008 nas Maternidades A, B e C.	62
GRÁFICO 2 Histograma IL-12 (pg/mL).....	76
GRÁFICO 3 Histograma TNF- α (pg/mL).....	76
GRÁFICO 4 Histograma IL-10 (pg/mL).....	76
GRÁFICO 5 Histograma IL-6 (pg/mL).....	76
GRÁFICO 6 Histograma IL-1 β (pg/mL).....	76
GRÁFICO 7 Histograma IL-8 (pg/mL).....	76

Quadros

QUADRO 1 Corioamnionite e reação inflamatória fetal: evolução para DBP...	41
QUADRO 2 Critérios diagnósticos e de classificação da gravidade da DBP....	53
QUADRO 3 Parâmetros utilizados para o cálculo amostral.....	58
QUADRO 4 Dados da literatura considerados para o cálculo amostral.....	58

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Aspectos do pré-natal e parto das mães dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidas nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	65
TABELA 2 Caracterização dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso nascidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	66
TABELA 3 Descrição das práticas utilizadas na reanimação, no periparto e no período perinatal imediato dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	67
TABELA 4 Características do suporte ventilatório e hemodinâmico dos 173 recém-nascidos de muito baixo peso vivos com 36 semanas de IGC, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte, no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	68
TABELA 5 Suporte nutricional dos 173 recém-nascidos vivos com 36 semanas de IGC assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009 de acordo com a displasia broncopulmonar.....	69
TABELA 6 Incidência da corioamnionite nos recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte, no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	70
TABELA 7 Associação da corioamnionite com displasia broncopulmonar nos recém-nascidos de muito baixo peso, vivos com 36 semanas de IGC, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	71
TABELA 8 Descrição de variáveis relacionadas ao pré-natal das 216 mães dos recém-nascidos de muito baixo peso assistidas nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009 segundo a corioamnionite.....	71

TABELA 9 Descrição da variável surfactante segundo a corioamnionite nos recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	72
TABELA 10 Descrição da variável sepse segundo a corioamnionite, nos recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	72
TABELA 11 Variáveis relacionadas à mortalidade dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	73
TABELA 12 Descrição dos leucócitos ¹ , neutrófilos, bastonetes e dias de O ₂ , de acordo com corioamnionite nos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009	74
TABELA 13 Descrição das citocinas plasmáticas do sangue de cordão de recém-nascidos < 1.500g assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009 (n=50).....	75
TABELA 14 Descrição das citocinas plasmáticas do sangue de cordão de recém-nascidos < 30 semanas assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009 (n=39)	75
TABELA 15 Comparação das citocinas do sangue de cordão de recém-nascidos < 30 semanas, vivos com 36 semanas de IGC, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro de 2007 a março de 2009, com corioamnionite (n=29).....	77
TABELA 16 Incidência dos diferentes graus de gravidade de displasia broncopulmonar segundo peso e idade gestacional nos recém-nascidos vivos, ICG 36 semanas, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	79
TABELA 17 Descrição de variáveis relacionadas à displasia broncopulmonar nos recém-nascidos < 1.500 g vivos, com 36 semanas de ICG, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte, no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	80

TABELA 18 Incidência da displasia broncopulmonar nos recém-nascidos vivos com IGC de 36 semanas assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte, no período de fevereiro/2007 a março/2009, segundo a persistência do canal arterial.....	81
TABELA 19 Descrição da associação das variáveis peso, dias de O ₂ e de ventilação mecânica e número de leucócitos no hemograma do primeiro dia com a displasia broncopulmonar nos recém-nascidos < 1.500 g vivos com IGC 36 semanas, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	81
TABELA 20 Modelo final de regressão logística para displasia broncopulmonar.....	83
TABELA 21 Descrição das intercorrências maternas no pré-natal das 216 mães dos recém-nascidos de muito baixo peso assistidas nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	85
TABELA 22 Alterações histológicas das placentas referentes aos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	86
TABELA 23 Associação de oxigenioterapia e retinopatia da prematuridade nos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	87
TABELA 24 Comparações múltiplas (valor-p) entre retinopatia da prematuridade e oxigenioterapia nos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	88
TABELA 25 Descrição das alterações ao ultrassom transfontanelar dos recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009.....	89
TABELA 26 Estratégia de construção do Modelo Multivariado de regressão logística – valor-p – das covariáveis, excluindo-se idade gestacional e dias de oxigenioterapia, presentes na definição da displasia broncopulmonar.....	132

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	23
2.1 Metodologia da revisão.....	23
2.2 Displasia broncopulmonar.....	23
2.2.1 Definição.....	23
2.2.2 Incidência.....	25
2.2.3 Etiologia: patogenia.....	26
2.2.3.1 Fatores pós-natais que acometem o desenvolvimento pulmonar.....	26
2.3 Fatores antenatais da displasia broncopulmonar.....	29
2.3.1 Corticoide antenatal.....	29
2.3.2 Corioamnionite.....	29
2.3.2.1 Patogenia.....	30
2.3.2.2 Fatores etiológicos.....	32
2.4 Estudos sobre corioamnionite e displasia broncopulmonar.....	33
2.4.1 Evidências de mecanismos indiretos: estudos iniciais.....	33
2.4.2 Evidências de mecanismos diretos: corioamnionite, resposta inflamatória fetal e DBP.....	34
2.5 A síndrome da resposta inflamatória fetal.....	35
2.5.1 Mediadores celulares e solúveis da inflamação pulmonar: citocinas pró e anti-inflamatórias.....	36
2.5.2 Mediadores celulares e solúveis da inflamação pulmonar: células inflamatórias.....	39
2.5.3 Mediadores celulares e solúveis da inflamação pulmonar: fatores quimiotáticos e interações endoteliais.....	40
2.6 Estudos sobre corioamnionite e displasia broncopulmonar.....	40
3 OBJETIVOS.....	44
3.1 Objetivo geral.....	44

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas. As referências bibliográficas foram revisadas de acordo com a NBR 10520 da ABNT 2202b.

3.2 Objetivos específicos.....	44
4 MÉTODOS.....	45
4.1 Local de estudo.....	45
4.2 População.....	45
4.2.1 Critérios de inclusão.....	45
4.2.2 Critérios de exclusão.....	45
4.3 Delineamento do estudo.....	46
4.4 Etapas do trabalho.....	46
4.4.1 Sensibilização das equipes.....	46
4.4.2 Busca ativa de dados.....	46
4.4.3 Transporte do material biológico.....	47
4.4.4 Acompanhamento do recém-nascido na UTI.....	47
4.4.5 Exame da placenta.....	48
4.4.6 Dosagem de citocinas séricas no sangue de cordão.....	49
4.4.7 Definições.....	50
4.4.7.1 Pré-termo.....	50
4.4.7.2 Idade gestacional.....	50
4.4.7.3 Idade gestacional corrigida.....	50
4.4.7.4 Classificação dos recém-nascidos segundo relação peso e idade gestacional.....	51
4.4.7.5 Apgar.....	51
4.4.7.6 Síndrome da dificuldade respiratória do recém-nascido (SDR).....	51
4.4.7.7 Uso do surfactante.....	52
4.4.7.8 Displasia broncopulmonar.....	52
4.4.7.9 "Nova" displasia broncopulmonar.....	53
4.4.7.10 Corioamnionite.....	53
4.4.7.11 Antibiótico antenatal.....	54
4.4.7.12 Corticoide antenatal.....	54
4.4.7.13 Mortalidade hospitalar precoce e tardia.....	54
4.4.7.14 Retinopatia da prematuridade (ROP).....	55
4.4.7.15 Lesões ao ultrassom transfontanelar.....	55
4.4.7.16 Sepsis precoce e tardia.....	56
4.4.7.17 Persistência do canal arterial.....	56

4.4.7.18 Intercorrências gestacionais.....	56
4.5 Análise estatística.....	58
4.5.1 Cálculo amostral.....	58
4.5.2 Análise descritiva e univariada.....	59
4.5.3 Análise multivariada.....	60
4.6 Aspecto ético.....	60
5 RESULTADOS.....	62
5.1 Caracterização da amostra.....	62
5.1.1 Variáveis relacionadas ao pré-natal.....	64
5.1.2 Características dos recém-nascidos.....	65
5.2 Variáveis relacionadas às práticas médicas.....	67
5.2.1 Periparto e período neonatal imediato.....	67
5.2.2 Suporte ventilatório e hemodinâmico.....	68
5.2.3 Características do suporte nutricional.....	68
5.3 Corioamnionite.....	70
5.3.1 Incidência.....	70
5.3.2 Corioamnionite e variáveis de interesse.....	70
5.3.3. Corioamnionite e mortalidade.....	72
5.4 Descrição de resposta inflamatória.....	73
5.4.1 Resposta inflamatória na corioamnionite: citocinas.....	74
5.4.2 Comparações entre citocinas e corioamnionite.....	77
5.4.3 Citocinas e evolução para displasia broncopulmonar.....	78
5.5 Displasia broncopulmonar.....	78
5.5.1 Incidência.....	78
5.5.2 Outras variáveis que se associaram à displasia broncopulmonar.....	79
5.5.3 Análise multivariada.....	82
5.6 Outras morbidades.....	84
5.6.1 Intercorrências gestacionais.....	85
5.6.2 Descrição das alterações encontradas na histologia placentária.....	85
5.6.3 Retinopatia da prematuridade.....	87
5.6.4 Descrições de alterações ao ultrassom transfontanelar.....	88
6 DISCUSSÃO.....	90

6.1 Limitações do estudo.....	90
6.1.1 Dificuldades na coleta de material.....	90
6.1.2 Dificuldades no estudo da displasia broncopulmonar.....	90
6.1.3 Dificuldades do estudo com biomarcadores.....	91
6.2 Pontos positivos.....	91
6.3 Displasia broncopulmonar.....	92
6.4 Características do recém-nascidos: idade gestacional e peso.....	93
6.5 Práticas médicas.....	94
6.5.1 Periparto e período neonatal imediato	94
6.5.2 Ventilação mecânica: oxigenioterapia.....	95
6.5.3 Aspectos nutricionais.....	97
6.5.4 Fatores do pré-nata: corticoide antenatal.....	98
6.5.5 Via de parto.....	98
6.6 Corioamnionite e variáveis associadas.....	100
6.7 Resposta inflamatória: citocinas, sepse.....	104
6.8 Corioamnionite e displasia broncopulmonar.....	106
6.9 Outras morbidades.....	108
6.9.1 Condições maternas.....	108
6.9.2 Intercorrências gestacionais.....	108
6.9.3 Alterações ao ultrassom transfontanelar.....	109
6.9.4 Retinopatia da prematuridade.....	109
7 CONCLUSÕES.....	111
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS: CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO.....	112
REFERÊNCIAS.....	114
APÊNDICES E ANEXO.....	124

1 INTRODUÇÃO

Os avanços da Medicina, com melhora da qualidade do atendimento antenatal, do cuidado ao trabalho de parto e parto e melhor estrutura de atendimento e cuidado intensivo neonatal, têm permitido a sobrevivência de crianças cada vez mais prematuras. Essa maior sobrevivência se acompanhou, entretanto, de aumento do risco de outras morbidades intra-hospitalares sendo a displasia broncopulmonar (DBP) uma das complicações mais frequentemente associadas à sobrevivência de recém-nascidos muito prematuros (HINTZ *et al.*, 2005; LEMONS *et al.*, 2001).

A inflamação tem papel central na patogênese da DBP, que é complexa e multifatorial. Os fatores pré e pós-natais como a corioamnionite, a toxicidade do oxigênio, a ventilação mecânica, as infecções pós-natais e a persistência do canal arterial (PCA) podem induzir e perpetuar a resposta inflamatória lesiva e complexa nas vias aéreas e pulmão do pequeno prematuro. Além disso, durante o processo de recuperação da lesão inflamatória, mecanismos alterados de remodelamento tissular e reparação, associados a uma geração subnormal de fatores de crescimento, podem afetar a alveolarização e o desenvolvimento vascular, com consequências em longo prazo para as crianças com DBP (BOSE; DAMMANN; LAUGHON, 2008; SPEER, 2009). Essas condições alteram o equilíbrio entre o crescimento vascular e alveolar no pulmão do recém-nascido e provocam sua maturação prematura, resultando na diminuição da futura superfície pulmonar de troca (AMBALAVANAN; CARLO, 2004). A incidência dessa doença em sua forma mais leve tem aumentado, chegando a 80% em recém-nascidos entre 501 e 600 g de peso ao nascimento (VERMONT OXFORD NEONATAL NETWORK, 1998).

Diante disso, em todo o mundo tem-se procurado melhor compreensão da fisiopatologia da DBP, que envolve um complexo leque de genes no processo inflamatório e crescimento alveolar (BOKODI *et al.*, 2007), para desenvolverem-se técnicas e terapias visando ao seu controle desde o período antenatal. Evidências recentes e fortes relacionam a resposta inflamatória a infecções intrauterinas

(corioamnionite) na patogênese da lesão pulmonar e cerebral (KRAMER, 2008). Há hipóteses de que essa lesão ocorra durante uma “janela de vulnerabilidade” comum no desenvolvimento, como resultado de uma resposta inflamatória em diferentes locais do organismo. Apesar da sequência exata da patogênese da inflamação aguda e crônica ser principalmente hipotética e especulativa, e no momento parecer impossível definir a significância de um dado fator de risco individual na patogênese da inflamação pulmonar, os conhecimentos atuais abriram vários caminhos que podem levar a um conhecimento mais profundo dos eventos envolvidos nessa questão (SPEER, 2009). A melhor compreensão do processo inflamatório antenatal resultará em melhores práticas de cuidado ao recém-nascido de muito baixo peso, no desenvolvimento de terapias adequadas para controle da reação inflamatória amplificada e em estratégias para prevenir ou melhorar a DBP nos recém-nascidos de alto risco. Poderão, inclusive, sugerir o desenvolvimento de estratégias mais adequadas de prevenção do parto prematuro. Esses importantes fatores motivaram a realização da presente tese.

O parto pré-termo é o determinante mais importante da mortalidade infantil nos países desenvolvidos (CALLAGHAN *et al.*, 2006; JOSEPH *et al.*, 2007). Nos países em desenvolvimento, a prematuridade é, também, o principal determinante da morbidade e mortalidade neonatal para os partos hospitalares (MATHEWS; DORMAN, 2007). A ruptura prematura de membranas e o trabalho de parto pré-termo são responsáveis por 80% dos nascimentos de crianças prematuras, havendo várias evidências de que a infecção intrauterina seja o principal fator responsável por esses fatos, principalmente em gestações de duração inferior a 30 semanas (GOLDENBERG; HAUTH; ANDREWS, 2000).

Com a maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros (RNPT) muito pequenos, a incidência de sequelas da prematuridade como a DBP está aumentando. Crianças que apresentaram inicialmente sinais mínimos ou ausentes de síndrome de dificuldade respiratória (SDR) desenvolvem posteriormente dependência de oxigênio por semanas e meses. Mais da metade dessas crianças muito imaturas com a chamada “nova” DBP pode ter sido exposta à corioamnionite e um considerável número delas nasce com os pulmões inflamados e com sinais de resposta inflamatória sistêmica. Essas crianças podem desenvolver amplificação

da resposta inflamatória às agressões do período pós-natal, como a ventilação mecânica e a hiperóxia (JOBÉ, 2003).

Watterberg *et al.* (1996) demonstraram diminuição da incidência de síndrome da dificuldade respiratória e aumento da DBP em crianças com corioamnionite (CA). Vários estudos de coorte maiores, em RNPT, tentaram reproduzir e explicar esses achados, mas apresentaram resultados inconsistentes e sua interpretação foi ainda complicada pela existência de importantes fatores de confusão, como a idade gestacional não ajustada nas análises (BEEN; ZIMMERMANN, 2009). Além disso, a CA tem sido implicada também na patogênese de outras sequelas neonatais, como a hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, ventriculomegalia e paralisia cerebral, com deficiências do desenvolvimento em longo prazo (JOBÉ; IKEGAMI, 2001; VIGNESWARAN, 2000).

Como a infecção/inflamação intrauterina é o principal fator que leva ao parto pré-termo e a sequelas em gestações com menos de 28 semanas, as estratégias de intervenção deverão focar a identificação precoce de gestantes de alto risco e o desenvolvimento de drogas para modular a resposta inflamatória (DAMMANN; LEVITON, 2000). Infelizmente, a abordagem antenatal das infecções maternas, o exame da placenta de todo RNPT e a detecção de marcadores inflamatórios no recém-nascido de risco para desenvolver DBP e outras sequelas não são práticas comuns em nosso meio. Essas medidas teriam que ser adotadas para diagnóstico da corioamnionite e detecção precoce do recém-nascido com risco de evoluções adversas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Metodologia da revisão

A revisão da literatura abrangeu todo o período da pesquisa, de janeiro de 2006 a outubro de 2009, e a mais recente em 13 de agosto de 2009. Foram acessados artigos disponibilizados nas bases MEDLINE, LILACS e COCHRANE (www.nlm.nih.gov). A última revisão, incluindo publicações dos últimos cinco anos, encontrou 170 artigos: 62 considerando os unitermos *bronchopulmonary dysplasia + chorioamnionitis*; 13 para *bronchopulmonary dysplasia + antenatal infection* e 95 para *cytokines + bronchopulmonary dysplasia*. Foram ainda incluídas referências da revisão bibliográfica realizada de 2000 a 2005 sobre displasia broncopulmonar, registrando-se 100 publicações e referências clássicas de anos anteriores.

2.2 Displasia broncopulmonar (DBP)

2.2.1 Definição

A DBP pode ser definida como doença pulmonar crônica própria de RNPT, com dependência de $O_2 \geq 28$ d e/ou 36 sem IGC, multifatorial, com alterações radiológicas, diferentes graus de fibrose, inflamação e simplificação pulmonar, decorrentes de cicatrização anormal e remodelamento no processo de reparação de lesões.

Foi descrita pela primeira vez por Northway, Rosan e Porter (1967) em RN submetidos a ventilação mecânica com altas pressões e concentrações de oxigênio. Bancalari *et al.* (1979) sugeriram que o diagnóstico de DBP fosse feito em recém-nascido (RN) que tivesse desenvolvido insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica por, pelo menos 3 dias na primeira semana de vida e que mantivesse os sinais respiratórios e a necessidade de O_2 por, no

mínimo, até o 28^o. dia de idade pós-natal, acompanhado de anormalidades radiológicas. Em 1985, a fisiopatologia da doença foi exaustivamente revisada por O'Brodovich e Mellins. Posteriormente, Shennan *et al* (1988), estudando recém-nascidos imaturos que haviam sobrevivido ao período neonatal, constataram que alguns prematuros de muito baixo peso (RNPT MBP) frequentemente preenchem os critérios de Bancalari *et al.* (1979), mas apresentavam muito pouca dificuldade respiratória e, no momento da alta, não eram mais dependentes de O₂. Sugeriram nova definição, na qual o ponto de referência utilizado para dependência de oxigênio era de 36 semanas de IGC e não 28 dias de idade pós-natal, acompanhado de alterações radiológicas e história de ventilação mecânica.

A definição tem variado em diferentes trabalhos e países, dificultando a comparação entre resultados publicados. Em 2000, uma conferência de consenso sobre DBP organizada pelo Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD) reviu a definição e propôs outra, que incluiu critérios para o diagnóstico de DBP baseados na idade gestacional (<32 semanas *versus* ≥32 semanas) e gravidade e a classificou em: leve (uso de O₂ >21% por pelo menos 28 dias e ar ambiente com 36 semanas de idade gestacional corrigida - IGC); moderada (uso de O₂ <30% com 36 semanas IGC ou à alta, o que ocorrer primeiro); e grave (uso de O₂ >30% e/ou ventilação com pressão positiva ou *Continuous Positive Airways Pressure* - CPAP - com 36 semanas de IGC ou à alta, o que ocorrer primeiro). Para os recém-nascidos (RN) < 32 semanas, então, DBP moderada/grave é a dependência de oxigênio com 36 semanas de IGC, com duração total de uso de oxigênio igual ou superior a 28 dias. Para os RNs ≥ 32 semanas, dependência até 40 sem de IGC, com uso de oxigênio por 56 dias ou mais. Essa definição não incluiu os achados radiográficos da DBP, pois usualmente são interpretados de maneira inconsistente e não são rotineiramente disponíveis a determinadas idades precisas, não contribuindo, com detalhamento, na nova definição (JOBE; BANCALARI, 2001).

Embora exista ainda discordância a respeito da melhor definição para DBP, os dois critérios são aceitos e utilizados na atualidade (PALTA *et al.*, 1998). A definição obtida no consenso, publicada em 2001, é muito utilizada atualmente e foi validada mais recentemente como a mais acurada maneira de identificação do

espectro de risco para morbidade da evolução pulmonar e do neurodesenvolvimento (EHRENKRANZ *et al.*, 2005). Ela inclui a dependência da oxigenioterapia como critério, o que se sabe que gera limitações: a administração de oxigênio é, em parte, uma variável controlada pelo médico e uma fonte potencial de vieses.

Walsh *et al.* (2006) concordaram que o conceito de DBP deveria ser ampliado, com a definição fisiológica, que se baseia em medir a necessidade de oxigenioterapia após monitorização da saturação de O₂ e redução de 2% do aporte de oxigênio a cada 60 minutos que o paciente apresentar essa saturação acima de 88 mmHg (WALSH *et al.*, 2003; 2006). Isto reduz a imprecisão e a subjetividade da prescrição de oxigenioterapia, imprimindo mais precisão no diagnóstico de DBP e possibilitando a comparação dos resultados com os de outros centros.

2.2.2 Incidência

A incidência da DBP varia em diferentes publicações. Na rede de pesquisas neonatais americana, *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), a incidência variou de 3 a 43% em recém-nascidos de 500 a 1.500 g, aumentando com a diminuição da idade gestacional e do peso ao nascimento (PN) quando foi utilizada a definição do consenso de 2001 (LEMONS *et al.*, 2001). Em estudo retrospectivo realizado em uma Maternidade de Belo Horizonte (TEIXEIRA, 2005), a DBP foi verificada em 21% dos recém-nascidos de PN < 1.500 g e em 41,8% dos recém-nascidos de PN < 1.000g. A variabilidade nas taxas se explica pela heterogeneidade das populações estudadas, pelas diferenças na susceptibilidade do paciente e no tipo de atendimento fornecido ao recém-nascido em diversas instituições e, ainda, por inconsistências do critério diagnóstico utilizado (BANCALARI; CLAURE; SOSENKO, 2003).

2.2.3 Etiologia - patogenia

A DBP é considerada doença de etiologia não completamente esclarecida, multifatorial, complexa, resultante da atuação sinérgica de diferentes fatores sobre um sistema pulmonar imaturo, ocorrendo quase exclusivamente em recém-nascidos pré-termo que tenham sido ventilados mecanicamente, embora a nova DBP possa ocorrer em crianças que apresentaram SDR leve ou ausente (FIG. 1). A patogênese envolve fatores tanto do período antenatal quanto pós-natal. Os do período antenatal serão objeto da atual pesquisa e os do pós-natal já foram avaliados em inúmeras publicações, tendo sido objeto da dissertação de mestrado de Teixeira (2005).

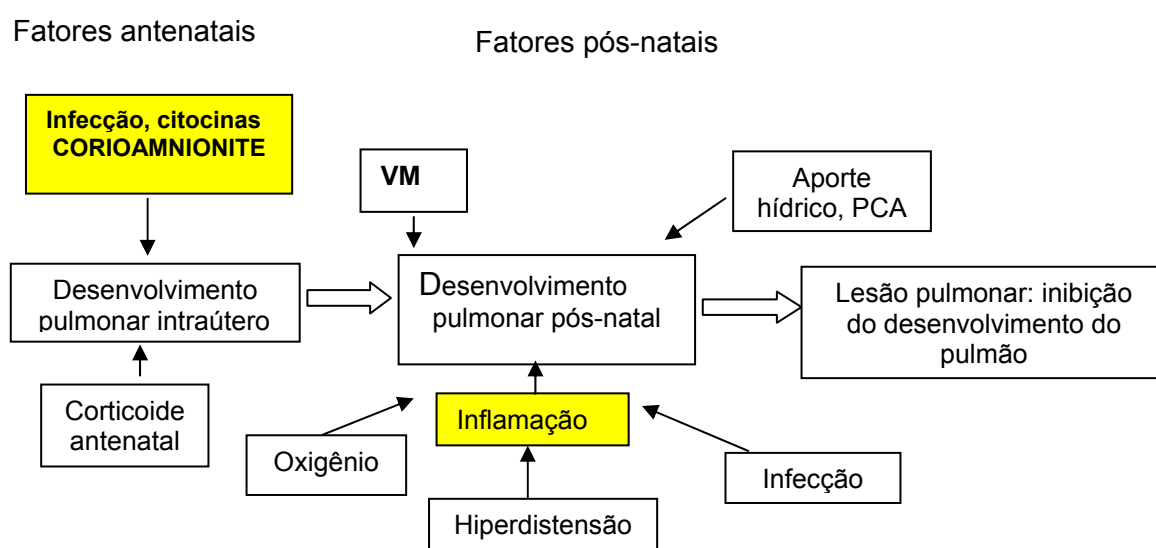


FIGURA 1 - Etiologia multifatorial da lesão pulmonar em recém-nascidos.

Fonte: Davis (2002).

2.2.3.1 Fatores pós-natais que acometem o desenvolvimento pulmonar

No período pós-natal, destaca-se a **prematuridade**. A incidência da DBP é inversamente proporcional à idade gestacional e, entre as diversas variáveis contribuintes, a imaturidade é considerada, por unanimidade, o fator de maior risco para o seu desenvolvimento (BANCALARI; CLAURE; SOSENKO, 2003).

Além da prematuridade, são importantes os eventos ligados à **ventilação mecânica** e à **oxigenioterapia**. Admite-se que a **hiperóxia** seja a responsável pelo início do processo oxidativo que leva a dano celular num organismo com sistema antioxidante deficiente. O estresse oxidativo inicia alterações inflamatórias que evoluem para doença pulmonar crônica. Afeta um complexo leque de genes envolvidos na inflamação, coagulação, fibrinólise, *turnover* da matriz extracelular, ciclo celular, sinal da transdução e crescimento alveolar e explica, pelo menos em parte, as alterações anormais que ocorrem em pulmões que desenvolvem DBP (WAGNAAR *et al.*, 2004).

A lesão induzida pelo **ventilador** (BANCALARI; CLAURE; SOSENKO, 2003; IKEGAMI; KALLAPUR; JOBE, 2004) inclui lesões por excesso de pressão (barotrauma), por grandes volumes (volutrauma), por aberturas e fechamentos repetidos dos alvéolos (atelectrauma) e por reação inflamatória (biotrauma) (SPEER, 2003). A introdução do surfactante exógeno para tratamento da SDR não diminuiu a incidência da DBP como se esperava, mas aumentou a prevalência da DBP pela melhora da sobrevida, sugerindo etiologia multifatorial para essa doença (JOBE, 2000).

O volutrauma pode causar lesão pulmonar que leva à inflamação e à liberação de múltiplas citocinas, outros mediadores e eicosanoides, moléculas derivadas dos ácidos graxos das famílias do ômega-3 e do ômega-6, que exercem complexo controle sobre diversos sistemas do organismo, especialmente na inflamação e na imunidade.

Estudos têm comprovado cada vez mais que a inflamação está implicada na causa de lesões (BOSE; DAMMANN; LAUGHON, 2008; SPEER, 2003, 2006a, 2006b, 2009).

A liberação de mediadores inflamatórios pelo uso de ventilação mecânica é referida como **biotrauma**. Pesquisas clínicas e experimentais já demonstraram que a reação inflamatória não relacionada a infecções específicas está fortemente associada ao aparecimento da DBP, sendo a inflamação pulmonar, segundo Speer (2003), o fator-chave na patogênese da DBP. Os fatores não-infecciosos

incluem oxigênio, radicais livres, aumento do fluxo sanguíneo/edema pulmonar causado pela oferta hídrica liberal e persistência do canal arterial (PCA), ventilação com pressão positiva e ventilação com excessivo volume corrente. Aqui também ocorre inflamação, como resposta vital a uma lesão: recrutamento de leucócitos da circulação, ativação de macrófagos tissulares e produção de uma série de mediadores e citocinas de resposta rápida – fator de necrose tumoral alfa e interleucina 1 (TNF- α e IL-1). A entrada dos neutrófilos no espaço alveolar junto com macrófagos tissulares ativados forma o cenário para a lesão das células pulmonares e das glicoproteínas da matriz, como elastina e colágeno; e a lesão é devida à formação de oxidantes pelas células fagocíticas e à liberação de proteases (SPEER, 2003).

Crianças que recebem grandes ofertas hídricas e apresentam pequena diurese no início da vida têm mais incidência de DBP, pois esses fatores aumentam a incidência da persistência do canal arterial, que leva ao aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e do fluido intersticial, com diminuição da complacência e aumento da resistência de vias aéreas, prolongando a necessidade de ventilação mecânica e de suplementação de oxigênio. Além disso, o fluxo sanguíneo pulmonar aumentado induz marginação e ativação de neutrófilos no pulmão, contribuindo para a progressão da cascata inflamatória (BANCALARI; CLAURE; SOSENKO, 2003). Na sepse, os mediadores vasoativos das prostaglandinas liberados provavelmente também impedem o fechamento do ducto ou induzem a sua reabertura (GONZALES *et al.* 1996, *apud* SPEER, 2009).

Além das infecções nosocomiais no período pós-natal, que também predis põem à lesão pulmonar aumentando a susceptibilidade à lesão e limitando sua capacidade de reparação (GONZALEZ *et al.*, 1996, *apud* BANCALARI; CLAURE; SOSENKO, 2003), outros eventos incluem a nutrição, a insuficiência adrenal e predisposição genética (AMBALAVANAN; CARLO, 2004).

O desequilíbrio entre fatores pró e anti-inflamatórios pode ser considerado um marcador da lesão pulmonar. O processo inflamatório pode disparar eventos que levam à regeneração e à cura ou à progressão da resposta inflamatória, que frequentemente leva à disfunção progressiva de órgãos.

2.3 Fatores antenatais da displasia broncopulmonar

2.3.1 Corticoide antenatal

No período antenatal, o pulmão do feto é, muitas vezes, exposto a glicocorticoides para acelerar a maturação pulmonar, pois existe suficiente evidência clínica e experimental ligando a corticoterapia antenatal à aceleração da maturação do pulmão (JOBE, 2003; KRAMER *et al.*, 2009).

Por outro lado, essa terapia interrompe o desenvolvimento pulmonar normal e provoca alterações na arquitetura pulmonar que se assemelham à imagem patogênica da “nova” DBP das crianças prematuras: inibição da alveolarização, já observada em modelos experimentais. O tratamento com glicocorticoide acelera o adelgaçamento e inibe o crescimento dos novos septos interalveolares, impedindo a formação de alvéolos e induzindo a simplificação alveolar. Essa inibição da formação alveolar, chamada de simplificação alveolar, ocorre indiretamente, pela indução de amadurecimento microvascular precoce pelo esteroide (COALSON; WINTER; De LEMOS, 1995; JOBE, 2003). Um estudo de metanálise demonstrou que os corticoides antenatais diminuíram a incidência da SDR para cerca de 50%, sem muito impacto na incidência de DBP, o que foi explicado pelo aumento da sobrevivência de crianças com alto risco de DBP (CROWLEY, 1995).

2.3.2 Corioamnionite

A infecção intraútero é mais frequente do que se supunha anteriormente e tem repercussões no desenvolvimento pulmonar. Várias evidências clínicas e experimentais já relacionaram sua ação, bem como a do corticoide, com a maturação pulmonar (KRAMER *et al.*, 2009; KRAMER; JOBE, 2005). O efeito da corioamnionite é muito mais significativo que o do corticoide, sugerindo que atuam mecanismos distintos, pelo menos parcialmente (JOBE, 2003).

O termo “corioamnionite” refere-se à inflamação aguda das membranas placentárias, acompanhada ou não de inflamação aguda do cordão umbilical, a

chamada funisite ou onfalite aguda. A corioamnionite e a funisite, comuns nas infecções intrauterinas, ocorrem quando microrganismos atingem esses locais através de duas vias principais: a ascendente ou transamniótica (pelo trato genital inferior) e a hematogênica ou transplacentária (pelo sangue materno). Esta última, pouco frequente em infecções bacterianas, é a via preferencial das infecções por vírus, protozoários e algumas bactérias, quando atingem primariamente o parênquima viloso da placenta e, de modo secundário, as membranas e o cordão (LANA, 2004). . As infecções ascendentes são, de longe, as mais comuns e, em geral, de etiologia bacteriana (ROMERO; CHAIWORAPONGSA; ESPINOZA, 2003).

2.3.2.1 Patogenia

A infecção intrauterina pela via ascendente é a principal causa de parto prematuro com ou sem membranas íntegras e está presente em aproximadamente 40% de todos os partos pré-termo. Quanto menor é a idade gestacional, mais elevada é a frequência da infecção, estando normalmente presente nas gestações que evoluem com parto pré-termo < 28 semanas, apesar de muitas mães serem assintomáticas (ROMERO; CHAIWORAPONGSA; ESPINOZA, 2003).

A invasão microbiana da cavidade uterina pode levar à resposta inflamatória sistêmica fetal via aspiração até os pulmões, contato com mucosas (otite, conjuntivite) ou através do cordão umbilical (FIG.2). A cultura positiva do líquido amniótico é encontrada apenas em uma pequena proporção desses casos (GOLDENBERG; HAUTH; ANDREWS, 2000). As células inflamatórias recrutadas para o sítio da infecção iniciam o parto pré-termo por liberação de collagenases e elastases ou liberação de prostaglandinas, que induzem contração dos músculos lisos uterinos.

Nos casos de infecções intrauterinas silenciosas, são geralmente demonstráveis elevados níveis intra-amnióticos de citocinas (GOLDENBERG *et al.*, 2008; NORMANN *et al.*, 2009; ROMERO *et al.*, 2006).

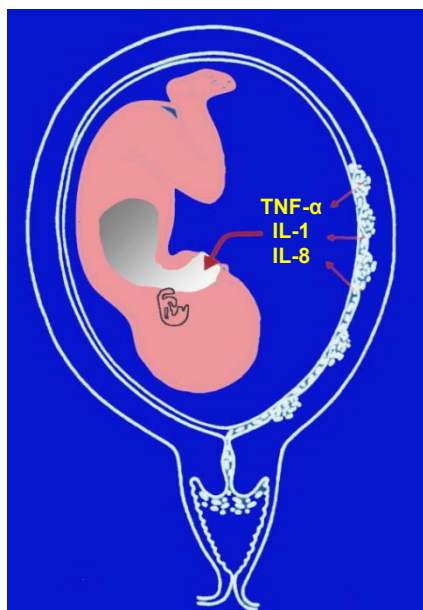


FIGURA 2 - Contaminação fetal intraútero por aspiração.

Fonte: Romero, Chaiworapongsa e Espinoza (2003).

A infecção amniótica ou ascendente constitui processo patogênico para o qual uma firme ligação causal com prematuridade foi estabelecida e com mecanismo fisiopatológico proposto em nível molecular. Ela desencadeia uma resposta inflamatória que se inicia a partir do sangue materno presente no espaço subcoriônico, seguida da participação da circulação sanguínea fetal (resposta inflamatória fetal, a partir dos vasos coriônicos e/ou do cordão umbilical) e que envolve produção local de uma série de citocinas. Estas, por sua vez, podem desencadear as contrações prematuras, dilatação do colo e ruptura de membranas.

Em muitos casos, a infecção localizada nas membranas produz a sua ruptura prematura (RPM) e a entrada de outros microrganismos. A RPM responde por 30-40% dos partos pré-termo e é a causa única mais comum de prematuridade (CALLAGHAN *et al.*, 2006; NORMANN *et al.*, 2009). O líquido amniótico pode estar turvo e apresentar exsudato purulento. Os correlatos histológicos da infecção intrauterina são a inflamação aguda das membranas placentárias (corioamnionite aguda) e, nos casos mais graves, do cordão umbilical (funisite aguda). O aspecto macroscópico da placenta é característico, com grau variável

de opacidade e espessamento do âmnio e cório, tanto da superfície fetal do órgão quanto das membranas, os quais podem adquirir coloração esbranquiçada ou verde-amarelada (FIG 3). Na ocorrência de funisite, nota-se espessamento dos vasos umbilicais e alterações da geleia umbilical em torno dos mesmos. Ao exame histológico, o conjunto cório-âmnio-cordão exibe infiltrado leucocítico polimorfonuclear acompanhado de edema, de congestão dos vasos e, em alguns casos, de áreas de necrose. Ao exame microscópico, usualmente a CA é classificada em graus de gravidade da inflamação e presença de funisite. Baseados nesse exame histológico, Redline, Wilson-Costelo e Hack (2002) classificaram a CA em:

- Grau 1: neutrófilos confinados ao tecido conjuntivo do córion, acima da fibrina subcoriônica.
- Grau 2: neutrófilos presentes em toda a extensão do córion e âmnio da placenta.
- Grau 3: corioamnionite necrosante / funisite.



FIGURA 3 - Aspecto macroscópico de placenta com corioamnionite aguda.

Nota-se grande opacidade e coloração amarelada da superfície fetal.

Fonte: autora.

2.3.2.2 Fatores etiológicos

Os microrganismos mais comumente implicados nas infecções intrauterinas são as enterobactérias, estafilococos coagulase-positivos, *E. coli*, *fusobactérias* e

Neisseria gonorrhoeae e, menos frequentemente, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas* e *Chlamydia*. Várias evidências ligam *Ureaplasma urealyticum* à CA, ao nascimento prematuro e à DBP (VISCARDI; HASDAY, 2009).

Atualmente, alguns estudos avaliam o uso profilático da azitromicina no recém-nascido para diminuição da DBP, pois recentemente demonstrou-se que todas as cepas eram sensíveis à azitromicina, enquanto 83% eram resistentes à eritromicina (OLUOLA *et al.*, 2007). Uma revisão Cochrane de 17 estudos avaliando o uso da eritromicina para prevenção da DBP não referiu diminuição na incidência ou gravidade da doença (MABANTA; PRYHUBER; WEINBERG; PHELPS, 2003 *apud* WALLS *et al.*, 2009).

2.4 Estudos sobre corioamnionite e displasia broncopulmonar

2.4.1 Evidências de mecanismos indiretos: estudos iniciais

Watterberg *et al.* (1996) foram um dos primeiros pesquisadores a especular sobre a possibilidade da corioamnionite (CA) acelerar a maturação pulmonar, mas ao mesmo tempo causar DBP em crianças intubadas. No seu estudo inicial, apenas crianças ventiladas foram incluídas e a pressão média necessária para ventilá-las era mais baixa inicialmente naquelas expostas à CA. Entretanto, na segunda semana, as pressões se elevavam acima dos valores das crianças não-expostas à CA, sendo indicativo de piora do *status* pulmonar durante a ventilação mecânica (VM), apesar de uma condição inicial aparentemente mais saudável. Este é chamado de “efeito Watterberg” na DBP: a CA provavelmente diminui o risco de SDR, mas não altera a incidência da DBP. Devido ao melhor *status* respiratório inicial, necessitando de intervenção menos invasiva, esperava-se que o risco de DBP fosse mais baixo, pois as intervenções invasivas se associam à DBP. Isso, porém, não aconteceu, trazendo o conceito de susceptibilidade aumentada do pulmão em desenvolvimento a agressões secundárias no período neonatal após exposição intrauterina à inflamação.

A associação relatada de CA e inflamação precoce de pulmões em crianças que posteriormente desenvolvem DBP levou à proposição de que a DBP poderia ter origem inflamatória pré-natal (GOMEZ *et al.*, 1998; JOBE, 2003; WATTERBERG *et al.*, 1996; YOON *et al.*, 1995).

Da mesma forma, Van Marter *et al.* (2002), num estudo de caso-controle, parearam recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) com e sem DBP quanto a: IG, peso ao nascimento e estratégias específicas de tratamento hospitalar. Nessas crianças, a CA foi associada à diminuição da DBP se elas fossem ventiladas por menos de sete dias. Quando expostas à VM por mais de sete dias ou se apresentavam sepse, a CA aumentava muito o risco de DBP, sendo o efeito mais proeminente quando os três fatores (CA, VM, sepse) estavam presentes. Jobe (2003) levantou a hipótese de que repetidas exposições pulmonares à inflamação (CA clínica ou subclínica) provocam amadurecimento pulmonar precoce, por via diferente da via dos corticosteroides, e “proteção” contra a DBP, mas sensibilizam o pulmão no período antenatal. Quando no período pós-natal o pulmão é submetido a novas agressões, como VM, hiperóxia e sepse, há amplificação da resposta inflamatória do pré-termo e mais evolução para DBP.

2.4.2 Evidências de mecanismos diretos: corioamnionite, resposta inflamatória fetal e DBP

A inflamação tem papel central na patogênese da DBP. A exposição crônica do feto à endotoxinas intraútero, como na CA, no período antenatal, associa-se a uma resposta inflamatória do pulmão fetal, lesiva e complexa, mediada por células inflamatórias (macrófagos, neutrófilos, linfócitos) e um arsenal de mediadores pró-inflamatórios como as citocinas. Essa resposta é perpetuada no período pós-natal pelos radicais tóxicos de oxigênio (lesão oxidativa), ventilação mecânica (volutrauma), infecções pós-natais, mediadores lipídicos e potentes proteases. O processo inflamatório pode afetar a alveolarização e o desenvolvimento vascular do pulmão em crianças prematuras que posteriormente desenvolvem DBP (GRAS-LE GUEN *et al.*, 2008; SPEER, 2003; YOUNG *et al.*, 2005).

Mais da metade dos recém-nascidos muito imaturos pode ter sido exposta à corioamnionite e um considerável número deles nasce com pulmões inflamados e sinais de resposta inflamatória. A expressão aumentada de elevado número de citocinas pró-inflamatórias no fluido amniótico e sangue de cordão indica resposta inflamatória durante a corioamnionite e é fator independente de risco para DBP. No tecido pulmonar de fetos humanos expostos à CA, com funisite, um infiltrado importante de células inflamatórias e marcadores de ativação endotelial, bem como alto número de células de vias aéreas apoptóticas têm sido observados. Além disso, os biomarcadores proteômicos característicos da inflamação no líquido amniótico foram associados a aumento da resposta inflamatória fetal ao nascimento (SPEER, 2009).

2.5 A síndrome da resposta inflamatória fetal

A resposta inflamatória pode ser definida como reação protetora do organismo à lesão ou infecção e é mediada por citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-18, interferon - IFN- γ , IL-6 e TNF- α). As citocinas são glicoproteínas de baixo peso molecular envolvidas na comunicação intercelular durante o processo inflamatório produzido por diferentes linhagens celulares. As citocinas pró-inflamatórias são primariamente responsáveis pelo início de uma defesa efetiva, uma reação de fase aguda contra patógenos exógenos; e as citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-10, estão envolvidas na regulação do processo inflamatório, diminuindo-o e garantindo o funcionamento adequado de órgãos vitais (NG, 2003, *apud* CORNETTE, 2005).

A IL-6 é o mais conhecido mediador da resposta inflamatória, liberado rapidamente após uma invasão bacteriana. É secretado pelos monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos em resposta a outros mediadores inflamatórios, como TNF- α e IL-1 β (DAMMANN *et al.*, 2001). Diversos estudos relacionaram níveis elevados de IL-6 no líquido amniótico, sangue de cordão, com a presença de funisite e corioamnionite. A determinação da IL-6 no líquido amniótico é um método sensível e específico para a identificação microbiana da

cavidade amniótica, mas invasivo (YOON *et al.*, 2000). Os níveis de IL-6 já foram estudados também na cérvix uterina de pacientes com ruptura prematura de membranas, mostrando excelente valor diagnóstico para invasão bacteriana da cavidade amniótica e valor prognóstico para complicações infecciosas no período neonatal, apesar de necessitar de níveis muito elevados de IL-6, acima de 350 pg/mL (JUN *et al.*, 2000).

Gomez *et al.* (1998) definiram originalmente a síndrome da resposta inflamatória sistêmica fetal (FIRS) relacionando níveis elevados de IL-6 no plasma de sangue de cordão ao início do trabalho de parto prematuro. Na ocasião, pensaram tratar-se de produção aumentada de cortisol pelo feto e subsequente liberação de prostaglandinas. Posteriormente, outros autores consideraram também níveis elevados de IL-6 no sangue de cordão e funisite como marcadores da FIRS.

A IL-6 aumentada no aspirado endotraqueal ao nascimento é um preditor de DBP subsequente (CHOI *et al.*, 2006). Entretanto, sabe-se que a FIRS envolve ação sinérgica entre diferentes citocinas e vários mecanismos complexos de defesa do hospedeiro (SPEER, 2009). Além disso, em modelo experimental, vários grupos investigaram diferentes respostas imunes do feto *versus* placenta e demonstraram que a FIRS, ela mesma, e não a infecção materna, é que causa a lesão de vários órgãos. A elevação de IL-6 também promove maturação pulmonar, por indução da síntese de proteína A do surfactante (SP-A). Parece plausível, portanto, que a gravidade da SDR inicial possa ser influenciada pela duração da exposição à coriamnionite.

2.5.1 Mediadores celulares e solúveis da inflamação pulmonar: citocinas pró e anti-inflamatórias

O papel-chave da inflamação no desenvolvimento da DBP necessita ser ainda estabelecido, mas ela é considerada o principal fator na patogênese da DBP em várias investigações atuais. As citocinas exercem papel crucial no início e evolução da resposta inflamatória. Um desequilíbrio entre fatores pró e anti-inflamatórios favorecendo o processo pró-inflamatório pode ser considerado o

marcador da lesão pulmonar. Investigadores já detectaram citocinas pró-inflamatórias em secreções broncoalveolares, nas células de vias aéreas e pulmonares e, ainda, na circulação sistêmica de crianças com DBP em evolução. Estímulos como a hiperóxia, microrganismos, endotoxina (lipopolissacarídeo – LPS), alguns constituintes da parede celular bacteriana e fatores biofísicos como o volutrauma e barotrauma induzem a síntese de citocinas pró-inflamatórias, TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 por várias células pulmonares e inflamatórias (SPEER, 2006a, b).

A intensa resposta inflamatória com citocinas nas vias aéreas e tecido pulmonar de prematuros reflete falta de habilidade para regular a inflamação por meio de adequada expressão de citocinas anti-inflamatórias. Nas crianças expostas à CA, a modulação insuficiente da resposta inflamatória após o nascimento pode aumentar o risco de DBP. Os monócitos de recém-nascidos parecem produzir menos IL-10 que o necessário para inibir a liberação de IL-8 pelas células mononucleares (SPEER, 2009).

A IL-1, presente nas secreções de vias aéreas de prematuros ventilados, induz a expressão da IL-8 das células epiteliais por meio de uma via dependente do fator de transcrição nuclear (NF- κ B). A ativação do NF- κ B foi detectada em neutrófilos de vias aéreas e macrófagos, bem como em secreções traqueobrônquicas de crianças com SDR. Os efeitos biológicos são múltiplos. A produção da IL-1 medeia respostas do hospedeiro à lesão e à infecção, mas sua produção prolongada ou inapropriada está associada a várias condições patogênicas, incluindo a lesão pulmonar aguda e crônica, disfunção metabólica, doenças imunes e processos malignos (DINARELLO, 1998 *apud* KAKKERA; SIDDIQ; PARTON, 2005). Mais recentemente, foi mostrado que a expressão perinatal da IL-1 β induziu doença pulmonar semelhante à DBP (JOBÉ, 2009; JONES *et al.*, 1996 *apud* KAKKERA; SIDDIQ; PARTON, 2005; SPEER, 2009) e sabe-se que a IL-1 β está precocemente aumentada nos pacientes que evoluem com DBP (KAKKERA; SIDDIQ; PARTON, 2005).

Crianças prematuras que evoluem com DBP apresentam níveis mais elevados do antagonista de receptor de IL-1 modificada (IL-1 Ra), que poderia ser um

marcador precoce e persistente de DBP. Ambalavanan *et al.* (2009), em estudo prospectivo, multicêntrico, procedeu a uma regressão logística incluindo 25 citocinas em sangue coletado quatro horas, três, sete, 14 e 21 dias após o nascimento e 15 variáveis clínicas para o desenvolvimento de DBP e/ou morte de 1.062 prematuros extremos. Nesse estudo, DBP e morte se associaram a concentrações mais altas de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IFN γ e concentrações mais baixas de IL-17, regulada por ativação normal T expressa e secretada (RANTES)/ células T normais e TNF- β . É possível que essas citocinas ou atuem como marcadores de lesões pulmonares mais graves ou estejam envolvidas na patogênese da DBP. Entretanto, comparando com modelos que empregaram apenas variáveis clínicas, a adição de dados de citocina aumentou a habilidade preditiva de maneira significativa, mas de modesta magnitude.

O modelo geral de citocinas associadas a DBP e morte sugere que essa evolução pode ser explicada pela dificuldade na transição da resposta imune inata, mediada pelos neutrófilos, para a resposta imune adaptativa, mediada por linfócitos. O grau de associação com citocinas e evolução, levando-se em consideração as variáveis clínicas, é modesto. Alterações precoces de citocinas também podem refletir mais os efeitos da CA que da lesão pulmonar (AMBALAVANAN *et al.*, 2009). Existe importante componente genético para DBP e é possível que polimorfismos nos genes das citocinas atuem para que haja diferentes concentrações de citocinas para o mesmo grau de lesão pulmonar.

O afluxo precoce de neutrófilos, diminuição relativa na célula T-efetora e angiogênese prejudicada podem estar relacionados à DBP/morte. No momento, não se sabem quais as respostas de citocinas são contribuidoras e quais são compensatórias na DBP. Pesquisa básica usando inibidores específicos ou agonistas ou modelos animais transgênicos é necessária para determinar os papéis dessas citocinas na lesão e no desenvolvimento pulmonar. A identificação das citocinas que contribuem com a DBP ou morte em RNMBP pode levar a estratégias terapêuticas direcionadas contra citocinas ou seus receptores (YAMAGATA T, 2006 *apud* AMBALAVANAN *et al.*, 2009).

2.5.2 Mediadores celulares e solúveis da inflamação pulmonar: células inflamatórias

Neutrófilos e macrófagos desempenham papel essencial na inflamação pulmonar, tendo sido detectado um número muito mais elevado e persistente de células inflamatórias no fluido broncoalveolar de prematuros com DBP que em crianças que melhoraram da SDR. Após o início da ventilação mecânica, ocorre afluxo de neutrófilos nas vias aéreas, em animais e crianças prematuras. Essa reação inflamatória foi associada à diminuição dos neutrófilos circulantes e correlacionou-se com a extensão do edema pulmonar e com aumento do risco de evolução para DBP. Além disso, os neutrófilos e monócitos se tornam ativados dentro de uma a três horas após o início da ventilação mecânica, o que é refletido pela expressão do CD11b. Após essa ativação, os macrófagos tissulares alveolares e pulmonares secretam mediadores pró-inflamatórios que orquestram a resposta inflamatória, particularmente o recrutamento de neutrófilos. Em pulmões de crianças prematuras que morreram durante os estágios iniciais de SDR, a densidade intersticial de macrófagos CD68-positivos e neutrófilos foi pelo menos 10 a 15 vezes maior que em natimortos com idade equivalente. Uma vez que apoptose dos neutrófilos inflamatórios e sua remoção por macrófagos residentes é crítica para a resolução da inflamação, neutrófilos neonatais que têm sobrevivência prolongada podem ter a capacidade funcional de perpetuar a inflamação (CHEAH *et al.*, 2009; HANNA; VASQUEZ; PHAM, 2005 *apud* SPEER, 2009).

Em relação a linfócitos e displasia broncopulmonar, a avaliação de subpopulações de linfócitos em crianças com displasia broncopulmonar demonstrou que o número absoluto de linfócitos e o número percentual e absoluto de células T CD4(+) estão mais baixos nas primeiras duas semanas de vida nas crianças com SDR que desenvolvem DBP quando comparadas com crianças que não desenvolvem. A porcentagem de células T CD4(+) expressando CD62L está também seletivamente reduzida em crianças com DBP. É possível que a redução das células T CD4(+) e especialmente aquelas células importantes na migração tissular e vigilância imunológica possam ser um fator na patogênese da DBP (BALLABH *et al.*, 2003).

2.5.3 Mediadores celulares e solúveis da inflamação pulmonar: fatores quimiotáticos e interações endoteliais

As secreções de vias aéreas de crianças com DBP contêm altas concentrações de fatores quimiotáticos bem definidos, que são responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos: C5a, TNF- α , IL-1, IL-8, IL-16, produtos da lipoxigenase, leucotrieno B4, fragmentos de elastina, metaloproteases, fibronectina e outros. A IL-8 está envolvida no início das interações endoteliais e é, provavelmente, o fator quimiotático mais importante no pulmão. A atividade quimiotática e as concentrações de numerosos fatores quimiotáticos são muito mais elevadas em crianças com DBP do que em crianças que se recuperaram da SDR e precedem o grande influxo de neutrófilos em crianças com DBP (SPEER, 2006a, 2006b, 2009).

Por fim, é importante citar os fatores genéticos no risco para a DBP. Dados indicam que variantes genéticas e polimorfismos podem contribuir para o alto risco ou susceptibilidade a algumas complicações, como a DBP, possivelmente associadas a mais necessidade de suporte ventilatório e/ou maior lesão pulmonar. Teoricamente, esses resultados poderiam ajudar a identificar os pacientes em risco de desenvolver lesão pulmonar, mas o contexto genético da DBP ainda não está completamente explorado (BOKODI *et al.*, 2007). E entre os fatores de risco para asma brônquica incluem-se a história positiva de atopia, tabagismo passivo (mesmo intra-útero) e prematuridade, abrangendo infecções pulmonares, SDR e DBP.

2.6 Estudos sobre corioamnionite e displasia broncopulmonar

O QUADRO 1 resume alguns estudos relevantes sobre o tema, publicados de 1996 a 2009.

QUADRO 1

Corioamnionite e reação inflamatória fetal: evolução para DBP

Referência	Amostra/Tipo de Estudo	Conclusão
Speer (2009)	Revisão - CA, fatores pós-natais e resposta inflamatória.	Inflamação/desequilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios são a chave na patogênese da DBP; a sequência exata da inflamação é hipotética e especulativa. Estudos existentes abrem vias para outros estudos mais profundos.
Been e Zimmermann (2009)	Sinopse de artigos sobre evolução pulmonar pós-CA: o efeito Watterberg-CA↓ RDS e↑DBP?	A CA histológica↓ a SDR, mas não ↑DBP. O uso aumentado do corticoide antenatal e a diminuição das agressões secundárias pós-inflamatórias explicam parte dessa alteração. Procura explicar achados paradoxais.
Ambalavanam <i>et al.</i> (2009)	n=1062 Prospectivo multicêntrico.	Modelo de regressão logística para os desfechos DBP e/ou morte, usando citocinas dos primeiros 28 dias. DBP e morte se associaram a concentrações mais altas de IL-1 β, 6, 8 e 10 e IFN. O afluxo precoce de neutrófilos, relativa ↓de células T efetoras e angiogênese dificultada podem ser associadas a DBP e morte. A introdução de estudo de citocinas não adiciona muito valor preditivo aos modelos que usam só dados clínicos.
Lahra, Beeby e Jeffery (2009)	Coorte n=724 RN< 30 semanas	Hipótese: CA+ vasculite ↓mais a SDR que apenas CA ANS= 93,6% CA = 49,3%(19,1% só CA e 30,2% CA+vasculite). Ambas↓SDR, mas CA+vasculite (FIRS), ↓mais a SDR que CA sem vasculite.
Paananen <i>et al.</i> (2009)	n=128; Prospectivo. 11 citocinas com 1 e 7 dias; CA histológica	Avaliou-se a influência da CA e citocinas no risco de DBP. Altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias no sangue de cordão se associaram à gravidade da CA. No D1 pós-natal, IL-8 previu o risco de DBP. A insuficiente inibição da alta resposta inflamatória pós-natal pode ↑risco de DBP.
Kallapur <i>et al.</i> (2009)	Modelo animal	IL-1 exerce papel central na patogênese da resposta inflamatória fetal induzida pela CA. IL-1 medeia respostas pulmonares e sistêmicas à CA induzida pelo lipopolissacáride.
Kaukola <i>et al.</i> (2009)	Dosagem de citocinas n=163	Incidência SDR=64% e DBP=25%; CA histológica ↓SDR (OR, 0,24); p<0,001). Glicoproteína solúvel 130 previu DBP independente (OR, 6,07; p<0,001). Ativação imunológica antenatal específica prediz tanto doença respiratória crônica quanto aguda em RNPT MBP.
Woldesenbet <i>et al.</i> (2008)	n= 32 Prospectivo	A falência respiratória hipóxica neonatal se correlacionou com CA histológica e ↑concentrações de IL-6, IL-8 e PCR.↑
Kramer <i>et al.</i> (2009)		A exposição pré-natal de RNPT MBP à CA crônica é frequente, provoca maturação e simplificação pulmonar. Mostrou associação inconsistente de CA crônica com SDR e DBP. Conclusões: diagnóstico não quantifica a extensão e duração da inflamação; lesões pós-natais; imprecisão do diagnóstico de SDR.

Continua QUADRO 1

Referência	Amostra/Tipo de Estudo	Conclusão
Kramer <i>et al.</i> (2008)	Revisão; modelo animal	Associação de alteração de risco de SDR e de DBP com CA é inconsistente: diagnóstico CA não quantifica extensão e duração do processo. Dificuldades no diagnóstico de DBP e SDR. A inflamação pode ter efeitos deletérios no pulmão fetal e respostas imunes.
Kramer (2008)	Modelo animal (cordeiro)	Inflamação antenatal no pulmão fetal é multifatorial e pode ser modulada no período antenatal. FIRS foi temporariamente suprimida pela corticoterapia materna. Inflamação pulmonar pode ser ↑ no período pós natal na reanimação, toxicidade do O ₂ , VM, infecção pulmonar e sistêmica.
Lahra, Beeby e Jeffery (2009)	30 sem; período: 9 anos; com placenta n=724 IG=27,1 (1,6sem)	CA=19,1% e CA+funisite= 30,2%; CA e CA+funisite se associaram à ↓ da RDS. CA + vasculite mais redução da SDR do que CA isolada.
Richardson <i>et al.</i> (2006)	Prospectivo, banco de dados 8 anos n=660, IG=25 a 34 sem, trabalho de parto espontâneo ou por CA suspeita	Incidência de CA ou funisite = 44% (após AB: CA12,4% e funisite=22,2%). A incidência de SDR↓ nos RN com CA e a incidência de DBP não alterou. CA ↓ acidose, ↑ oxigenação e ↓ HPIV. Citocinas inflamatórias hipóxia/acidemia nem ↑ risco de evolução adversa após ajuste para fatores de confusão.
Zanardo <i>et al.</i> (2006)	Prospectivo, n=223	CA histológica aumentou o risco de reação leucemoide neonatal (RL). A RL em RNMBP com CA está significativamente associada a parto prematuro e DBP.
Mehta <i>et al.</i> (2006)	n=163. Associação de IG, histologia placenta e evolução DBP, ROP, HPIV	↓ IG associou-se à vasculite coriônica (47,9%, p< 0,001) e CA aguda (67,6%, p< 0,001). Lesões placentárias com distúrbios do fluxo placentário foram vistas mais no subgrupo 28-33 sem (p< 0,05-0,01). Apesar da alta prevalência de CA (38,8%), nenhuma associação significativa entre CA e morbidades do RNPT, após ajuste para IG. Conclusão: o edema viloso e a vasculite coriônica são fatores de risco para o desenvolvimento de HPIV entre RNPT < 34sem (49,2%, OR 2,57).
Mittendorf <i>et al.</i> (2005)	Prospectivo, n=141	Estudo de IL-6 no cordão umbilical, histologia da placenta e bacteriologia mostraram que RNs com síndrome da resposta inflamatória fetal ao nascimento podem mais tarde desenvolver DBP.
Aaltonen <i>et al.</i> (2005)	Prospectivo, n=19	Estudou-se transferência de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) pela placenta (mulheres sadias, cesárea eletiva, a termo, membranas íntegras). As citocinas pró-inflamatórias não cruzam placenta normal a termo.
Jobe (2005)	Experimental (fetos carneiro)	Exposição à IL-1 α intraútero induz corioamnionite e lesão pulmonar (diminuição da alveolarização e lesão microvascular). As respostas do feto são suprimidas ou induzidas (maturação) - dose e tempo-dependente - por CA ou corticoide antenatal.
Young <i>et al.</i> (2005)	Coorte retrospectivo, n= 308	Prematuros expostos à CA (clínico-histológica) têm incidência aumentada de colonização traqueal precoce, que pode predispor-los a desenvolverem DBP.

Continua QUADRO 1

Referência	Amostra/Tipo de Estudo	Conclusão
Kallapur <i>et al.</i> (2005)	Experimental, n=25 (fetos de carneiro)	A exposição prolongada à endotoxina intra-amniótica causou inflamação leve persistente, mas não levou a alterações estruturais progressivas nos pulmões em carneiros próximos do termo.
Kakkera, Siddiq e Parton (2005)	35 RNPTs (16 DBP e 19 não)	Níveis elevados de receptor antagonista de IL-1 em aspirado traqueal mostraram não serem protetores, porque houve posteriormente forte expressão de IL-1 β nos prematuros que desenvolveram DBP.
Kent e Dahlstron (2004)	Retrospectivo, n=241 RNPT < 30 sem	Reviu CA e funisite <i>versus</i> DBP; 161 normais, 40 CA e 40 CA com funisite. Não houve diferença nos três grupos quanto à evolução para DBP. O maior preditor foi a idade gestacional. O risco de evolução para DBP não aumentou em RNs expostos à CA ou funisite antenatal devido ao contexto atual de uso de corticoide antenatal e surfactante.
Viscardi <i>et al.</i> (2004)	n=276, 230 exames CA e funisite <i>versus</i> DBP. Doença de placenta e dosagem de IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α no líquido amniótico	Não correlacionou FIRS com risco de DBP, \neq de Gómez <i>et al.</i> (1998); A inflamação de membranas e cordão mostrou associação (+) com variáveis inflamatórias do sangue e líquido. Vasculite ou \uparrow de citocinas não se associou à DBP. IL-6 \uparrow e IL-1 β \uparrow associaram-se a \uparrow risco de CA e vasculite fetal. TNF- α >3 associou-se à funisite, mas não à inflamação de membranas. A CA histológica associou-se à DBP em \leq 28 sem (64% dos RNs), mas não em >28 sem. O estágio de CA correlacionou-se à gravidade da DBP.
Jobe e Ikegami (2001)	Revisão	A suprarregulação das citocinas inflamatórias induzidas pela infecção seria o <i>link</i> entre infecção intrauterina e lesão pulmonar e cerebral. RN grupo CA estaria mais propenso a usar VM >7 dias e O ₂ \geq 28 dias.
Yoon <i>et al.</i> (2000)	n= 50 pacientes que deram à luz a RNPT 72h após amniocentese	Estudou a relação entre histologia da placenta, evolução perinatal e concentrações de IL-6. Mostrou associação entre IL-6 no líquido amniótico, sangue de cordão e DBP.
Gomez <i>et al.</i> (1998)	n=157 gestantes	Amniocentese e cordocentese em pacientes com PPT e rotura prematura de membranas. Comparação com evolução dos RNs. O aumento de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α no sangue de cordão associou-se à má-evolução, DBP.
Watterberg <i>et al.</i> (1996)	n=53 RN peso < 2000 g, ventiladas, sem corticoide antenatal	Incidência de CA maior no grupo sem SDR. Associou CA a DBP. O aumento de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α no aspirado traqueal associou-se à má evolução, DBP.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar a incidência da displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso e o impacto da corioamnionite histológica no seu desenvolvimento.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar as características clínicas de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso nascidos em três Maternidades de Belo Horizonte.
- Verificar associação de procedimentos utilizados na assistência médica oferecida ao recém-nascido com o desenvolvimento da DBP.
- Verificar a frequência de corioamnionite histológica em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso correlacionando-a com a dependência crônica de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida.
- Analisar a resposta inflamatória desses recém-nascidos à infecção intrauterina por meio da dosagem dos níveis séricos de citocinas.
- Verificar a associação de corioamnionite com resposta inflamatória sistêmica fetal e com displasia broncopulmonar em prematuros de muito baixo peso.

4 MÉTODOS

4.1 Local de estudo

Este estudo foi realizado em Belo Horizonte e incluiu o acompanhamento de crianças nascidas prematuras em Maternidades da rede pública e privada de Belo Horizonte. Participaram: a Maternidade Odete Valadares, Hospital público estadual com aproximadamente 169 nascimentos de RNMBP por ano; a Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG, da rede pública, Hospital-Escola com cerca de 120 partos de RNMBP por ano; e a Maternidade Santa Fé/ UNINEO, da rede privada, com um número em torno de 34 partos de RNMBP por ano. São denominadas, nesta pesquisa, de “A”, “B” e “C”, não respectivamente, respeitando-se o direito de sigilo das instituições.

4.2 População

Foram considerados elegíveis para participar do estudo todos os recém-nascidos pré-termo com peso ao nascer inferior a 1.500 g nascidos no período de 14 de fevereiro de 2007 a 16 de março de 2009.

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1.500 g e idade gestacional inferior a 36 semanas, nascidos vivos no período de estudo, após consentimento informado dos pais (APÊNDICE A).

4.2.2 Critérios de exclusão

- Casos de não-concordância dos pais ou do médico responsável.

- Crianças que não responderam às manobras de ressuscitação e não chegaram a ser encaminhadas para a unidade de terapia intensiva neonatal.
- Casos cujas placentas não foram reservadas para exame.
- Malformações congênitas graves.

4.3 Delineamento do estudo

Estudo do tipo coorte prospectivo, não controlado, com amostra de 216 recém-nascidos de muito baixo peso e suas mães, iniciado em 15 de fevereiro de 2007 e concluído em 15 de março de 2009.

4.4. Etapas do trabalho

4.4.1 Sensibilização das equipes

Após serem atendidos os pré-requisitos para aprovação do estudo (material biológico) pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), em 2006 (ANEXO A), foi iniciada etapa de sensibilização das equipes de obstetras, pediatras e enfermagem de todas as Maternidades para participarem da pesquisa.

O período de sensibilização incluiu ampla divulgação do projeto, com afixação de cartazes ilustrados com a metodologia da coleta no pré-parto na entrada do bloco obstétrico (APÊNDICE B) e reuniões nas quais foi ministrado treinamento sobre a metodologia da coleta para todos os profissionais, incluindo os acadêmicos de Medicina que ajudaram na coleta de dados.

4.4.2 Busca ativa de dados

Diariamente era feita a busca ativa de parturientes por meio de telefonemas para o pré-parto e enfermarias das três Maternidades. Ao nascimento, a puérpera era

contactada, momento em que era feito o convite para participação na pesquisa e era assinado o termo de consentimento. Nesse momento, eram coletados dados do pré-natal da papeleta obstétrica e cartão do pré-natal, conforme o protocolo (APÊNDICE C).

No CTI neonatal eram preenchidos os dados do protocolo do recém-nascido quanto à reanimação recebida na sala de parto e à admissão naquele centro (APÊNDICE D), que incluíam as condições de nascimento do recém-nascido (escore de Apgar de 1 e 5 minutos), manobras de reanimação adotadas (uso de CPAP, O₂ inalatório, intubação, ventilação mecânica) e uso de surfactante.

4.4.3 Transporte do material biológico

Placenta e sangue de cordão eram transportados preferencialmente nas primeiras 12 horas para os respectivos laboratórios, com tolerância máxima de 24 horas, no caso do sangue de cordão, de modo a garantir qualidade do material.

4.4.4 Acompanhamento do recém-nascido na UTI

O recém-nascido era acompanhado na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) até os desfechos alta ou óbito quanto a:

- duração da oxigenioterapia/dependência de oxigênio com 36 semanas IGC e por 28 dias ou mais e duração de todas as modalidades de suporte ventilatório;
- suporte nutricional: época de início e duração da nutrição parenteral, época de início e tempo para atingir nutrição enteral plena;
- morbidade: sepse, DBP;
- permanência hospitalar e óbito.

4.4.5 Exame da placenta

A placenta de todo RNPT < 1.500 g incluído na pesquisa foi guardada e encaminhada ao Laboratório de Patologia Fetal e Perinatal do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG para exame anatomopatológico. Até ser enviada, foi colocada em saco plástico devidamente identificado, inteira, apenas sendo retirado o excesso de sangue, e refrigerada a 4°C. Desta forma, pôde ser preservada por até sete dias, sem grande prejuízo da qualidade do exame, embora tenha havido a preocupação de que fosse encaminhada, se possível, no período de 24 a 48 horas depois do parto. Na falta de condições de refrigeração, foi acondicionada em recipiente de tamanho adequado, sem dobras, em solução de formol a 10% em volume de no mínimo três vezes o volume da placenta (LANA, 2004).

A placenta foi enviada para exame juntamente com requisição contendo dados relevantes do pré-natal e do parto, conforme modelo elaborado para a finalidade deste trabalho (APÊNDICE E).

O exame macroscópico e microscópico completo das placentas foi realizado pelo mesmo patologista, para verificação da existência de corioamnionite/ funisite, bem como de outras alterações morfológicas. O exame macroscópico e análise microscópica foram feitos de acordo com procedimento padrão empregado no Laboratório, com o registro, em protocolo próprio, das alterações observadas. Incluiu o exame do órgão a fresco na maioria dos casos, seguido de novo exame pós-fixação em solução de formol a 10%. Foi feita amostragem de pelo menos três fragmentos em áreas diferentes do disco placentário, dois de segmentos das extremidades fetal e placentária do cordão umbilical e um de corte transversal do enrolado das membranas. Os fragmentos foram processados rotineiramente para microscopia óptica e corados pela hematoxilina-eosina e, quando considerado necessário, com métodos especiais de coloração para a pesquisa de microrganismos (métodos de Gram e impregnação pela prata).

Sendo corioamnionite um termo anatomopatológico que indica infecção no tecido placentário, evitar-se-ão, neste texto, os termos CA histológica e CA clínica. No primeiro caso, apenas CA; e, em último, suspeita clínica de CA.

4.4.6 Dosagem de citocinas séricas no sangue de cordão

Sangue de cordão foi colhido em tubo cônico 50 mL de polipropileno contendo heparina, transportado ao laboratório à temperatura ambiente. No laboratório, foi centrifugado e o plasma separado, aliquotado em quatro tubetes de 200 µL e mantido em *freezer* a - 80°C até a dosagem. Níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, IL-12) e anti-inflamatórias (IL-10) foram dosados pela técnica de detecção por citometria de fluxo, utilizando o sistema “CBA - *Cytometric Bead Array*” (BD®), que emprega partículas de diferentes intensidades de fluorescência recobertas com anticorpos monoclonais para diferentes citocinas, realizada conforme as instruções do fabricante e adaptada como a seguir. Foram incubados 20 µL de plasma com 20 µL da mistura de partículas. Após homogeneização, a mistura foi incubada por 90 minutos, à temperatura ambiente e no escuro. Após incubação, foi lavada com tampão de lavagem e centrifugada. Foram adicionados 20 µL dos reagentes de detecção (anticorpos monoclonais) ante as diferentes citocinas, marcados com ficoeritrina (PE). A mistura foi novamente incubada por 90 minutos, no escuro e à temperatura ambiente, e posteriormente lavada. As partículas foram ressuspendidas em 300 µL de tampão de lavagem e foi realizada a aquisição em citômetro de fluxo FACSCalibur. Essa técnica apresenta vantagens sobre a *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA) convencional, como rapidez de execução e necessidade de amostras de menor volume, vantagens estas fundamentais quando se utiliza plasma de RNs (NG *et al.*, 2006).

4.4.7 Definições

4.4.7.1 Pré-termo

Adotou-se a definição mais amplamente aceita, sendo considerado recém-nascido pré-termo aquele cujo nascimento ocorreu com IG inferior a 37 semanas completas de gestação ou inferior a 259 dias (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1967).

4.4.7.2 Idade gestacional

O cálculo da idade gestacional foi determinado preferencialmente pela data da última menstruação (DUM), confirmada pelas informações de ultrassom precoce, anterior a 20 semanas de gestação, quando existentes. Nos raros casos em que não foi possível recuperar essa informação, tanto pela data da última menstruação quanto pela ultrassonografia precoce, foi utilizada a ultrassonografia tardia juntamente com o exame clínico-neurológico do recém-nascido, realizado por neonatologistas experientes, seguindo o *New Ballard Score* (BALLARD *et al.*, 1991).

4.4.7.3 Idade gestacional corrigida

É a idade do recém-nascido na qual se faz correção para a prematuridade, utilizando-se como referencial a idade pós-concepção, como relatado por Leone (1986). Soma-se à idade gestacional do recém-nascido a sua idade pós-natal em semanas, sendo isto importante para a definição de DBP, pelo uso de oxigênio com 36 semanas pós-concepcionais.

4.4.7.4 Classificação dos recém-nascidos segundo relação peso e idade gestacional

Foi feita a classificação dos recém-nascidos segundo a relação peso ao nascimento e IG e foram considerados adequados para a idade gestacional (AIG) aqueles com percentis entre 10 e 90 e como pequenos para a idade gestacional (PIG) os com percentis abaixo de 10. Foi utilizada a curva de Alexander *et al.* (1996) para cada sexo separadamente, por ter sido desenvolvida com o objetivo de ser uma referência comum para pesquisadores, facilitando as investigações, e também por ser citada em diferentes estudos.

4.4.7.5 Apgar

O Boletim de Apgar, determinado no 1º e 5º minutos de vida, é útil para avaliar as condições do recém-nascido e a eficácia das manobras de reanimação. Foi considerada como ponto de corte para ausência de depressão a nota igual ou superior a sete, pois um escore inferior indica, segundo o Manual de Reanimação da Academia Americana de Pediatria (AAP) e *American Heart Association*, má-adaptação ao meio extrauterino e necessidade de reavaliação a cada cinco minutos até cerca de 20 minutos (APGAR; KREISELMEN, 1953; KATTWINKEL, *et al.*, 2000; ZAICHKIN, 2000). As informações foram obtidas dos registros feitos nos prontuários pelos pediatras que deram assistência na sala de parto.

4.4.7.6 Síndrome da dificuldade respiratória do recém-nascido (SDR)

Condição do recém-nascido caracterizada por dificuldade respiratória (dispneia, cianose, batimentos de asa de nariz, gemido expiratório, retrações esternais e subcostais), necessidade de oxigênio ou de suporte ventilatório nas primeiras seis horas de vida, além de radiografia de tórax mostrando consistente padrão reticulogranular generalizado com ou sem broncograma. Ocorre frequentemente

em recém-nascidos prematuros, por deficiência de surfactante I (AVERY; MEAD, 1959).

4.4.7.7 Uso do surfactante

O surfactante é uma substância antiatelectasiantes, que pode ser obtida exogenamente, em forma natural e sintética e é utilizada de forma profilática ou como tratamento em recém-nascidos prematuros, para melhorar o recrutamento alveolar e diminuir a gravidade da dificuldade respiratória inicial que eles apresentam. Assim, diminuiu-se a necessidade de suporte ventilatório e mantém-se adequada troca gasosa, reduzindo-se o risco de lesões induzidas pelo ventilador (FUJIWARA *et al*, 1980).

Neste estudo, foram anotados o seu uso ou não, a dose e o momento da administração pela equipe responsável pelos pacientes.

4.4.7.8 Displasia broncopulmonar

Esta pesquisa utilizou a definição de DBP proposta na conferência de consenso sobre DBP realizada nos Estados Unidos da América em 2000 e publicada em 2001, organizada pelo Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD), Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue e o Centro de Doenças Raras (JOBE; BANCALARI, 2001) e validada em 2005 (EHRENKRANZ *et al.*, 2005). Incluíram-se critérios para o diagnóstico de DBP baseados na idade gestacional (< 32 semanas *versus* ≥ 32 semanas) e gravidade em: leve, moderada e grave, conforme detalhado no QUADRO 3. Não se incluíram os achados radiográficos da DBP, pois usualmente são interpretados de maneira inconsistente e não são rotineiramente disponíveis a determinadas idades precisas, não contribuindo, com detalhamento, para a nova definição (JOBE; BANCALARI, 2001).

QUADRO 2

Critérios diagnósticos e de classificação da gravidade da DBP

Dependência de O ₂ suplementar 28 dias	Idade gestacional ao nascimento	
	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Época de reavaliação	36 sem de IGC ou à alta	56 dias de vida ou à alta
DBP leve	Ar ambiente	Ar ambiente
DBP moderada	Em FiO ₂ <30%	Em FiO ₂ <30%
DBP grave	Em FiO ₂ ≥30% e/ou CPAP, VM	Em FiO ₂ ≥30% e/ou CPAP, VM

IGC = idade gestacional corrigida; DBP = displasia broncopulmonar; FiO₂= fração inspirada de O₂; CPAP= pressão de distensão contínua de vias aéreas; VM = ventilação mecânica
Fonte: Jobe e Bancalari (2001).

4.4.7.9 “Nova” displasia broncopulmonar

Chama-se “nova” DBP a forma atual da apresentação da doença, caracterizada por dependência de oxigênio, que pode aparecer após período de dificuldade respiratória leve ou ausente, e por parada do desenvolvimento e do crescimento do alvéolo capilar, resultando em maiores alvéolos e em mais baixo número. Diferencia-se da antiga forma de DBP descrita por Northway, Rosan e Porter, em 1967, pois é menos grave, tem menos fibrose, maior prevalência e “simplificação alveolar” (JOBÉ, 2000).

4.4.7.10 Corioamnionite

Foi definida como a presença de células inflamatórias da infecção aguda no subcório, cório ou âmnio. Redline, Wilson-Costello e Hack (2002) graduaram a corioamnionite em leve, moderada e grave. Ao exame microscópico, a CA é classificada em:

- Grau 1: neutrófilos confinados no tecido conjuntivo do cório, acima da fibrina subcoriônica.
- Grau 2: neutrófilos presentes em toda a extensão do cório e âmnio da placenta.

- Grau 3: corioamnionite necrosante.
- Funisite.

4.4.7.11 Antibiótico antenatal

Definiu-se antibiótico antenatal quando verificado no prontuário médico ou no cartão do pré-natal o uso de qualquer antibiótico para tratamento de infecções variadas como vaginose, infecção de trato urinário, infecções sistêmicas ou suspeita clínica de CA.

4.4.7.12 Corticoide antenatal

Em recém-nascidos pré-termo, a ação protetora do glicocorticoide no anteparto na prevenção da SDR já está bem estabelecida (CROWLEY, 1995; LIGGINS; HOWIE, 1972). O corticoide promove amadurecimento pulmonar e é uma das medidas de forte impacto na diminuição da dificuldade respiratória aguda do recém-nascido e da necessidade de assistência ventilatória. As informações foram obtidas por meio de consultas ao prontuário médico da mãe, sendo considerado tratamento o uso de mais de uma dose (curso de duas doses de betametasona, 12 mg/kg, intramuscular, com 24 horas de intervalo, em gestantes com parto pré-termo iminente) (NEILSON, 2007).

4.4.7.13 Mortalidade hospitalar precoce e tardia

Foi obtida a frequência dos óbitos ocorridos precocemente, antes de 168 horas e tardiamente, após 168 horas, das crianças já admitidas nas três UTIs. Não foram avaliadas as placentas de natimortos, que poderiam estar associados a CA, pois não atendiam ao objetivo principal do estudo: verificar a incidência de DBP.

4.4.7.14 Retinopatia da prematuridade (ROP)

Doença vasoproliferativa da retina, de etiologia multifatorial, relacionada principalmente à prematuridade, oxigenioterapia prolongada e baixo peso ao nascer. A triagem deve ser feita em todo RN com peso < 1.500 g, com uso prolongado de oxigênio e IG < 32 semanas (< 35 semanas, se ocorreram complicações neonatais) e o exame repetido de modo seriado até a maturidade total da retina. A primeira fundoscopia (FO) é feita após quatro a seis semanas pós-natal, devendo ser mais precoce nas maiores idades gestacionais, pois deve ser realizada com IGC de 31 a 33 semanas. Havendo retinopatia da prematuridade (ROP), o exame deverá ser repetido periodicamente e a frequência dependerá da gravidade da lesão. A extensão das lesões é avaliada por meio do grau de acometimento vascular nasal e temporal em número de horas em um mostrador de relógio e classificada em estágios progressivos, conforme a Classificação Internacional de ROP (FLINN, 1984), atualizada em 2005 pelo Comitê Internacional para Classificação da ROP.

A ocorrência de ROP foi pesquisada nos prontuários médicos, nos laudos dos oftalmologistas. Foi considerado “não realizado” o exame que não ocorreu no período de internação por alta/óbito antes de quatro semanas ou motivos operacionais.

4.4.7.15 Lesões ao ultrassom transfontanelar (USTF)

Os laudos dos neurologistas/ecografistas que realizaram a ultrassonografia transfontanelar foram recuperados dos prontuários médicos. Estes relatavam a existência e a intensidade das hemorragias peri e intraventriculares, classificadas em quatro graus, segundo Papille *et al.* (1978), e a leucomalácia periventricular, áreas de hiperecogenicidade difusa periventricular persistente por período superior a sete dias, sem formação cística (lesão difusa da substância branca periventricular) ou com lesões císticas de pelo menos 0,5 cm de diâmetro distribuídas de forma bilateral e localizadas próximas dos ângulos externos dos ventrículos laterais.

4.4.7.16 Sepsis precoce e tardia

As infecções foram diagnosticadas segundo os critérios do *National nosocomial infection surveillance system* do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (1994), considerando-se sepsis neonatal precoce aquela que ocorreu com menos de 48, 72 ou até 96 horas e sepsis neonatal tardia com mais de 48, 72 ou até 96 horas após admissão/nascimento. Considerou-se o ponto de corte de 96 horas e o diagnóstico de sepsis baseado em hemoculturas positivas. Foram registrados os resultados do primeiro hemograma e os resultados de todos os exames de proteína C reativa (PCR) e hemoculturas realizados.

4.4.7.17 Persistência do canal arterial

A persistência do canal arterial foi diagnosticada por ecodopplercardiograma realizado por indicação médica. Como não contemplou todos os recém-nascidos e nas idades propostas, não foi incluída na análise multivariada.

4.4.7.18 Intercorrências gestacionais

Foram registradas as intercorrências gestacionais citadas a seguir, sempre que relatadas no prontuário médico materno ou no cartão de pré-natal:

- **Hipertensão arterial sistêmica (HAS):** PA \geq 140/90 mmHg que está presente antes da gestação ou que é diagnosticada antes de 20 semanas de gestação e que se mantém no pós-parto, independentemente de sua causa.
- **Pré-eclâmpsia:** PA \geq 140/90 mmHg com início após a 20^a semana de gestação acompanhada de proteinúria (\geq 0,3 g/24 h).
- **Infecção do trato urinário (ITU):** crescimento bacteriano de um único tipo de bactéria no trato urinário, caracterizada ou confirmada por urocultura positiva, ou seja, crescimento de mais de 100.000 colônias de bactéria por mililitro de urina.

- **Crescimento intrauterino restrito (CIUR):** disfunção que impede o feto de atingir todo o seu potencial de desenvolvimento intrauterino. O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) optou pelo uso do termo CIUR para fetos com peso estimado abaixo do 10º percentil para a idade gestacional, em função de processo patogênico (ACOG, 2000).
- **Trabalho de parto pré-termo (PPT):** trabalho de parto que se instala espontaneamente a partir da viabilidade fetal e enquanto não existir maturidade fetal cronológica - gestação inferior a 37 semanas (CUNNINGHAM, 2007).
- **Procedimentos invasivos:** Foram considerados
 - a) Amniocentese: punção da cavidade amniótica para a retirada de determinado volume de líquido amniótico contendo células e produtos de origem fetal ou para a administração de substâncias, com objetivos diagnósticos e terapêuticos.
 - b) Cordocentese: coleta de sangue diretamente do cordão umbilical, orientada pela ultrassonografia, com objetivos diagnósticos e terapêuticos.
 - c) Terapêutica fetal: qualquer procedimento incluindo uso de medicamentos, realizado na gestante ou diretamente no feto, visando tratar os fetos intraútero.
 - d) Fetoscopia: procedimento endoscópico visando à visualização fetal, realizada por via transvaginal ou transabdominal, com objetivos diagnósticos e terapêuticos.
 - e) Cerclagem: consiste da aplicação de uma sutura sobre o colo do útero com o objetivo de impedir ou retardar a dilatação e expulsão de conceito, realizada eletivamente ou em caráter de urgência.

4.5 Análise estatística

4.5.1 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado no *software* Epilnfo 6.04, com uso do Programa StatCalc item *sample size & power*, utilizando-se os parâmetros descritos no QUADRO 3.

QUADRO 3

Parâmetros utilizados para cálculo amostral

Parâmetro	Valor	Justificativa
Tamanho do universo do qual será selecionada a amostra	500	Número aproximado de crianças < 1.500 g que serão admitidas nos serviços no período de estudo
Frequência esperada do evento em estudo	64%	Valor descrito em estudos (VISCARDI <i>et al.</i> , 2004)
Margem de erro aceitável para a estimativa (precisão)	5%	Variação nos estudos entre 59 e 69%
Nível de confiança desejado	95%	Valor calculado a partir de 1 menos o erro alfa
Amostra	216	

QUADRO 4

Dados da literatura considerados para o cálculo amostral

Autores	n	IG e/ou PN	Incidência de CA - %
Richardson <i>et al.</i> (2006)	660	25-34 sem	44
Zanardo <i>et al.</i> (2005)	223	<32 sem	27
Jobe (2005)	-	<30 sem	70
Young <i>et al.</i> (2005)	308	23-32 sem	19
Watterberg <i>et al.</i> (2004)	360	500-999 g	52,9
Kent e Dahlstron (2004)	241	<30 sem	31,27
Viscardi <i>et al.</i> (2004)	230	geral	64
		<28sem	72,5
		>28sem	48
Kazzi <i>et al.</i> (2004)	101	<1250 g	44,6
Ogunyemi <i>et al.</i> (2003)	774	24-32 sem	33
Ambalavanan; Carlo (2004)	30	<34sem (501-2.000g	60
Nicaise <i>et al.</i> (2002)	118	25-34sem	31
Gibbs (2001)	-	PN<1.500 g	60-70

IG=idade gestacional; PN=peso ao nascer; CA=corioamnionite; sem=semanas

4.5.2 Análise descritiva e univariada

As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no Excel®. Os resultados descritivos foram obtidos utilizando-se frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as quantitativas. Foram construídos histogramas para as citocinas.

A variável DBP foi construída a partir das variáveis idade gestacional (em semanas completas), dias de O₂ e idade gestacional no último dia de oxigenioterapia, empregando-se os critérios da definição do consenso de DBP (JOBE; BANCALARI, 2001).

Para a comparação das variáveis categóricas e a variável DBP, foram utilizadas tabelas de contingência, sendo aplicado a elas o teste Qui-quadrado para comparação de proporções. O teste Qui-quadrado de Pearson foi usado quando havia mais de duas categorias em pelo menos uma variável. Caso existissem duas categorias, foi utilizado o teste do Qui-quadrado com correção de Yates. Na presença de pelo menos uma frequência esperada inferior a cinco, empregou-se o teste exato de Fisher. A categoria considerada como referência está indicada nas tabelas de resultados com o valor 1,0 na coluna para os valores de *odds ratio* (OR).

O teste de Mann–Whitney (comparação de dois grupos) foi adotado para a comparação de médias das variáveis quantitativas, como citocinas, e as variáveis CA, peso do RN, que possuem duas categorias, uma vez que as suposições usuais do modelo (normalidade e homocedasticidade) não foram atendidas. As suposições foram verificadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade e o de Levene para homocedasticidade (TRIOLA, 1999).

Para a comparação das variáveis quantitativas, como as citocinas e a variável DBP, que possui três categorias, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, uma vez que as suposições usuais do modelo (normalidade e homocedasticidade) também

não foram atendidas. Para as demais comparações dessas categorias, considerou-se como tendo significância estatística o p -valor $\leq 0,05$. Destaca-se que os 43 pacientes que apresentaram óbito tardio ou precoce foram excluídos da análise de DBP (TRIOLA, 1999).

4.5.3 Análise multivariada

A análise multivariada foi realizada apenas para a variável displasia broncompulmonar (DBP), sendo incluídas as covariáveis que apresentaram valor- p inferior a 0,25. No modelo final de regressão logística, foram mantidas apenas as covariáveis que apresentaram diferença com significância estatística (valor- $p \leq 0,05$). Para as covariáveis com três ou mais categorias, foram mantidas no modelo final as que apresentaram diferença com significância estatística em pelo menos uma delas. As análises foram feitas no *software* R, de domínio público.

Após o ajuste do modelo final, foi construído um nomograma para estimar a probabilidade de um paciente apresentar displasia broncopulmonar. Ele consiste em pontuar cada característica significativa no modelo final multivariado (HARRELL, 2001). Ao final, esses pontos são somados e revertidos em probabilidades.

4.6 Aspecto ético

O projeto desta investigação, respeitando a Resolução 196/96 da pesquisa em seres humanos, foi submetido ao Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, às Diretorias e Comitês de Ética das Maternidades nas quais foram estudados os recém-nascidos, além do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP), sendo aprovado em 09 de junho de 2006, parecer n^o. ETIC 0154/06 (ANEXO A). Foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais (APÊNDICE A).

A pesquisa estudou placenta, um órgão que usualmente é descartado após o parto e sangue de cordão. Foram consultados prontuários das mães e dos recém-nascidos e não houve intervenção extra nos neonatos.

Os resultados da pesquisa serão divulgados por meio de publicações científicas.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

No período de estudo, 14 de fevereiro de 2007 a 16 de março de 2009, foram incluídos 216 recém-nascidos com peso inferior a 1.500 g e que preencheram os critérios de inclusão. Destes, 50,4% (109/216) foram provenientes da Maternidade A, Hospital Universitário, 29,2% (63/216) provenientes da Maternidade B, Hospital-Escola da rede pública estadual, e 20,4% (44/216) provenientes da Maternidade C, do setor privado (GRAF. 1). Nesse período nasceram 247 crianças em A, 353 crianças em B e 71 crianças em C, <1.500 g. Dessas, 216 crianças foram incluídas, das quais três morreram no primeiro dia e 40 evoluíram para óbito no período de internação, antes de 36 sem de IGC. O acompanhamento de nenhuma criança foi perdido.

A amostra final contou com 216 recém-nascidos, para fins de análise de dados.

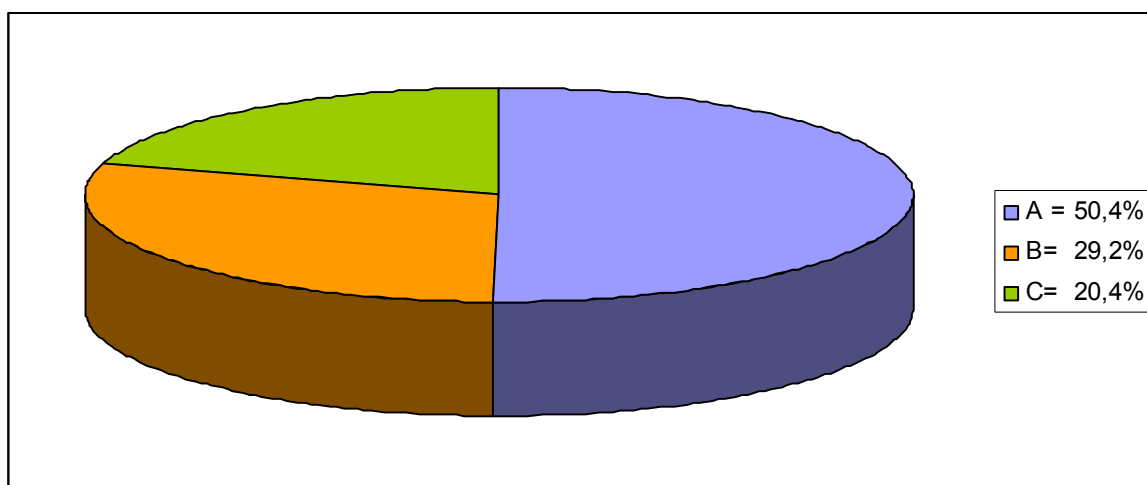


GRÁFICO 1 - Distribuição percentual dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso, nascidos de fevereiro/2007 a março/2008 nas Maternidades A, B e C.

A FIG. 4 ilustra as etapas para a composição final dos casos incluídos no estudo. Foram critérios de retirada: três recém-nascidos cujos pesos foram obtidos

posteriormente ao momento do nascimento ou admissão na UTI e não se enquadraram, pois eram > 1.500 g; um recém-nascido cujo pai posteriormente recusou-se a participar da pesquisa, pois a mãe desenvolveu psicose puerperal; cinco recém-nascidos que foram corretamente incluídos e seguidos e cujos resultados da histologia placentária se extraviaram.

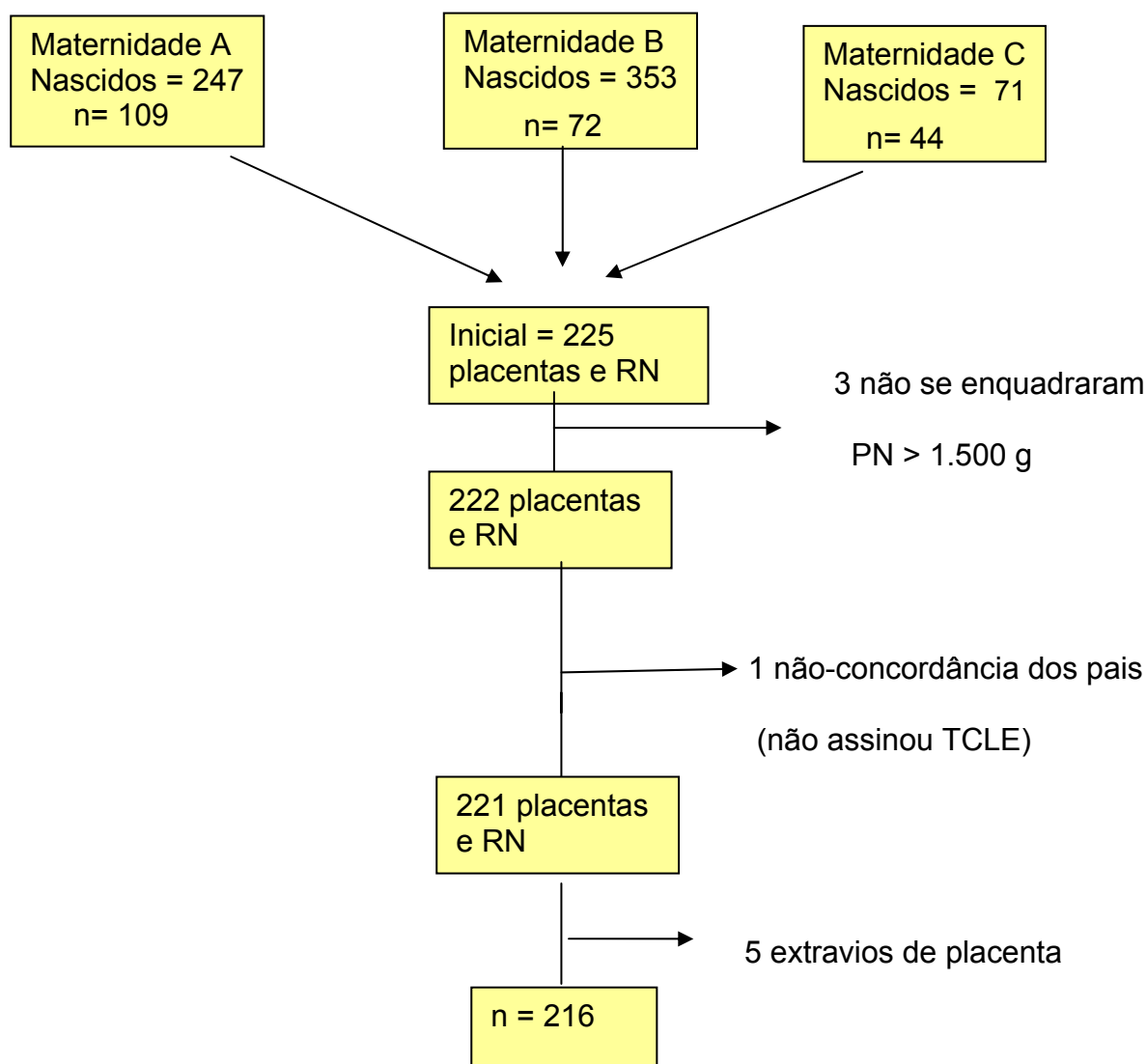


FIGURA 4 - Etapas para composição final da amostra.

5.1.1 Variáveis relacionadas ao pré-natal

A idade materna foi, em média, de 27,1 anos, mediana de 26,5 (DP=7,2) e os extremos 15 e 47 anos. A maioria se situou entre 20 e 35 anos (67,1%) e as gestações foram múltiplas em 16,2% dos casos (em 6 ocasiões, apenas um dos gêmeos foi incluído na pesquisa, por ter menos de 1.500 g. Apenas três gemelares eram monocoriônicos, diamnióticos. Os outros gemelares eram diamnióticos, dicoriônicos). O índice de gravidezes em adolescentes (≤ 20 anos) foi de 13,4%; e 11/216 parturientes (5,1%) apresentavam idade ≥ 40 anos. Destas, a maioria pertencia à rede privada e era aproximadamente quatro anos, em média, mais velha que nas outras Maternidades.

A idade gestacional em 94,9% dos casos foi determinada pela data da última menstruação e ou pelo ultrassom com menos de 20 semanas e em 5,1% dos casos apenas pelo exame clínico do recém-nascido. Os RNs da Maternidade pública estadual foram os de menor idade gestacional, com IGC média de 28 semanas +1 dia, cerca de uma semana mais imaturos que na Maternidade do Hospital Universitário (29 sem).

O uso de corticoide antenatal, prática comprovadamente benéfica e desejável em partos pré-termo iminentes, foi, em média, de 72%, atingindo 82,1% na Maternidade privada.

A cesariana foi a via de parto preferencial em todas as Maternidades estudadas, com média de 74,5% e variação de 67 a 95,5%.

A rotura das membranas ocorreu no momento do parto em 72,1% das vezes e em até 12 horas antes em 12,6% dos casos.

Os sinais clínicos sugestivos de CA aguda foram relatados raramente: líquido amniótico fétido em apenas sete de 215 casos (3,3%) e febre no momento do parto em 16 de 213 casos (7,5%) (TAB. .1).

TABELA 1

Aspectos do pré-natal e parto das mães dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso, assistidas nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variáveis		Total	
		n	%
Idade da mãe	≤ 20 anos	29	13,4
	20 35 anos	145	67,1
	≥ 35 anos	42	19,4
Gravidez múltipla		35	16,2
Uso de corticoide antenatal		149	72,0
Uso de antibiótico antenatal		91	42,7
Partos cesáreos		161	74,5
Tempo de rotura das membranas	No parto	155	72,1
	Até 12 horas	27	12,6
	> 12 horas	33	15,3
Febre		16	7,5
Líquido amniótico fétido		7	3,3

N= número total de observações

5.1.2 Características dos recém-nascidos

Houve predomínio de crianças do sexo feminino (53,7%). Os limites de peso foram 520 e 1495 g; 32 recém-nascidos (14,9%) pesaram menos de 750 g e 88 dos 216 pacientes (40,8%) pesaram menos de 1.000 g. Entre as 216 crianças, 80 (37,0%) eram pequenas para a idade gestacional (PIG).

Mais da metade dos recém-nascidos (61,6%) tinha IG inferior a 30 semanas e em 36,1% ela era inferior a 28 semanas. Os recém-nascidos tinham menos de 1.000 g em maior proporção nas Maternidades públicas. Ao nascimento, quase a metade dos neonatos (44,2%) obteve nota de Apgar inferior a sete no primeiro minuto e necessitou de alguma manobra de reanimação; e 5,6% ainda

necessitavam de reavaliação aos cinco minutos. Na comparação do Apgar do primeiro minuto na forma quantitativa, os recém-nascidos da Maternidade da rede privada apresentaram os valores superiores (média 7,0 e mediana 8,0) ($p= 0,003$). Uma das crianças nasceu sem assistência médica, portanto, são desconhecidos os escores de Apgar e não há dados da sua reanimação. Tratava-se de recém-nascido cuja mãe negava a gravidez (TAB. 2).

TABELA 2
Caracterização dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso
nascidos nas Maternidades A, B, e C de Belo Horizonte
no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variáveis		Total	
		n	%
Peso (gramas)	< 750	32	14,9
	750 1000	56	25,9
	1000 1250	61	28,2
	1250 1.500	67	31,0
Apgar 1 ^o minuto	< 7	95	44,2
	≥ 7	120	55,8
Apgar 5 ^o minuto	< 7	12	5,6
	≥ 7	203	94,4
Classificação nutricional	AIG	124	57,4
	PIG	80	37,0
	GIG	12	5,6
Idade gestacional (semanas)	< 28	78	36,1
	28 32	105	48,6
	32 34	26	12,0
	≥ 34	7	3,2

AIG, PIG, GIG, = apropriado, pequeno e grande para a idade gestacional;
N= número total de observações

5.2 Variáveis relacionadas às práticas médicas

5.2.1 Periparto e período neonatal imediato

A reanimação na sala de parto foi realizada utilizando-se ventilação com pressão positiva com bolsa e máscara em 23,7% (média). A intubação traqueal, no bloco obstétrico, ocorreu em 31,6%, prioritariamente na Maternidade privada (40,9%), e em nenhum dos casos foi realizada para administração profilática do surfactante.

O surfactante foi utilizado em 64,4% dos casos (média) e houve diferença na sua utilização entre as três instituições ($p=0,013$). O tempo médio decorrido até a administração da primeira dose foi inferior a duas horas em cerca da metade dos casos (49,7%), mas, quantitativamente, o tempo até a administração da primeira dose foi de 2,9 horas e em nenhuma das três Maternidades foi inferior a 2 horas. (TAB. 3)

TABELA 3

Descrição das práticas utilizadas na reanimação, no periparto e no período perinatal imediato dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/ 2009

Variáveis		Total	
		N	%
Reanimação	Básica	14	6,6
	Oxigênio inalatório	82	38,1
	VPP	51	23,7
	Tubo	68	31,6
Uso de surfactante	Nenhuma dose	77	35,6
	Uma ou mais doses	139	64,4
Tempo de administração do surfactante			
	≤ duas horas	83	49,7
	>2 duas horas	84	50,3
	Sem informação	49	22,7

VPP= ventilação com pressão positiva com bolsa e máscara. N=número total de observações.

5.2.2 Suporte ventilatório e hemodinâmico

A VM foi a forma principal de suporte ventilatório e ocorreu em 78,2% dos recém-nascidos. A permanência média em VM nos 216 RNs foi de 12,7 dias, sendo de 11,4 dias quando considerados apenas os RNs que sobreviveram até 36 semanas de IGC. A utilização do CPAP como suporte ventilatório foi pouca, 5,9 e 6,7 dias (média), respectivamente (TAB. 4).

O suporte inotrópico foi utilizado em 32% das crianças e variou entre as Maternidades, tanto na sua utilização, no tempo de uso e no tipo de droga usada. A dobutamina foi o inotrópico preferido na Maternidade privada e a dopamina, nas públicas ($p < 0,001$). Os hemoderivados foram muito empregados, média de 54,3%. Os dados se referem aos recém-nascidos que sobreviveram até 36 semanas de IGC.

TABELA 4

Características do suporte ventilatório e hemodinâmico dos 173 recém-nascidos de muito baixo peso vivos com 36 semanas de IGC, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte, no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variáveis	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
Dias de O ₂	35,0	29,0	35,8	0,0	264,0
Dias de VM	11,4	4,0	17,6	0,0	99,0
Dias de O ₂ CPAP	6,7	4,0	7,4	0,0	37,0
Uso de dopamina	0,5	0,0	1,2	0,0	9,0
Uso de dobutamina	0,7	0,0	2,3	0,0	24,0

VM= ventilação mecânica, CPAP=*continuous positive airways pressure*
DP= desvio-padrão

5.2.3 Características do suporte nutricional

Observou-se correlação positiva entre a morbidade DBP e o número de dias para se iniciar e atingir a dieta plena. A dieta foi iniciada com 2,4 dias nas crianças que não apresentaram DBP; 2,6 dias naquelas com a forma leve da DBP; e 3,7 dias

nas crianças que exibiam as formas moderada ou grave (média de 2,8 e $p < 0,002$). O tempo para atingir a dieta plena foi, respectivamente, de 13,3, 20,9 e 24,9 dias (média 18,2 e $p < 0,001$) e o número de dias de nutrição parenteral foi maior nas crianças com DBP, 23,7 dias *versus* 10,2 dias nas crianças sem DBP (média 15,7 e $p < 0,001$) (TAB. 5).

TABELA 5

Suporte nutricional dos 173 recém-nascidos vivos com 36 semanas de IGC assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009 de acordo com a displasia broncopulmonar

Variável	n	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Valor-p
Início da NE (dias)	173	2,8	2,3	2,0	1,0	16,0	0,002*
DBP Ausente	85	2,4	2,0	2,2	1,0	16,0	
DBP Leve	43	2,6	2,0	1,7	1,0	10,0	
DBP Moderada/grave	45	3,7	3,0	2,7	1,0	13,0	
DBP todas as formas	88	3,1	2,0	2,3	1,0	13,0	0,004**
Dieta plena (dias)	171	18,2	10,9	15,0	4,0	78,0	<0,001*
DBP Ausente	84	13,3	12,0	5,6	4,0	32,0	
DBP Leve	43	20,9	18,0	10,3	8,0	59,0	
DBP Moderada/grave	44	24,9	22,0	14,6	6,0	78,0	
DBP todas as formas	87	22,9	21,0	12,5	6,0	78,0	<0,001**
Início da NP (dias)	168	2,1	1,2	2,0	1,0	12,0	0,141*
DBP Ausente	84	2,1	2,0	1,0	1,0	7,0	
DBP Leve	41	1,8	2,0	0,8	1,0	4,0	
DBP Moderada/grave	43	2,4	2,0	1,8	1,0	12,0	
DBP todas as formas	84	2,1	2,0	1,4	1,0	12,0	0,740**
Dias de NP	173	15,7	12,6	12,0	1,0	82,0	<0,001*
DBP Ausente	85	10,2	9,0	5,3	1,0	28,0	
DBP Leve	43	18,3	17,0	13,0	5,0	78,0	
DBP Moderada/grave	45	23,7	18,0	16,5	3,0	82,0	
DBP todas as formas	88	21,0	17,5	15,1	3,0	82,0	<0,001*

*:Teste de Kruskal-Wallis. ** Mann-Whitney NP=nutrição parenteral; NE=nutrição enteral; DBP=displasia broncopulmonar; IGC=idade gestacional corrigida; DP=desvio-padrão.

5.3 Corioamnionite

5.3.1 Incidência

A incidência da corioamnionite na amostra foi de 18,5 e 29,5% nos RNs com menos de 1.000 gramas, correlacionando-se com a idade gestacional (TAB. 6).

TABELA 6

Incidência da corioamnionite nos recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte, no período de fevereiro/2007 a março/2009

CORIOAMNIONITE		n	%
População < 1.500 g		40/216	18,5
< 1.000g		26/88	29,5
Idade Gestacional	< 28 semanas	25/78	32,1
	28 30semanas	8/55	14,5
	≥ 30 semanas	7/83	8,4

5.3.2 Corioamnionite e variáveis de interesse

Houve associação da corioamnionite com a DBP ($p=0,005$) (TAB. 7). No período antenatal, a CA associou-se ao uso de antibióticos ($p<0,001$) e ao trabalho de parto pré-termo ($p<0,001$), mas não com o uso de corticoide (TAB. 8). No período pós-natal, verificou-se associação da CA com sepse precoce ($p=0,035$) e com alterações no primeiro leucograma do recém-nascido (número de leucócitos, $p=0,019$ (TAB. 12); e de neutrófilos bastões, $p<0,001$), mas não com sepse tardia ($p=0,720$) e uso de surfactante ($p=0,781$) (TAB. 9 e 10). A sepse precoce diagnosticada por hemocultura positiva acometeu 3,7% dos 216 recém-nascidos e, se considerados também relatos de sepse clínica ou viragem de proteína C reativa (PCR), em 47,7%. O diagnóstico de sepse tardia foi dado a 31,5% dos recém-nascidos, considerando-se apenas os diagnósticos comprovados por hemocultura positiva, e em 53,7%, considerando-se também a sepse clínica e a

viragem de proteína C reativa (TAB. 10).

TABELA 7

Associação da corioamnionite com displasia broncopulmonar nos recém-nascidos de muito baixo peso, vivos, com 36 semanas de IGC, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variável	DBP				Total		Valor-p	OR	IC 95 %
	Sim		Não						
	n	%	n	%	n	%			
Corioamnionite									
Sim	24	27,3	8	9,4	32	18,5	0,005*	3,6	1,4- 9,4
Não	64	72,7	77	90,6	141	81,5		1,0	

*Teste Qui-quadrado com correção de Yates. IC=intervalo de confiança.
ICG= Idade Gestacional Corrigida

TABELA 8

Descrição de variáveis relacionadas ao pré-natal das 216 mães dos recém-nascidos de muito baixo peso assistidas nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009 segundo a corioamnionite

Aspectos do pré-natal	Corioamnionite				Total		Valor-p	OR	IC 95 %
	Sim		Não		N	%			
	n	%	N	%					
Corticoide antenatal: Sim	22	55,0	127	72,6	149	72,0	0,052**	1,0	
Não	16	45,0	42	27,4	58	28,0		2,2	1,0 - 4,9
Sem informação	2	-	7	-	8	-			
Antibiótico antenatal: Sim	28	71,8	69	39,7	97	45,5	<0,001*	1,0	
Não	11	28,2	105	60,3	116	54,5		0,3	0,1 - 0,7
Sem informação	1	-	2	-	3	-			
ITU	12	30,0	38	21,6	50	23,1	0,352**	1,6	0,7 - 3,6
Não	28	70,0	138	78,4	166	76,9		1,0	
Trabalho de PPT	30	75,0	63	35,8	93	43,1	<0,001**	5,4	2,3 - 12,7
Não	10	25,0	113	64,2	123	56,9		1,0	

*Teste Exato de Fisher. ** Teste Qui-Quadrado com correção de Yates. N=número total de observações. DHEG = doença hipertensiva específica da gravidez. ITU=Infecção do trato urinário. CIUR = crescimento intrauterino restrito; PPT= parto pré-termo.

TABELA 9

Descrição da variável surfactante segundo a corioamnionite nos recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variável Surfactante	Corioamnionite				Total		Valor-p	OR	IC 95 %
	Sim		Não						
	n	%	n	%	n	%			
Nenhuma dose	13	32,5	64	36,4	77	35,6	0,781**	1,0	
Uma ou mais doses	27	67,5	112	63,6	139	64,4		1,2	0,5 - 2,6

**Teste Qui-Quadrado com correção de Yates

TABELA 10

Descrição da variável sepse segundo a corioamnionite, nos recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variável sepse do RN	Corioamnionite				Total		Valor-p	OR	IC 95 %
	Sim		Não						
	n	%	n	%	n	%			
Sepse precoce: (-)	14	35,0	99	56,2	113	52,3	0,035*	1,0	
Hemocultura (+)	2	5,0	6	3,4	8	3,7		2,4	0,3 - 15,1
Viragem de PCR	8	20,0	35	19,9	43	19,9		1,6	0,6 - 4,6
Clínica	16	40,0	36	20,5	52	24,1		3,1	1,3 - 7,7
Sepse tardia: (-)	20	50,0	80	45,4	100	46,3	0,720***	1,0	
Hemocultura (+)	13	32,5	55	31,3	68	31,5		1,0	0,4 - 2,2
Clínica	7	17,5	41	23,3	48	22,2		0,7	0,2 - 1,9

*: Teste Exato de Fisher; **: Teste Qui-Quadrado com correção de Yates; ***: Teste Qui-Quadrado de Pearson. (+) = positiva; (-) = ausente

5.3.3 Corioamnionite e mortalidade

A presença de corioamnionite (CA) não aumentou a mortalidade, que foi de 20,0% no grupo com CA *versus* 19,9% no grupo sem CA. Os números

apresentados referem-se à proporção de óbitos na amostra estudada durante o período de internação. As crianças incluídas foram as que nasceram vivas e que responderam às manobras de ressuscitação, chegando a ser internadas na UTI. Portanto, a mortalidade referida deve ser mais baixa que a taxa de mortalidade dessa população em geral. Dos 43 óbitos, três (7,0%) ocorreram no primeiro dia, 12 (28%) foram precoces e 28 (65%) tardios. O índice total de óbitos, no grupo estudado, foi de 19,9% e de 38,6% quando considerado o subgrupo de prematuros de peso < 1.000 g, sem diferença significativa entre as Maternidades ($p=0,495$). Os óbitos tardios predominaram nos diferentes grupos de peso (13% nos RN < 1.500 g e 21,6% nos RNs < 1.000 g), com exceção do grupo com CA, no qual prevaleceu a mortalidade precoce (TAB. 11).

TABELA 11

Variáveis relacionadas à mortalidade dos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variável	Precoce		Tardio		Total	
	N	%	n	%	N	%
Óbitos – total	15/43	6,9	28/43	13	43/ 216	19,9
Óbitos nos RNs < 1.000 g	15/88	17	19/88	21,6	34/88	38,6
Óbitos com corioamnionite	5/40	12,5	3/40	7,5	8/40	20,0
Óbitos sem corioamnionite	10/35	5,7	25/35	14,2	35/176	19,9

N= número total de observações; precoce < 168 horas; tardio \geq 168 horas

5.4 Descrição de resposta inflamatória

Verificou-se associação da resposta inflamatória com a DBP, com valores significativos para as associações com a sepse tardia ($p<0,001$) e CA ($p=0,005$). Na vigência de CA, houve, ainda, associação da infecção placentária com sepse precoce ($p=0,035$), aumento no número global de leucócitos ($p=0,019$) e nas

formas jovens de neutrófilos ($p < 0,001$) (TAB. 12), nos hemogramas realizados nas primeiras 24 horas.

TABELA 12

Descrição dos leucócitos¹, neutrófilos, bastonetes e dias de O₂, de acordo com corioamnionite nos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variáveis	N	n**	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Valor-p
Leucócitos (células/mm ³)								
CA (+)	38	2	12.996,7	11.775,0	7.629,9	3.400,0	36.500,0	0,019*
CA (-)	176	0	10.548,4	8.316,5	10.550,2	1.160,0	97.000,0	
Neutrófilos (%)								
CA (+)	38	2	39,9	37,0	16,8	0,0	67,0	0,933*
CA (-)	176	0	40,6	38,5	17,1	2,0	83,0	
Bastonetes (%)								
CA (+)	38	2	7,1	3,5	9,2	0,0	49,0	<0,001*
CA (-)	176	0	1,7	1,0	2,2	0,0	16,0	
Dias de O ₂								
CA (+)	40	0	41,4	34,5	34,9	0,0	121,0	0,108*
CA (-)	176	0	31,2	22,0	36,0	0,0	264,0	

¹: Hemograma das primeiras 24 horas de vida

*: Teste de Mann-Whitney. CA = corioamnionite histológica/ (+)= presente; (-) ausente. N=número total de observações; n** = número de observações sem informação; DP = desvio-padrão.

5.4.1 Resposta inflamatória na corioamnionite: citocinas

Foi obtido sangue de cordão para dosagem de citocinas plasmáticas de 50 recém-nascidos < 1.500 g (TAB. 13) e estudada a resposta inflamatória no subgrupo de IG < 30 semanas, no qual a CA foi mais frequente (TAB. 14).

TABELA 13

Descrição das citocinas plasmáticas do sangue de cordão de recém-nascidos < 1.500g assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009 (n=50)

Variável (pg/mL)	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
IL-12	50	19,9	9,5	22,1	5,6	103,9
TNF- α	50	40,1	7,3	166,0	5,0	1175,0
IL-10	50	10,5	7,2	12,9	3,9	91,6
IL-6	50	733,1	17,8	1539,0	3,6	5000,0
IL-1 β	50	96,3	10,2	265,5	5,4	1192,0
IL-8	50	1389,3	125,6	2099,9	18,8	5000,0

TABELA 14

Descrição das citocinas plasmáticas do sangue de cordão de recém-nascidos < 30 semanas assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009 (n=39)

Variável (pg/mL)	n	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo
IL-12	39	24,0	12,6	25,0	5,6	103,9
TNF- α	39	17,3	7,5	28,6	5,0	123,1
IL-10	39	11,1	7,5	14,4	3,9	91,6
IL-6	39	707,0	22,6	1570,0	4,3	5000,0
IL-1 β	39	93,8	10,7	267,5	6,7	1192,0
IL-8	39	1065,0	135,0	1778,0	25,6	5000,0

Os GRÁF. 2 a 7 apresentam os histogramas dessas variáveis. Para os recém-nascidos que apresentaram valor de IL-12 e IL-10 \leq 20, considerou-se o valor 20 pg/mL; e para os que apresentaram valor de IL-6, IL-1 β e IL-8 \geq 5.000

considerou-se o valor 5.000 pg/mL. Observaram-se valores extremos para o TNF- α e demais citocinas (IL-12, IL-10, IL-6, IL-1 β e IL-8).

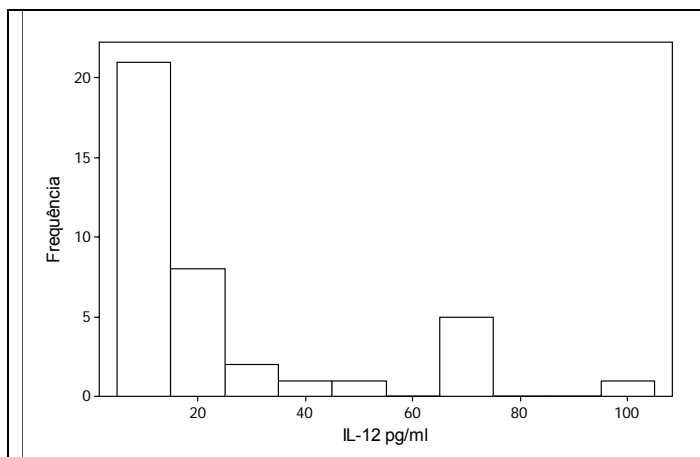


GRÁFICO 2 - Histograma IL-12 (pg/mL).

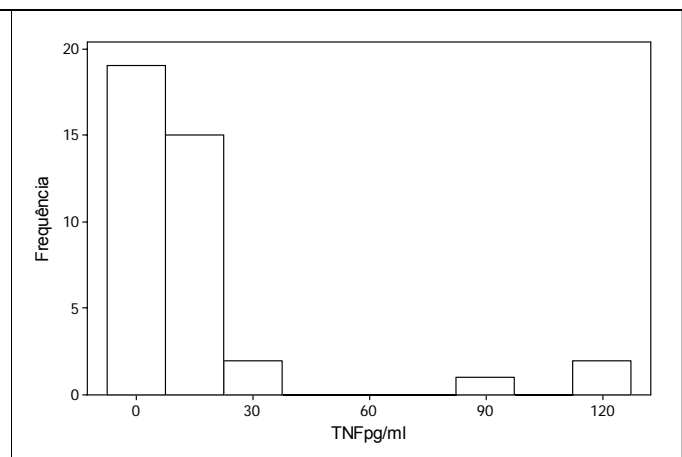


GRÁFICO 3 - Histograma TNF- α (pg/mL).

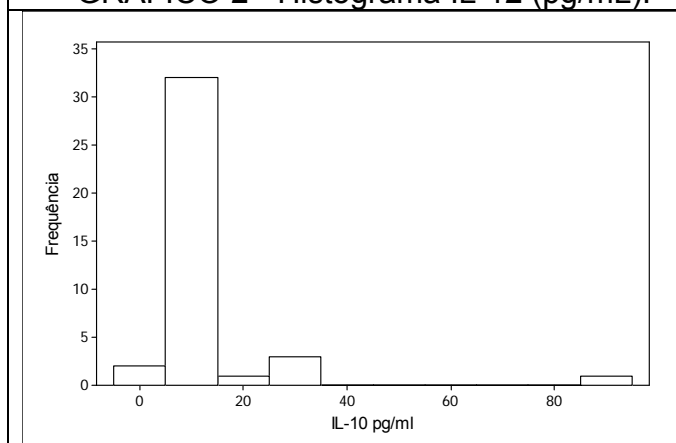


GRÁFICO 4 - Histograma IL-10 (pg/mL).

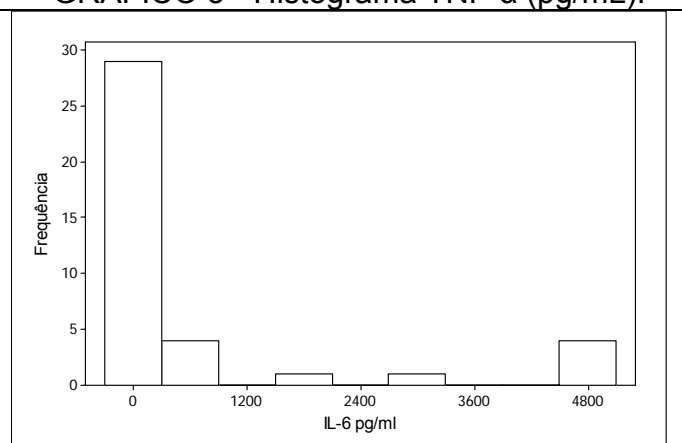


GRÁFICO 5 - Histograma IL-6 (pg/mL).

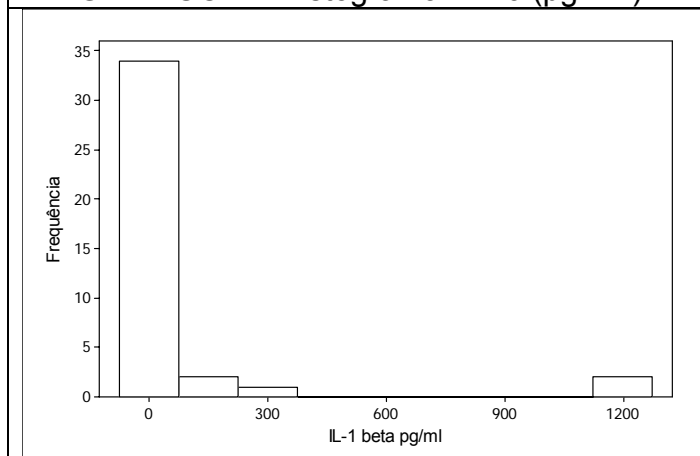


GRÁFICO 6 - Histograma IL-1 β (pg/mL)

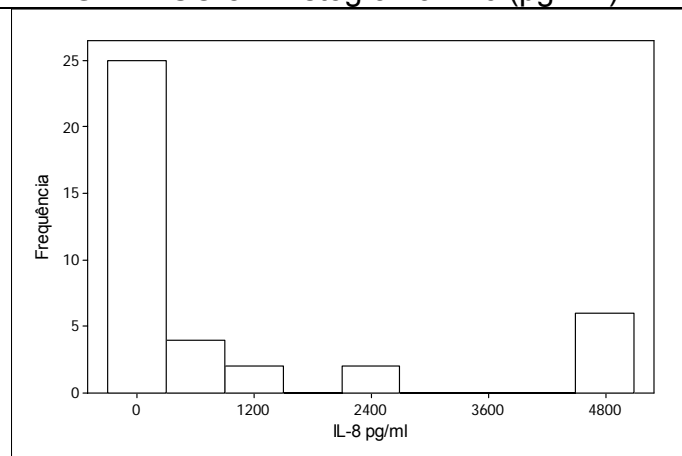


GRÁFICO 7 - Histograma IL-8 (pg/mL)

5.4.2 Comparações entre citocinas e corioamnionite

A comparação entre citocinas (IL-12, TNF- α , IL-10, IL-6, IL-1 β e IL-8) presentes no plasma de sangue de cordão dos 29 RN < 30 semanas com e sem CA, excluídos os óbitos precoces e tardios, salientou diferença com significância estatística (valor $p < 0,05$) para todas as citocinas. Os pacientes com corioamnionite apresentaram maiores valores de citocinas, com exceção da IL-12, para a qual os níveis dos pacientes sem CA foram de 17,7 pg/mL, em média, mais elevados que os RNs com CA. Algumas citocinas manifestaram alterações importantes diante de CA: IL-8 (6,0 vezes mais aumentada nos pacientes com CA que nos sem CA, $p = 0,003$), IL-6 (36,8 vezes, $p < 0,001$) e IL-1 β (26,4 vezes, $p = 0,013$) (TAB. 15).

TABELA 15

Comparação das citocinas do sangue de cordão de recém-nascidos < 30 semanas, vivos com 36 semanas de IGC, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro de 2007 a março de 2009, com corioamnionite (n=29)

Variável (pg/mL)	n	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Valor-p
IL-12	29	23,7	15,1	21,7	5,6	71,5	
CA (-)	21	28,6	18,1	23,7	5,6	71,5	0,030*
CA (+)	8	10,9	9,2	5,3	7,3	23,5	
TNF-α	29	19,6	7,2	32,8	5,5	123,1	
CA (-)	21	8,4	7,2	5,5	5,5	32,0	0,005*
CA (+)	8	48,9	16,0	53,5	6,9	123,1	
IL-10	29	8,9	5,3	3,9	7,1	25,3	
CA (-)	21	6,8	6,3	1,6	3,9	11,3	<0,001*
CA (+)	8	14,4	10,8	7,7	7,4	25,3	
IL-6	29	686,0	18,0	1593,0	4,3	5000,0	
CA (-)	21	63,0	14,3	178,1	4,3	820,6	<0,001*
CA (+)	8	2321,0	1654,0	2417,0	13,2	5000,0	
IL-1-β	29	104,8	10,6	303,8	7,6	1192,0	
CA (-)	21	13,1	9,7	11,0	7,6	58,7	0,013*
CA (+)	8	346,0	60,4	527,0	7,6	1192,0	
IL-8	29	874	122,0	1701,0	25,6	5000,0	
CA (-)	21	367,0	103,0	1073,0	25,6	5000,0	0,003*
CA (+)	8	2207,0	1027,0	2340,0	103,0	5000,0	

*: Teste de Mann-Whitney.

5.4.3 Citocinas e evolução para displasia broncopulmonar

Na comparação entre as citocinas (IL-12, TNF- α , IL-10, IL-6, IL-1 β e IL-8) e DBP, não foi observada diferença com significância estatística (valor-p \leq 0,05). A mesma conclusão foi encontrada quando não se excluíram as observações extremas ou apenas os recém-nascidos com valor de IL-12 e IL-10 \leq 20 e valor de IL-6, IL-1 β e IL-8 $>$ 5000.

5.5 Displasia broncopulmonar

5.5.1 Incidência

A incidência da displasia broncopulmonar moderada e grave foi de 26,0% (45/173) nos recém-nascidos $<$ 1.500 g que estavam vivos à IGC de 36 semanas, utilizando-se a definição do consenso publicada em 2001. Esse número elevou-se para 50,0% (27/54) nos prematuros de peso ao nascer $<$ 1.000 gramas (TAB. 16).

Consideradas em conjunto DBP leve, moderada e grave, a incidência no grupo de recém-nascidos $<$ 1.500 g foi de 51,0%.

A displasia broncopulmonar associou-se à IG ($p < 0,001$) e ao peso ao nascer ($p < 0,001$). A IG dos RNs com DBP moderada/grave foi cerca de três semanas menor que a dos que não apresentaram DBP e, da mesma forma, o peso foi 284,2 gramas menos (1246,9-962,7).

TABELA 16

Incidência dos diferentes graus de gravidade de displasia broncopulmonar segundo peso e idade gestacional nos recém-nascidos vivos, ICG 36 semanas, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variável	DBP						Total		Valor-p
	Ausente		Leve		Moderada /Grave				
	n	%	n	%	n	%	N	%	
IGC (semanas)									
< 28	8	9,4	16	37,2	23	51,1	47	27,2	<0,001 ²
28 30	14	16,5	18	41,9	17	37,8	49	28,3	
≥ 30	63	74,1	9	20,9	5	11,1	77	44,5	
Peso (gramas)									
1) < 750	0	0,0	2	4,6	11	24,4	13	7,5	...
750 1.000	10	11,8	15	34,9	16	35,6	41	23,7	
1.000 1.250	28	32,9	16	37,2	11	24,4	55	31,8	
1.250 1.500	47	55,3	10	23,3	7	15,6	64	37,0	
Geral	85	49,1	43	24,9	45	26,0	173	100,0	

Teste Exato de Fisher.

5.5.2 Outras variáveis que se associaram à displasia broncopulmonar

Mostraram também associação com DBP – além da corioamnionite, idade gestacional e peso ao nascer –, as seguintes variáveis: sepse precoce ($p=0,020$), sepse tardia ($p<0,001$), permanência em ventilação mecânica ($p<0,001$), uso de surfactante ($p<0,001$), época de início da dieta enteral ($p=0,002$), número de dias de nutrição parenteral ($p<0,001$) e número de dias para alcançar dieta plena ($p<0,001$). A DBP não se correlacionou com o número de leucócitos no hemograma do primeiro dia. Os neonatos que evoluíram sem DBP apresentavam cerca de três semanas (30,6-27,9) a mais na idade gestacional, 226,6 gramas (1246,9-1020,3) a mais no peso e menos dias em ventilação mecânica e oxigenioterapia. A DBP associou-se também à persistência do canal arterial: a criança com canal arterial patente teve 4,9 vezes a chance de evoluir com DBP moderada e grave, quando comparada aos recém-nascidos sem PCA (TAB. 17, 18, 19).

TABELA 17

Descrição de variáveis relacionadas à displasia broncopulmonar nos recém-nascidos < 1.500 g vivos, com 36 semanas de ICG, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte, no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variável	DBP				Total		Valor-p	OR	IC 95 %
	Sim		Não						
	n	%	n	%	n	%			
IGC (semanas)									
< 28	39	44,3	8	9,4	47	27,2	<0,001[#]	21,9	7,7- 64,9
28 30	35	39,8	14	16,5	49	28,3		11,3	4,5-29,0
≥ 30	14	15,9	63	74,1	77	44,5		1,0	
Peso (gramas)									
< 750	13	14,8	0	0,0	13	7,5	<0,001[*]
750 1.000	31	35,2	10	11,8	41	23,7		8,6	3,2- 23,6
1.000 1.250	27	30,7	28	32,9	55	31,8		2,8	1,2 - 6,2
1.250 1.500	17	19,3	47	55,3	64	37,0		1,0	
Sepse precoce									
Ausente	41	46,6	59	69,4	100	57,8	0,020[*]	1,0	
Hemocultura(+)	5	5,7	2	2,4	7	4,0		3,6	0,6 - 28,3
Sepse tardia									
Ausente	25	28,4	60	70,6	85	49,1	<0,001[*]	1,0	
Hemocultura(+)	47	53,4	6	7,0	53	30,7		18,8	6,6 - 56,3
Corioamnionite									
Sim	24	27,3	8	9,4	32	18,5	0,005[*]	3,6	1,4- 9,4
Não	64	72,7	77	90,6	141	81,5		1,0	
Ventilação mecânica									
Sim	82	93,2	44	51,8	126	72,8	<0,001[*]	12,7	4,7- 36,4
Não	6	6,8	41	48,2	47	27,2		1,0	
Corticoide antenatal									
Sim	59	68,6	63	77,8	122	73,1	0,246 [*]	1,0	
Não	27	31,4	18	22,2	45	26,9		1,6	0,8 - 3,4
Sem informação	2	-	4	-	6	-			
Antibiótico antenatal									
Sim	43	49,4	29	34,1	72	41,9	0,060[#]	1,9	0,9 - 3,7
Não	44	50,6	56	65,9	100	58,1		1,0	0,3- 1,02
Sem informação	1	-	0	-	1	-			
Surfactante precoce									
≤ 2 horas	26	36,1	37	67,3	63	49,6	<0,001[*]	1,0	
> 2 horas	46	63,9	18	32,7	64	50,4		3,6	1,6 - 8,2
Sem informação	16	-	36	-	46	-			
Apgar 1 < 7	33	37,9	31	36,5	64	37,2	0,968 [*]	1,1	0,6 - 2,1
Apgar 5 < 7	3	3,5	1	1,2	4	2,3	0,621 ^{**}	3,0	0,3 - 76,4

Teste Qui-Quadrado com correção de Yates; ** :Teste Exato de Fisher; # Teste Qui-Quadrado.
N=número total de observações; IGC= idade gestacional calculada; (+)=positiva

TABELA 18

Incidência da displasia broncopulmonar nos recém-nascidos vivos com IGC 36 semanas assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte, no período de fevereiro/2007 a março/2009, segundo a persistência do canal arterial

Características	PCA				Total		Valor-p	OR	IC 95 %
	Sim		Não						
	n	%	n	%	N	%			
DBP ausente	8	19,5	13	43,4	21	29,6	0,034*	1,0	
DBP leve	12	29,3	10	33,3	22	31,0		2,0	0,5-7,9
DBP Mod/grave	21	51,2	7	23,3	28	39,4		4,9	1,2-20,4
Óbito sim	11	21,2	3	9,1	14	16,5	0,246**	2,7	0,6-13,4
Óbito não	41	78,8	30	90,9	71	83,5		1,0	

*: Teste Qui-Quadrado de Pearson; **: Teste Qui-Quadrado com correção de Yates.

TABELA 19

Descrição da associação das variáveis peso, dias de O₂ e de ventilação mecânica e número de leucócitos no hemograma do primeiro dia com a displasia broncopulmonar nos recém-nascidos < 1.500 g vivos, com IGC 36 semanas, assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte

Variável	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Valor-p
Peso dos recém-nascidos	173	1131,6	1160,0	241,3	520,0	1495,0	<0,001¹
Sem DBP	85	1246,9	1280,0	187,7	775,0	1490,0	
Com DBP	88	1020,3	997,5	235,8	520,0	1495,0	
Dias de O₂	173	35,0	29,0	35,8	0,0	264,0	<0,001¹
Sem DBP	85	8,4	5,0	8,5	0,0	27,0	
Com DBP	88	60,8	52,5	33,1	28,0	264,0	
Dias de VM	173	11,4	4,0	17,6	0,0	99,0	<0,001¹
Sem DBP	85	2,5	1,0	3,8	0,0	20,0	
Com DBP	88	19,9	11,5	21,1	0,0	99,0	
Leucócitos(n^o.absoluto)	173	10808,0	8700,0	8697,0	1400,0	97000,0	0,581¹
Sem DBP	85	10074,0	8550,0	5375,0	2500,0	37310,0	
Com DBP	88	11517,0	8737,0	10983,0	1400,0	97000,0	

¹: Teste de Mann-Whitney.

5.5.3 Análise multivariada

O modelo final de regressão logística multivariada é apresentado na TAB. 20.

As covariáveis que se mantiveram no modelo final foram: sepse tardia, corioamnionite, tempo de administração do surfactante e dias de nutrição parenteral. No modelo final foram excluídas seis observações de dias de nutrição parenteral, consideradas valores extremos (mais de 45 dias de NP). Observa-se na TAB. 20 que os RNs com DBP tiveram mais chances de apresentar diagnóstico de sepse tardia por meio de hemocultura positiva (OR=12,5) e de ter feito uso tardio do surfactante (OR=2,8). Quanto aos dias de nutrição parenteral, verificou-se que a cada dia a mais de nutrição parenteral está associado o aumento de 10% na chance de acometimento por displasia broncopulmonar.

A estratégia de construção do modelo final é abordada na TAB. 27 apresentada no APÊNDICE F. Outras covariáveis como peso do recém-nascido, sepse precoce, dias de VM, uso ou não de surfactante e início da dieta enteral que na análise univariada apresentaram significância estatística (valor-p \leq 0,05) não se mantiveram no modelo final. A covariável dias de VM, que na análise univariada foi tratada como categórica e contínua, na multivariada foi considerada apenas na forma categórica devido à facilidade de interpretação.

Ressalta-se que, ao se incluírem as variáveis idade gestacional e dias de O₂, as demais foram excluídas do modelo final. Como a idade gestacional e a oxigenioterapia são muito relacionadas com a DBP e, por isso, usadas na sua definição, optou-se por não incluí-las no processo de seleção do modelo final.

TABELA 20

Modelo final de regressão logística para displasia broncopulmonar.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%	
					Inferior	Superior
Constante	-2,6	0,6	<0,001			
Sepse tardia						
Hemocultura positiva	2,5	0,8	0,002	12,5	2,5	58,4
Clínica	-0,02	0,6	0,971	0,9	0,3	3,2
Sepse ausente				1,0		
Corioamnionite						
Sim	1,6	0,7	0,020	5,1	1,3	19,5
Não				1,0		
Surfactante precoce						
> 2 horas	1,04	0,5	0,030	2,8	1,1	7,5
≤ 2 horas				1,0		
Dias de nutrição parenteral	0,1	0,04	0,008	1,1	1,02	1,2

Foi construído um nomograma que incorpora as características da TAB. 20 e sugere o cálculo da probabilidade de um recém-nascido (menos de 1.500 g, submetido à oxigenioterapia) apresentar displasia broncopulmonar. O nomograma consiste em pontuar cada característica e, ao final, os pontos são somados e revertidos em probabilidades.

A título de ilustração, apresenta-se a seguinte suposição: um recém-nascido (prematureo < 1.500 g, em uso de oxigenioterapia) que tenha apresentado sepse tardia com hemocultura positiva (49 pontos) e exame anatomopatológico da placenta com corioamnionite (30 pontos) e fez uso precoce de surfactante (0 ponto) e de nutrição parenteral por 10 dias (21 pontos) tem, somando-se as parciais, 100 pontos. Portanto, sua probabilidade de apresentar displasia broncopulmonar é superior a 90% (FIG. 5).

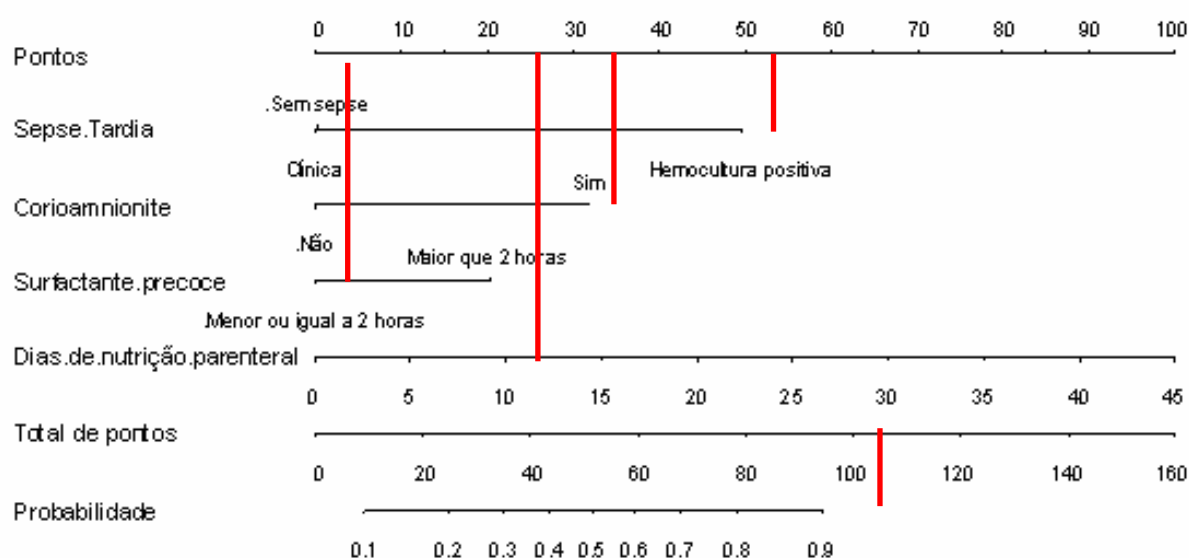


FIGURA 5 - Nomograma sugerido para avaliação da probabilidade de displasia broncopulmonar.

5.6 Outras morbidades

Embora não tenham sido objetivos do estudo, as intercorrências gestacionais, por sua importância como causa de parto prematuro, foram avaliadas. Além dessas, também foram estudadas a retinopatia da prematuridade (ROP) e as lesões ao USTF, ambas desfechos frequentes do tratamento em crianças prematuras de muito baixo peso, de muita importância na qualidade de vida futura; ROP, por sua associação com oxigenioterapia; e as alterações ao USTF (hemorragias peri e intraventriculares e leucomalácia periventricular), pela sua possível relação com a resposta inflamatória. Foi também avaliada a ocorrência da persistência do canal arterial (PCA), nos casos em que o ecocardiograma estava disponível nas datas oportunas, pois já se demonstrou sua associação com DBP (BANCALARI; CLAURE; SOSENKO, 2003).

A cafeína foi largamente utilizada, tanto para evitar falhas da extubação quanto apneia da prematuridade; e já se demonstrou que diminui a incidência da DBP (SCHMIDT *et al*, 2006). Entretanto, nem esta variável nem o aporte hídrico no período pós-natal inicial foram avaliados neste estudo.

5.6.1 Intercorrências gestacionais

As condições maternas que mais se associaram ao parto pré-termo com recém-nascidos de muito baixo peso, algumas vezes de forma concomitante, foram: trabalho de parto pré-termo (43,1%), pré-eclâmpsia (39,4%), crescimento intrauterino restrito (CIUR, 30,1%), infecção do trato urinário (23,1%) e hipertensão arterial sistêmica (HAS, 19,9%) (TAB. 21).

TABELA 21

Descrição das intercorrências maternas no pré-natal das 216 mães dos recém-nascidos de muito baixo peso assistidas nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variáveis	Total	
	N	%
Hipertensão arterial sistêmica	43	19,9
Pré-eclâmpsia	85	39,4
Infecção do trato urinário	50	23,1
Diabetes mellitus	3	1,4
Diabetes gestacional	11	5,1
Infecções do grupo TORCHS	9	4,2
Crescimento intrauterino restrito	65	30,1
Trabalho de parto pré-termo	93	43,1
Procedimento invasivo	6	2,8

TORCHS = toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis.

N=número total de observações.

5.6.2 Descrição das alterações encontradas na histologia placentária

As alterações histológicas placentárias mais frequentes foram os infartos e outras lesões de caráter isquêmico (48,1%), seguidas da arteriopatía decidual, necrose fibrinoide, aterosose aguda (26,9%), corioamnionite aguda (18,5% nos com menos de 1.500 g, 32,1% nos menores de 28 semanas e 29,5% nos com menos de 1.000 g), alterações da vascularização fetal (18,5%), deposição perivillosa de

fibrina (16,2%), corangiase (7,4%) e vilosite crônica (5,6%). Apenas 13,4% dos recém-nascidos com peso < 1.000 g tinham placentas sem alterações significativas, enquanto 20,3% dos ≥ 1.000 g apresentavam essa característica ($p < 0,001$). Portanto, neste estudo, quase 90% das placentas de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer apresentavam alterações. As condições como doença hipertensiva específica da gravidez e corioamnionite responderam por mais de 75% das anormalidades associadas ao nascimento de RNMBP, muitas vezes crianças desnutridas na vida fetal, pois 37% dos recém-nascidos eram pequenos para a idade gestacional. O peso médio das placentas correlacionou-se significativamente com o peso do recém-nascido ($p < 0,001$), sendo a média do peso em gramas de 188,6 g nos recém-nascidos com menos de 1.000 g e 258,6 g nos de peso ≥ 1.000 g ($p < 0,001$). (TAB. 22).

TABELA 22

Alterações histológicas das placentas referentes aos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variável	N	%
Infarto isquêmico	104	48,1
Vilosite crônica	12	5,6
Deposição perivilosa de fibrina	35	16,2
Necrose fibrinoide	58	26,9
Alterações de vasos fetais	40	18,5
Corangiase	16	7,4
Corioamnionite em < 1.500 g	40/216	18,5
< 1.000 g	40/88	29,5
< 28 semanas	25/78	32,1
28 32 semanas	12/105	11,4
≥ 32 semanas	3/33	9,1
Alterações significativas	187	86,6

5.6.3 Retinopatia da prematuridade

A fundoscopia, exame realizado de rotina para detecção da retinopatia da prematuridade em todo recém-nascido < 1.500 g entre 30 e 42 dias de vida, revelou ROP em 70,4% (112/159) das crianças examinadas e em 9,4% delas (15/159) a retinopatia era de grau III ou superior.

O diagnóstico de ROP correlacionou-se com o número de dias de ventilação mecânica ($p < 0,001$) e de oxigenioterapia ($p < 0,001$), além de morbidades como a corioamnionite, a displasia broncopulmonar e a sepse tardia. Observou-se que os recém-nascidos que não apresentaram ROP ou que não realizaram o exame de fundo de olho ficaram menos dias em oxigenioterapia ou VM ($p < 0,001$). A fundoscopia também não foi realizada nos casos em que o RN recebeu alta antes da época de realização do exame ou faleceu (TAB. 23 e 24).

TABELA 23

Associação de oxigenioterapia e retinopatia da prematuridade nos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variável	N	Média	Mediana	DP	Mínimo	Máximo	Valor-p
Oxigenioterapia (dias)	216	33,1	25,0	35,9	0,0	264,0	
FO alterada	118	35,6	29,5	35,1	0,0	264,0	<0,001*
FO normal	41	57,9	49,0	41,3	1,0	214,0	
FO não realizada	57	10,1	5,0	12,1	0,0	51,0	
Dias de VM	216	12,7	5,0	18,4	0,0	99,0	
FO alterada	118	11,2	5,0	16,2	0,0	84,0	<0,001*
FO normal	41	25,6	15,0	26,0	0,0	99,0	
FO não realizada	57	6,6	2,0	10,1	0,0	42,0	

* : Teste de Mann-Whitney. – Os valores das linhas em negrito correspondem ao total de recém-nascidos. FO = fundoscopia. VM = ventilação mecânica; DP = desvio-padrão

TABELA 24

Comparações múltiplas (valor-p) entre retinopatia da prematuridade e oxigenioterapia nos 216 recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variáveis	Fundoscopia	Alterada	Não realizada
Dias de VM	Normal	< 0,001	0,054
	Alterada		< 0,001
Dias de O ₂	Normal	<0,001	<0,001
	Alterada		<0,001

VM = ventilação mecânica. O₂ = oxigenioterapia

5.6.4 Descrição de alterações ao ultrassom transfontanelar

Foram avaliados os exames de ultrassom transfontanelar realizados na UTI, de rotina, nos recém-nascidos < 1.500 g, para identificar a ocorrência de hemorragias peri e intraventriculares.

O exame apresentou-se alterado em 56,5% dos casos (média) e houve diferença entre as Maternidades nesse resultado e também quanto ao número de exames realizados ($p < 0,001$). A hemorragia peri e intraventricular foi reportada em metade das crianças (50%) e a leucomalácia periventricular em 16,2% dos recém-nascidos (TAB. 25).

TABELA 25

Descrição das alterações ao ultrassom transfontanelar dos recém-nascidos de muito baixo peso assistidos nas Maternidades A, B e C de Belo Horizonte no período de fevereiro/2007 a março/2009

Variável	Total	
	N	%
USTF normal : Sim	75	34,7
Não	122	56,5
USTF não realizado	19	8,8
LPV: Sim	35	16,2
Não	164	75,9
USTF não realizado	17	7,9
HPIV: Sim	108	50,0
Não	91	42,1
Não realizado	17	7,9

USTF= ultrassom transfontanelar. LPV= Leucomalácia periventricular.
HPIV = hemorragia peri e intraventricular. N=número total de observações.

6 DISCUSSÃO

6.1 Limitações do estudo

6.1.1 Dificuldades na coleta de material

Participaram da pesquisa três Maternidades, algumas não ligadas historicamente à pesquisa, onde a prática de não se guardar a placenta para estudo, no momento do parto de prematuros, ainda ocorre com frequência. Assim, o descarte de material ocorreu muitas vezes e foi considerado perda (455/671, 68%). Entretanto, apesar de expressiva, esta perda foi aleatória e não-sistemática.

A coleta de sangue de cordão para dosagem de citocinas séricas impôs ainda mais dificuldades. Novamente, por não haver, nas equipes, cultura voltada para a pesquisa, frequentemente não foi colhido o material, por esquecimento. Existiram, ainda, dificuldades no transporte e fracionamento do material nas primeiras 12-24 horas e foram recusados materiais com mais de 24 horas.

Essas dificuldades concorreram para que fosse obtido baixo número de amostras de sangue de cordão. Elas foram analisadas separadamente e os resultados não foram incluídos na análise multivariada.

6.1.2 Dificuldades no estudo da displasia broncopulmonar

Os recém-nascidos prematuros apresentam inúmeros fatores de risco pré e pós-natais e a doença displasia broncopulmonar é multifatorial, com considerável heterogeneidade na gravidade. Isto impõe limitações nos desenhos de estudo e torna quase impossível a definição da significância de um dado fator de risco, individualmente, na patogênese da inflamação pulmonar.

6.1.3 Dificuldades do estudo com biomarcadores

Speer (2009) e Bose, Dammann e Laughon (2008) comentam as dificuldades e fragilidades do estudo com biomarcadores: a avaliação de mediadores e determinadas citocinas em uma única ocasião, como o momento do parto ou em poucas ocasiões, pode perder a natureza fásica do processo; também a avaliação de número insuficiente de mediadores é um problema para que se possa obter conclusões razoáveis sobre a interação entre mecanismos pró e anti-inflamatórios. O presente estudo pode apresentar as debilidades descritas.

Além disso, a sequência exata da patogênese da inflamação aguda e crônica que levará à displasia broncopulmonar é, ainda hoje, hipotética e especulativa. A possível interação entre células inflamatórias e mediadores humorais bem como os aspectos regulatórios da inflamação na lesão tissular e na reparação são largamente descritivos e a base molecular desses eventos até o momento está apenas parcialmente definida. Muitos dos achados relatados nos diferentes estudos refletem mais associações de experimentos *in vitro*, estudos em animais e observações clínicas em recém-nascidos com SDR e DBP do que relações causais.

6.2 Pontos positivos

Apesar de apontar as dificuldades e fragilidades das pesquisas, Speer (2009) relata que os vários estudos da atualidade abrem caminhos para um conhecimento mais profundo dos eventos envolvidos na patogênese da inflamação que, no futuro, poderão viabilizar o desenvolvimento de estratégias para prevenir ou melhorar a DBP nos recém-nascidos de alto risco.

Este estudo evidenciou dados do nosso meio até então desconhecidos e iniciou uma linha de pesquisa sobre mediadores inflamatórios, corioamnionite e displasia broncopulmonar. É estudo interdepartamental, envolvendo Pediatria/Neonatologia, Ginecologia e Obstetrícia, Anatomia Patológica e Propedêutica Complementar. Ainda como fatores positivos, enfatiza-se que todos os exames

anatomopatológicos foram realizados sob supervisão de apenas um anatomopatologista principal, experiente e que não tinha acesso à evolução apresentada pelos recém-nascidos (estudo cego), aumentando a confiabilidade dos dados. Também a análise das citocinas ocorreu em momento único, por um único pesquisador. A maioria dos dados sobre a idade gestacional foi obtida pela data da última menstruação (72,2%) e/ou ultrassom precoce (22,7%), o que dá confiabilidade a este importante dado.

6.3 Displasia broncopulmonar

A displasia broncopulmonar é a principal doença respiratória crônica que resulta de complicações da adaptação do pulmão prematuro à vida extrauterina. Para estudá-la, foi utilizada a definição de DBP proposta na conferência de consenso realizada nos Estados Unidos da América em 2000, publicada em 2001 (JOBE; BANCALARI, 2001) e validada em estudo de 2005 (EHRENKRANZ *et al.*, 2005), considerando-se apenas os recém-nascidos ainda vivos e com IGC 36 semanas. Constatou-se incidência de 26,0% de formas moderadas e graves consideradas em conjunto para o grupo < 1.500 g e de 50% nos < 1.000 g. Quando foram incluídas também as formas leves, a incidência no grupo em geral < 1.500 g foi de 51%. As cifras são consideradas altas, um pouco superiores à incidência citada por Ehrenkranz *et al.* (2005), de 46% de formas moderadas (30%) ou graves (16%) para crianças \leq 1.000 g e bastante superiores à relatada por Walsh *et al.* (2006), cerca de 30% para < 1.000 g, e da Rede de Pesquisa Neonatal NICHD, 3 - 43% (BANCALARI, 2006).

Teixeira (2005), em CTI neonatal de Belo Horizonte, encontrou incidência de 21% no grupo de peso < 1.500 g e de 41,8% quando foi considerado apenas o subgrupo de peso < 1.000 g (TEIXEIRA *et al.*, 2007). Acredita-se que a alta incidência possa ter relação com o uso mais liberal da oxigenioterapia e que a utilização da definição fisiológica de Walsh *et al.* (2006) possa baixar esses índices. A abordagem e discussão das variáveis envolvidas no desenvolvimento dessa doença multifatorial será feita, separadamente, em itens, por motivos didáticos. Será dado destaque às relações da doença com a corioamnionite.

6.4 Características dos recém-nascidos: idade gestacional e peso

Diferenças na IG e peso ao nascimento podem afetar tanto a evolução respiratória para DBP quanto sua associação com CA, pois a incidência de ambas é inversamente relacionada à IG. A presente pesquisa incluiu RNPTs com menos de 1.500 g, independentemente da história materna, sem pré-seleção de mães, que pode direcionar os resultados. Participaram tanto RNPTs < 1.000 g, extremos (40,8%), como > 1.000 g (59,2%), havendo predomínio dos maiores. Apenas 14,9% eram < 750 g. A IG da maioria (61,6%) era < 30 semanas e 36,1% tinham < 28 semanas.

Os diferentes critérios de inclusão observados na literatura dificultam a comparação entre estudos: aqueles que incluem apenas casos sem CA clínica ou sem suspeita de infecção materna possivelmente excluirão as crianças mais seriamente afetadas pela CA. Por outro lado, a inclusão de mães baseada em trabalho de parto pré-termo irá pré-selecionar mães com CA histológica, excluindo, muitas vezes, o grupo de partos pré-termo programados, as mães com pré-eclâmpsia, hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetas baixas (HELLP síndrome) e sangramento vaginal. Isto também trará alterações no resultado, pois essas entidades são associadas a aumento da incidência de SDR (BEEN; ZIMMERMANN, 2009).

Neste estudo apurou-se significativo número (37%) de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e de mães com pré-eclâmpsia (39,4%), crescimento intrauterino restrito (30,1%) e hipertensão arterial sistêmica (19,9%). Tal fato explica, em parte, a menor ocorrência da CA e levanta outra questão. Como a pré-eclâmpsia e a HELLP síndrome associam-se a aumento da incidência de SDR e essas entidades raramente coexistem com CA, sua alta incidência no grupo de referência é importante fator de confusão quando se avalia o efeito da CA na evolução respiratória. Os marcadores da maturação pulmonar estão diminuídos em pacientes com HELLP síndrome (TORRANCE *et al.*, 2008), mas estudos em animais já confirmaram que a inflamação antenatal provoca maturação pulmonar (KRAMER, 2008; KRAMER *et al.*, 2009). Isto sugere que o efeito é bidirecional.

6.5 Práticas médicas

6.5.1 Periparto e período neonatal imediato

As práticas no periparto e período perinatal imediato têm influência significativa na evolução futura dos pulmões para DBP. A VPP com bolsa e máscara, delicada, é procedimento simples e efetivo, sendo o ponto-chave para ventilar a maioria dos recém-nascidos de forma efetiva na sala de parto (TIMERMAN *et al.*, 2006). Neste estudo, verificou-se que a ventilação com pressão positiva (VPP) via tubo endotraqueal, ainda no bloco obstétrico, foi utilizada em quase um terço dos casos (31,6%), com preferência pelo seu uso em comparação ao balão autoinflável e máscara facial (23,7%). A pesquisa evidenciou, ainda, que o CPAP não foi usado precocemente, na sala de parto, e que, de modo geral, sua utilização foi curta, média de 6,7 dias.

Atualmente, pesquisadores têm sugerido o uso precoce do CPAP nasal ainda na sala de parto. Entre outros benefícios, afirmam que o seu emprego precoce diminui o tempo de internação (MORLEY; DAVIS, 2008) e a necessidade de intubação em prematuros pequenos, < 32 semanas. Com essa prática, de 2003-2004, Te Pas *et al.* (2008) demonstraram diminuição da taxa de intubação na sala de parto de 69 para 46% ($p < 0,001$) e aumento da taxa de utilização de CPAP precoce como tratamento primário de 10 para 33% ($p < 0,001$).

Além disso, atualmente é recomendado que, sempre que possível, a intubação seja feita já na unidade de tratamento intensivo, após analgesia adequada, em melhores condições (CARBAJAL; EBLE; ANAND, 2007; WELZING *et al.*, 2009). Verder *et al.* (2009) referiram cifras de DBP de 9% com o tratamento com CPAP precoce e surfactante terapêutico precoce, *versus* 30% com VM e surfactante. Sugeriram, ainda, intubação eletiva na unidade neonatal após analgesia e sedação com uso de drogas de ação curta, como remifentanil, para rápida extubação posterior.

A reposição do surfactante é procedimento padrão no cuidado da SDR e tem sido usada como estratégia de prevenção da DBP.

Metanálise de Soll e Morley (2001) mostrou que o surfactante profilático, na maioria dos estudos, melhorou o *status* respiratório e diminuiu a incidência da SDR, de pneumotórax, de enfisema intersticial, de mortalidade e de DBP ou morte. Em análise secundária, a metanálise sugeriu significativa diminuição do risco de mortalidade neonatal e do risco de mortalidade ou DBP em RN < 30 semanas. Concluíram que a administração do surfactante profilático em crianças em risco de desenvolver a SDR (RN com IG< 30-32 semanas) comparada com o uso de surfactante seletivo (crianças com diagnóstico de RDS) mostrou melhorar a evolução clínica, com diminuição do número de pneumotórax, enfisema intersticial e mortalidade. Entretanto, ainda não é claro qual critério para julgar-se qual criança seria a “de risco” para receber o surfactante profilático. Assim, de modo geral, os resultados de estudos indicam que a administração profilática (até 15 minutos de vida) ou tão cedo quanto possível após o diagnóstico da SDR (nas primeiras duas horas de vida) é mais efetivo do que o tratamento tardio.

Nesta pesquisa, em nenhum dos casos a intubação no bloco obstétrico foi realizada para a administração profilática do surfactante; o tempo médio decorrido até a administração da primeira dose em cerca da metade dos casos (49,7%) foi inferior a duas horas. A média do tempo de administração no estudo foi de 2,9 horas e em nenhuma das três Maternidades foi inferior a duas horas. Na análise univariada, a administração tardia do surfactante correlacionou-se significativamente com DBP ($p < 0,001$) e esta variável se manteve na análise multivariada ($p = 0,030$ e $OR = 2,8$), mostrando que o tempo da administração do surfactante é importante. Esta conclusão também está de acordo com a de Cerny, Torday e Rehan (2008), que descreveram que a administração de surfactante o mais rapidamente possível, dentro das primeiras duas horas (tratamento precoce), pode reduzir a DBP, pois além de tratar a SDR, diminui a lesão pulmonar induzida pelo ventilador.

6.5.2 Ventilação mecânica: oxigenioterapia

A lesão pulmonar induzida pelo ventilador e a lesão oxidativa são fatores importantes na evolução pulmonar para DBP. A ventilação mecânica foi utilizada

largamente no grupo pesquisado: 78,2%, em média, chegando a 93,2% em uma das Maternidades. Na análise univariada, a DBP se associou ao tempo de oxigenioterapia ($p < 0,001$) e de ventilação mecânica ($p < 0,001$). Por estar muito relacionada com DBP e fazer parte da definição, a variável dias de oxigenioterapia foi excluída do modelo final da análise multivariada. Os achados da atual pesquisa confirmam conhecimentos anteriores de que a exposição do pulmão em desenvolvimento a agressões secundárias no período neonatal, como a ventilação mecânica e oxigenioterapia, sem controle rigoroso dos níveis da PaO_2 , pode ampliar a possibilidade de evolução pulmonar adversa. Já são bem definidos (BANCALARI; CLAURE; SOSENKO, 2003; IKEGAMI; KALAPUR; JOBE, 2004; SPEER, 2003; WAGNAAR *et al.*, 2004) e foram motivo de dissertação de mestrado (TEIXEIRA, 2005) os fatores pós-natais da DBP, entre eles a ventilação mecânica, provocando barotrauma, volutrauma, atelectrauma, biotrauma e lesões oxidativas. É prioridade que se faça opção por formas não-invasivas de suporte ventilatório.

Por inúmeras evidências, sugere-se a opção de suporte ventilatório menos invasiva, desde a sala de parto. Björklund *et al* (2001) já demonstraram que bastam cinco insuflações com pressão inadequada na reanimação neonatal para lesar-se a arquitetura dos alvéolos pulmonares de prematuros e desencadear uma reação inflamatória. Quando necessária, utilizar ventilação gentil, com curtos tempos inspiratórios, moderados volumes corrente, baixas pressões, minimizando a exposição do prematuro ao oxigênio e às formas invasivas de suporte ventilatório.

Em todas as Maternidades estudadas a permanência média em VM foi superior a sete dias (12,7 dias). Avaliando a evolução para DBP na presença de CA, Van Marter *et al.* (2002) descreveram que a permanência em ventilação mecânica por mais de sete dias aumentou a possibilidade de evolução para DBP. Os autores parearam crianças com e sem DBP e a CA se associou à diminuição da DBP quando as crianças permaneciam em VM por menos de sete dias. Se permaneciam por mais de sete dias ou tinham sepse, a CA elevava muito o risco de DBP, sugerindo que, enquanto a exposição à inflamação antenatal pode, por si

só, reduzir o risco da DBP, ela aumenta a susceptibilidade do pulmão a eventos lesivos no período pós-natal inicial. Por outro lado, outros estudos que verificaram a necessidade de suporte ventilatório (VM), tempo de O₂ suplementar e DBP após CA também apresentaram resultados controversos: alguns não relataram qualquer efeito e outros (seis em 18 estudos) referiram aumento da necessidade de suporte ventilatório, oxigenioterapia e DBP (BEEN; ZIMMERMANN, 2009).

6.5.3 Aspectos nutricionais

Os aspectos nutricionais se relacionaram com o diagnóstico e gravidade da DBP: o atraso na introdução da dieta (média 2,8 dias e $p < 0,002$), mais tempo para atingir dieta plena (média 18,2 e $p < 0,001$) e tempo mais prolongado de NP (média 15,7 e $p < 0,001$) ocorreram com mais frequência nos casos moderados/graves. O aspecto nutricional manteve-se significativo no modelo final de regressão logística, relacionando dias de NP com DBP ($p = 0,005$ IC 95% 1,03-1,2). Pode-se questionar se essa relação seria causa ou efeito da DBP. O dilema seria resolvido por um estudo no qual os grupos fossem selecionados pelo escore SNAP.

Recente estudo demonstrou que RNMBP de centros onde o aumento da dieta enteral é feito lentamente tiveram significativamente mais sepse tardia que os de centros onde as práticas incluíram mais rápido aumento na dieta enteral (14,0% *versus* 20,4%; $p = 0,002$). Além disso, os acessos venosos centrais (48,6% *versus* 31,1%, $p < 0,001$) e os antibióticos (92,4% *versus* 77,7%, $p < 0,001$) foram mais usados em centros que aumentaram lentamente a dieta (HÄRTEL *et al.*, 2009). Tanto o não-uso do trato gastrointestinal quanto os acessos venosos centrais prolongados e a nutrição parenteral podem contribuir para o maior número de sepse e evolução posterior para DBP.

A subnutrição nos RNMBPs é comum no período neonatal, o mais crítico para o desenvolvimento da DBP. Nesse período, até breves intervalos de horas a dias podem ter efeitos significativos no crescimento e desenvolvimento do pulmão, pois afetam a multiplicação celular e posterior número de células além do metabolismo do surfactante. As estratégias nutricionais adequadas no RN em

risco de desenvolver DBP podem, potencialmente, prevenir ou atenuar a gravidade da doença e contribuir para a recuperação pulmonar. Em todos os estágios da DBP dever-se-ia tentar atingir aporte calórico adequado para suprir as necessidades calóricas basais aumentadas e ainda promover o crescimento, o que na prática não é alcançado (REYNOLDS; THUREEN, 2007).

Cada dia a mais de nutrição parenteral correlacionou-se, nesta pesquisa, com 10% de aumento na chance de a criança apresentar DBP. Apesar dos números poderem estar presentes em qualquer paciente mais grave e de ser impossível analisar isoladamente a atuação da nutrição parenteral na DBP, chama-se a atenção para os aspectos deletérios da não-utilização do trato gastrointestinal, aumentando a incidência da sepse por translocação bacteriana e pelo emprego prolongado de cateteres venosos centrais.

Em nenhuma Maternidade a vitamina A foi utilizada, mesmo havendo evidência de que ela é segura e efetiva na dose de 5.000 UI intramuscular três vezes por semana durante quatro semanas (DARLOW; GRAHAM, 2007). É possível que a desnutrição tenha colaborado para mais longa permanência dos neonatos em VM por atrofia da sua musculatura.

6.5.4 Fatores do pré-natal: corticoide antenatal

A utilização do corticoide antenatal em larga escala é prática desejável. A promoção do amadurecimento pulmonar pelo corticoide é uma das medidas de forte impacto na diminuição da dificuldade respiratória aguda do recém-nascido e da necessidade de assistência ventilatória, já tendo sido referida desde os anos 70 (LIGGINS; HOWIE, 1972).

No presente estudo, a utilização do corticoide antenatal foi, em média, 72% e variou de 63,8 a 82,1%. É uso considerado alto, semelhante ao referido por Ambalavanan *et al.* (2009) na avaliação de recém-nascidos de extremo baixo peso de 17 centros da rede dos Estados Unidos (*National Institute of Child Health and Human Development*), de 76%. Contudo, é inferior ao referido no trabalho de

Lahra, Beeby e Jeffery (2009), de 93,6 %. Entretanto, a corticoterapia não se associou à redução da DBP, nesta pesquisa ($p= 0,246$), em concordância com estudo observacional na Suécia que avaliou 7.827 prematuros de 24-34 semanas no período de 1976-1997 e confirmou o efeito benéfico do corticoide apenas para a SDR (OR 0,80 95% IC 0,70-0,92) e não para DBP (OR 0,87, 95% IC 0,62-1,22), mortalidade neonatal tardia (OR 0,86, 95% IC 0,57-1,29), ROP (OR 0,80, 95% IC 0,48-1,32), HPIV (OR 0,93, 95% IC 0,67-1,3) e paralisia cerebral (OR 0,82, 95% CI 0,58-1,15) (ERIKSON *et al.*, 2009).

Apesar da corioamnionite ser estado inflamatório e os esteroides terem efeito anti-inflamatório, ambos são capazes de promover a maturação pulmonar, provavelmente por mecanismos parcialmente distintos, e diminuir a alveolarização. Estudos experimentais em animais e investigações clínicas deram suporte para a utilização antenatal de esteroides também no parto prematuro iminente com suspeita de CA (KRAMER, 2008).

Revisão recente embasa o uso de curso único de duas doses de corticoide (betametasona) para acelerar a maturação fetal em mulheres com risco de parto pré-termo e refere que essa prática deveria ser considerada rotina nessa situação, com raras exceções (NEILSON, 2007; ROBERTS; DALZIEL, 2006).

Estudo de metanálise de Been e Zimmermann (2009) levanta a hipótese de que o largo uso atual do esteroide antenatal possa ter alterado a relação da corioamnionite e DBP, conforme se discutirá posteriormente. O esteroide antenatal também parece diminuir a incidência de SDR em crianças com CA histológica, apesar de apenas Elimian *et al.* (2000) terem encontrado diminuição significativa e pesquisas moleculares mostrarem aumento da proteína B do surfactante no líquido amniótico após uso de esteroide antenatal em mulheres com infecção intra-amniótica.

6.5.5 Via de parto

A cesariana foi a via de parto preferencial em todas as Maternidades estudadas e variou de forma significativa entre uma e outra instituição, de 67% (A) a 95,5% (C)

$p=0,007$. A rotura das membranas ocorreu no momento do parto em 72,1% das vezes. Nas grandes “síndromes obstétricas”, o parto prematuro cirúrgico ocorre, muitas vezes, em decorrência da pré-eclâmpsia ou restrição do crescimento fetal intraútero. Por outro lado, o trabalho de parto prematuro e a rotura prematura de membranas se associam a partos vaginais e maior frequência de corioamnionite (ROMERO, 1996). Na presente pesquisa, observaram-se elevados números de doença hipertensiva específica da gravidez (39,4%), crescimento intrauterino restrito (30,1%) e hipertensão arterial sistêmica (19,9%), o que justifica, em parte, o alto índice de partos cirúrgicos na população estudada, média de 74,5%, e o mais baixo índice de corioamnionites (18,5%).

Entretanto, é alta a porcentagem de partos cesáreos nessa população, mesmo se considerando possíveis indicações clínicas maternas de parto cirúrgico pré-termo em gestações de alto risco. Analisando os riscos e benefícios maternos e neonatais associados ao nascimento via cesárea, Villar *et al.* (2007) concluíram que algumas cesáreas não são ligadas a uma clara indicação clínica, mas sim a fatores principalmente socioeconômicos, culturais e legais, incluindo a demanda da própria mulher. O procedimento cirúrgico, por si só, é independentemente associado a aumento da morbidade neonatal e materna, não havendo qualquer benefício advindo do uso liberal do parto cesáreo na evolução materna e neonatal.

Fanaroff, Hack e Walsh (2003), avaliando variação de práticas nos Estados Unidos através do tempo na rede de pesquisas NICHD, salientaram que o número de cesáreas atingiu 57% nos anos 1999/2000, em prematuros de 501 a 1.500 g. Entre 12 países da América Latina, o Brasil ocupa o segundo lugar de mais alto índice de cesarianas, com 55% das mulheres submetidas ao parto por essa via, 15% a mais do que é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (BARROS; VICTORA; MORRIS, 1996; BELIZAN *et al.*, 1999).

6.6 Corioamnionite e variáveis associadas

A incidência de CA histológica nesse grupo de 216 recém-nascidos de muito

baixo peso foi de 18,5%. Observou-se associação da CA com a **idade gestacional** e com o **peso inferior a 1.000 g** ($p=0,001$ OR=3,4 IC 95% 1,6-7,5): a incidência média aumentou para 32,1% nos prematuros de IG < 28 semanas e foi de apenas 8,4% nos recém-nascidos de IG \geq 30 semanas. Os achados estão de acordo com os de Lahra, Beeby e Jeffery (2009), que encontraram incidência de CA inversa e linearmente relacionada à IG, de 66% na IG 20-24 semanas e diminuindo para 16% com 34 semanas.

O índice de 18,5% de CA desta pesquisa é semelhante ao referido por Young *et al.* (2005), de 19,0%. Porém, fazendo-se o ajuste para peso < 1.000 g, ele é superior: a incidência na pesquisa atual foi de 29,5% no subgrupo < 1.000 g. Young *et al.* (2005) estudaram 308 prematuros de 500 a 1.000 g, todos que foram admitidos entre 1997 e 2000 e que necessitaram de VM nos primeiros dias de vida. Ressalta-se, ainda, que podem existir variações conforme o critério adotado para a seleção das mães e para definição dos casos de CA estudados, se CA isolada ou CA associada à funisite: Richardson *et al.* (2006) estudaram 660 recém-nascidos de 25-34 semanas e obtiveram incidência de 17% com CA e 44% quando consideradas CA e funisite associadas. A seleção incluiu gestantes com trabalho de parto espontâneo ou por CA suspeita, que pode ter colaborado para os índices encontrados.

Análise multivariada realizada por Been e Zimmermann (2009) mostrou que a incidência de CA histológica variou largamente entre os trabalhos, 33 a 71%, dependendo dos critérios de inclusão e exclusão. A inclusão de crianças nascidas prematuras por indicações maternas, via partos cesáreos, chamada “prematuridade iatrogênica”, também contribui para menor incidência da CA, como se observou no presente estudo: DHEG (39,4%) e CIUR (30,1%).

Outras variáveis que mostraram associação com CA, além da idade gestacional e do peso inferior a 1.000 g ($p=0,001$ OR=3,4 IC 95% 1,6-7,5), foram **uso antenatal de antibióticos** ($p<0,001$ OR=3,9 IC 95% 1,7-8,9), **resposta inflamatória**, **leucocitose** ($p= 0,019$), **aumento no número de bastonetes** ($p<0,001$), **sepsis precoce** ($p= 0,024$) e **trabalho de parto prematuro**.

Os sinais clínicos sugestivos de CA aguda, como febre e líquido amniótico fétido, apresentaram índices baixos, mesmo se levando em conta a possibilidade de registro inadequado nos prontuários obstétricos, e mostraram correlação fraca com a histologia. Líquido amniótico fétido foi referido em apenas 3,3% dos casos (7/216) e febre no momento do parto somente em 7,5% (16/197).

Estudos já demonstraram que existe pouca relação entre dados de suspeita clínica de CA e CA ao exame histológico: Been e Zimmermann, em revisão de 2009, descreveram os indicadores clínicos da inflamação materna (CA) como inespecíficos e, provavelmente, mais frequentemente identificados nos casos de CA. Muitas vezes, a inflamação intraútero é subclínica, mas responsável pelo nascimento prematuro e por muitas sequelas no recém-nascido. A histologia reflete mais de perto essa exposição à inflamação do que os sinais clínicos. Por isso, é de extrema importância que seja feito o exame anatomopatológico de toda placenta, o que não acontece em muitas Maternidades do nosso meio.

Nesta pesquisa, o uso de **antibioticoterapia durante a gravidez** foi considerado sinal indireto de que o feto estaria sendo exposto a infecções agudas ou crônicas. Os antibióticos foram utilizados em 42,7% dos casos, principalmente como profilaxia para o *streptococcus* grupo B, tratamento de infecções de trato urinário, corioamnionite clínica ou outras infecções sistêmicas, e se associaram à CA ($p < 0,001$). Entretanto, esta variável não se mostrou importante quando comparada com a evolução para DBP ($p = 0,021$).

Na amostra aqui avaliada, houve associação significativa da CA com **leucocitose** ($p = 0,019$) e **aumento do número de neutrófilos jovens**, bastonetes ($p < 0,001$) e, ainda, com o diagnóstico de **sepse precoce** ($p = 0,024$). O diagnóstico de sepse precoce por hemocultura positiva foi de apenas 3,7%, o que está de acordo com a afirmação de Zanardo *et al.* (2006) de que a maioria dos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMMBP), mesmo tendo sido exposta a alguma inflamação, não apresentará sepse definida com hemocultura positiva ($< 3\%$). Entretanto, a possibilidade de sepse precoce tem sido considerada importante e atualmente existe a proposta de antibioticoterapia profilática no recém-nascido para tratar o *U. urealyticum*, cuja presença no parênquima da placenta antes de 28 semanas

está associada a aumento do risco de trabalho de parto e parto prematuro. Apesar da colonização das vias aéreas pelo *U.urealyticum* ser associada a risco aumentado de DBP, não há provas do efeito da eritromicina na DBP e o uso de azitromicina ainda não se mostrou efetivo (THOMAS; SPEER, 2008).

Grandes estudos de coorte ligaram o desenvolvimento de DBP à reação leucemoide. Zanardo *et al.* (2006) investigaram a reação leucemoide em pacientes com CA histológica: se a CA aumentava a reação leucemoide, se pacientes que a apresentassem exibiam resposta inflamatória sistêmica pré-natal e se a resposta se associava ao parto prematuro. Relataram que a CA histológica (27%) aumentou o risco de reação leucemoide e se associou significativamente ao parto pré-termo e ao aumento de DBP. Sugeriram que existem outros mecanismos envolvidos na ocorrência da reação leucemoide: referiam-se a placentas que apresentaram apenas alteração na circulação, como infartos e anormalidades de vasos fetais.

No presente estudo foram muito frequentes os infartos placentários (48,1%) e as anormalidades de vasos fetais (18,5%). Enfatizou-se associação significativa da CA com altos números de leucócitos e bastonetes e reação leucemoide em alguns casos, com número de leucócitos de 97.000, mas o número médio de leucócitos foi de 12.997, sem reação leucemoide.

A CA não se associou ao uso de **corticoide antenatal** ($p=0,052$) nem ao **uso de surfactante**, cuja utilização foi interpretada como SDR ($p=0,781$). Esperava-se que a CA diminuísse o risco de SDR e o uso de surfactante, uma vez que existem evidências de que a inflamação intrauterina diminui o risco de SDR em crianças prematuras a partir da estimulação da maturação pulmonar e de que os corticoides antenatais diminuem a incidência de SDR.

A CA também não se associou **à mortalidade**: não foram observadas diferenças na mortalidade dos prematuros com e sem CA, que foram, respectivamente, 20 e 19,9%. Foi considerada a proporção de óbitos desse grupo durante o período intra-hospitalar e não houve variação significativa entre as Maternidades, apesar

de Almeida *et al.* (2008) registrarem associação com o fator independente “local onde a criança foi tratada” e o desfecho óbito. A mortalidade foi tardia (≥ 168 horas) na maioria das vezes (13,0%). Fanaroff, Hack e Walsh (2003) relataram mortalidade na rede de pesquisas NICHD para crianças de 501-1.500 g de 14% em 1999/2000, época pós-surfactante e com acentuado uso de corticoide antenatal.

A mortalidade, neste estudo, de 19,9%, foi ligeiramente superior à média encontrada por Almeida *et al.* (2008) na Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, de 16% (variação de 5 a 31%). Atualmente, no mundo, alguns estudos, como o de Itabashi *et al.* (2009), mostram inacreditáveis taxas de sobrevivência. O estudo japonês referiu taxa de mortalidade neonatal de 3,9% para crianças de 900-999 g, de 6,3% para crianças de 800 a 899 g e de 53,3% para crianças de <400 g. As variáveis que mais se relacionaram com o óbito neonatal ou durante o período de internação no estudo de Itabashi foram as menores IGs, peso ao nascimento, o sexo masculino, os nascimentos múltiplos e as instituições que tratam menos de 10 prematuros extremos (< 1.000 g) por ano.

6.7 Resposta inflamatória - citocinas, sepse

Existem várias evidências de que o aumento das citocinas é parte da chamada resposta inflamatória sistêmica fetal que ocorre após a invasão microbiana da cavidade uterina. As células inflamatórias recrutadas para o sítio da infecção, além de iniciarem o parto pré-termo por liberação de colagenases e elastases ou liberação de prostaglandinas, que induzem contração dos músculos lisos uterinos, podem, no feto e recém-nascido, atuar contribuindo para o desenvolvimento de lesões pulmonares e cerebrais (ROMERO *et al.*, 2006; WOLDESENBET *et al.*, 2008; YOON *et al.*, 2000).

No presente trabalho, a CA associou-se a importante reação inflamatória, com aumento de todas as citocinas testadas: IL-12 ($p= 0,030$), IL-10 ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$), IL-1 β ($p= 0,013$), IL-8 ($p= 0,003$) e TNF- α ($p=0,005$) e houve, também, associação da corioamnionite com o trabalho de parto pré-termo ($p<0,001$), o que

reforça os achados anteriormente descritos. A resposta inflamatória, verificada pela dosagem das citocinas, foi mais significativa no subgrupo de idade gestacional inferior a 30 semanas.

Os dados concordam com as descrições de Lahra, Beeby e Jeffery (2009), de que a CA, que desencadeia a resposta inflamatória, está associada ao parto pré-termo e sua incidência em prematuros aumenta nas menores idades gestacionais.

Entretanto, quando se comparou a resposta inflamatória e DBP não se verificou diferença com significância estatística (todas $p > 0,05$). Provavelmente, o número pequeno de casos não permitiu a expressão da associação dos níveis elevados das citocinas (resposta inflamatória) e DBP (*power*). Além disso, a dosagem de citocinas realizada em sangue de cordão, venoso e arterial, pode ter incluído também marcadores da resposta inflamatória materna. Outro fator a ser considerado seria o alto índice de utilização do corticoide antenatal. Os esteroides antenatais parecem diminuir a incidência de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) em crianças expostas à corioamnionite (BEEN; ZIMMERMANN, 2009).

A resposta inflamatória às infecções pós-natais é outro importante fator envolvido na evolução para DBP. Nesta pesquisa, a sepse tardia se associou significativamente à DBP ($p < 0,001$). Sua incidência foi de 31,5%, considerando-se os diagnósticos baseados em hemoculturas positivas. Deve-se ressaltar que o diagnóstico baseado apenas em critérios clínicos foi também importante (22,2%). O uso médio dos cateteres centrais superou 15 dias e correlacionou-se com a duração da nutrição parenteral, o que, sabe-se, são fatores de risco para sepse tardia (STOLL *et al*, 2002).

Graham *et al.* (2006) acentuam que as variáveis associadas mais significativamente com a sepse tardia são o uso do cateter venoso central por mais de 10 dias, de CPAP, de bloqueadores H_2 e inibidores da bomba de prótons e doenças do trato gastrointestinal. Sugerem retirada dos cateteres centrais tão rápido quanto possível e uso criterioso de bloqueadores H_2 / inibidores da bomba de prótons. A sepse tardia por gram negativo é responsável por 20-30% das

sepses tardias nas unidades de tratamento intensivo neonatais, com índices de mortalidade de 30-50%.

6.8 Corioamnionite e displasia broncopulmonar

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o impacto da corioamnionite na displasia broncopulmonar. Verificou-se associação da inflamação intraútero com DBP à análise univariada ($p=0,005$) e também no modelo final de regressão logística multivariada ($p=0,020$ OR=5,1 IC 95% 1,3-20,3). Nossos achados estão de acordo com os de Watterberg *et al.* (1996), os primeiros que demonstraram aumento na incidência de DBP nas crianças com CA, além de diminuição da SDR. Esse efeito paradoxal da inflamação perinatal na evolução pulmonar tem sido referido como “efeito de Watterberg”. No estudo desses autores, 53 RNs mecanicamente ventilados, com PN < 2.000 g foram divididos em dois grupos, baseando-se na presença ou ausência da SDR. Nenhuma dessas crianças recebeu surfactante ou esteroide antenatal. A incidência de CA foi significativamente mais alta no grupo sem SDR. Por outro lado, os pacientes expostos à CA que sobreviveram apresentavam mais possibilidade de desenvolver DBP.

Outros estudos, atualmente, também confirmam o “efeito Watterberg”, enquanto outros já não o reproduzem. Em 2009, Been e Zimmermann sumarizaram achados de 19 estudos de coorte que avaliaram a evolução pulmonar após CA. Enfatizaram as diferenças e semelhanças entre os estudos e exploraram possíveis explicações para achados paradoxais. A análise multivariada das publicações não mostrou diferenças no risco de DBP ou na sobrevida sem DBP diante de CA e em um estudo a CA até diminuiu o risco de DBP. Os autores explicaram os resultados pelos diferentes critérios de inclusão e exclusão e pelas importantes alterações na prática geral que aconteceram no cuidado intensivo neonatal nos últimos 15 anos: a implementação do uso de corticoide antenatal em larga escala, mais uso de surfactante e diminuição dos efeitos pró-inflamatórios pós-natais, com modos não-invasivos de suporte ventilatório, como o CPAP.

As condições atuais, em alguns locais, podem não repetir as condições de Watterberg e, portanto, seus resultados não serem reproduzíveis. Vários estudos de coorte que tentaram demonstrar o efeito do esteroide antenatal em pacientes com CA histológica, todos com exposição a esteroide antenatal acima de 55%, salientaram incidência menor ou inalterada de SDR e de DBP com 36 semanas de IG pós-concepcional após CA (BEEN; ZIMMERMANN, 2009). Neste trabalho, apesar do uso de corticoide antenatal ter sido de 72,0%, o que poderia diminuir a associação da CA com a DBP, o uso mais tardio do surfactante e a preferência pelos métodos invasivos de suporte ventilatório podem ter colaborado para o resultado.

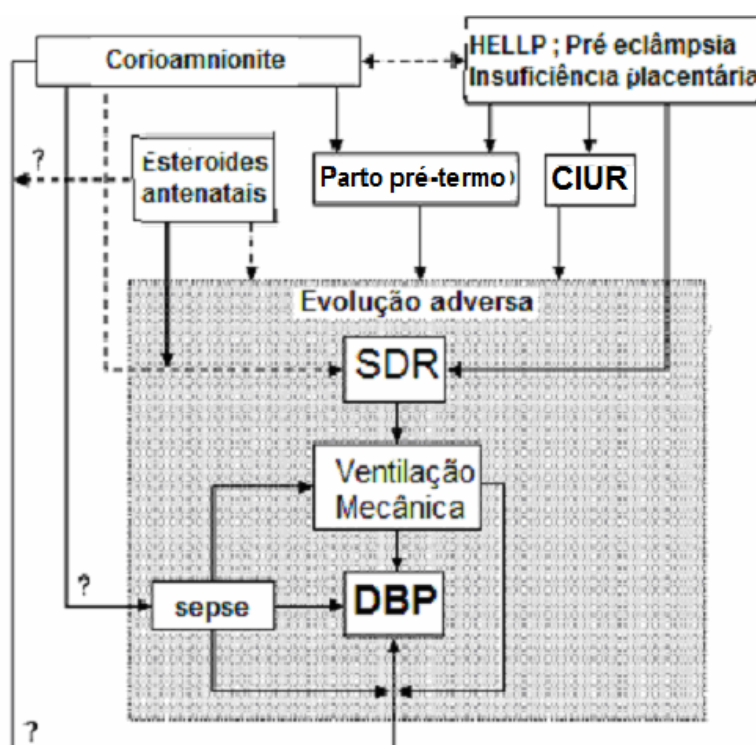


FIGURA 6 - Diagrama mostrando correlações positivas (____) e negativas (-----) entre as entidades clínicas

e que complicam a interpretação de associações entre CA e DBP.

Fonte: modificado de Been e Zimmermann (2009).

6.9 Outras morbidades

6.9.1 Condições maternas

Embora não tenham sido objetivos do estudo, as intercorrências gestacionais foram estudadas, pela importância do ambiente intrauterino na qualidade de vida futura e como causa de parto prematuro. Nenhum período da vida de um indivíduo é tão crítico quanto o perinatal para determinar a saúde e a propensão a doenças futuras, pois lesões ou insultos que ocorrem nos estágios iniciais da vida podem afetar profundamente a saúde na vida adulta (ROMERO, 1996).

6.9.2 Intercorrências gestacionais

As condições maternas que mais se associaram ao parto pré-termo com recém-nascidos de muito baixo peso, algumas vezes de forma concomitante, foram, além da CA, o trabalho de parto pré-termo (43,1%), a doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG, 39,4%), o crescimento intrauterino restrito (CIUR, 30,1%), a infecção do trato urinário (23,1%) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS, 19,9%) (TAB. 21).

Os altos índices de CIUR e DHEG chamam a atenção. A desnutrição intrauterina é fator de risco significativo para o desenvolvimento da hipertensão arterial crônica, diabetes, acidentes vasculares cerebrais e morte por doença coronariana no adulto. Estudos atuais como o de Bose *et al.* (2009) realçaram também o aumento do risco para a DBP em prematuros < 28 semanas que apresentavam CIUR, enquanto os indicadores de inflamação e infecção placentária não se associaram à DBP.

O peso < 1.000 g aumentou em 7,5 vezes o risco para DBP em nossa amostra, o que está de acordo com os achados de Bose *et al.* (2009). Os autores utilizaram o escore Z para o peso ao nascer como marcador de CIUR e, após correções para outros fatores de risco, o CIUR foi a única característica materna ou pré-natal altamente preditiva de doença crônica pulmonar. Portanto, fatores que controlem

o crescimento somático fetal poderão ter impacto significativo na vulnerabilidade à lesão pulmonar e risco de DBP. Essa associação abre portas para futuras pesquisas.

6.9.3 Alterações ao ultrassom transfontanelar

A exposição à infecção antenatal (CA) tem sido frequentemente associada a lesões cerebrais, além das associações com o desenvolvimento pulmonar. Já se mostrou que ela aumenta a incidência da hemorragia intraventricular, de anormalidades na substância branca, da leucomalácia periventricular cística e da paralisia cerebral, afetando o desenvolvimento neuropsicomotor (DAMMANN *et al.*, 2001). No presente estudo, a ultrassonografia demonstrou alterações em 56,5% dos exames. A hemorragia peri e intraventricular ocorreu em 50% dos exames e a leucomalácia periventricular em 16,2%.

Chau *et al.* (2009), no Canadá, usando imagens de ressonância magnética, determinaram o efeito da corioamnionite e dos fatores de risco pós-natais no desenvolvimento inicial do cérebro e na lesão da substância branca. A incidência de CA foi de 34% e a lesão de substância branca de 28%, não se demonstrando associação da CA com o aumento do risco de lesão de substância branca ($p=0,6$). Entretanto, os recém-nascidos com infecções pós-natais e hipotensão apresentaram mais risco de lesão ($p < 0,03$). É possível que parte das lesões encontradas na pesquisa atual seja relacionada aos episódios de sepse, que foram importantes, e de hipotensão.

6.9.4 Retinopatia da prematuridade

O presente estudo evidenciou que 70,4% (112/159) das crianças examinadas apresentava retinopatia da prematuridade (ROP) de algum grau e em 9,4% delas (15/159) a fundoscopia revelou ROP grau III ou superior. O diagnóstico correlacionou-se com o número de dias de ventilação mecânica ($p < 0,001$), dias de oxigenioterapia ($p < 0,001$) e morbidades, como a corioamnionite, a displasia

broncopulmonar e a sepse tardia. A ROP é doença que atinge principalmente RN <1.500 g. A oxigenioterapia tem sido relacionada consistentemente com a doença.

Hellström *et al.* (2009), em recente publicação, enfatizam que, além da IG e oxigenioterapia, outras variáveis se relacionam com a ROP. Uma das mais importantes é o pouco ganho de peso nas primeiras semanas de vida. Nas crianças prematuras, a retina não é totalmente vascularizada e quanto mais prematura a criança, maior é a área avascular. Em resposta à hipóxia, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é secretado. Para melhor crescimento vascular, induzido pelo VEGF, são necessários níveis séricos suficientes do peptídeo “*insulin-like growth factor I*” (IGF-I), que são relacionados com a IG (mais baixos nas crianças mais prematuras) e com o suporte nutricional. A nutrição é essencial para o crescimento geral e também da vasculatura da retina. Por ocasião do nascimento, além do suprimento de nutrientes ser subitamente interrompido, o prematuro é submetido à hiperóxia e seu crescimento diminui ou cessa. A relativa hiperóxia ambiental e o uso do oxigênio suplementar causam regressão dos vasos da retina já desenvolvidos. O lento ganho de peso e os baixos níveis séricos de IGF-1 durante as primeiras semanas/meses de vida têm sido correlacionados com a gravidade da ROP. Concluem enfatizando que a restrição do crescimento pós-natal é o maior problema nas crianças muito prematuras e enfocando a importância da nutrição (LEY *et al.*, 2009) Nossa pesquisa evidenciou a importância das práticas utilizadas na nutrição de prematuros com a evolução pulmonar.

É possível que os fatores nutricionais tenham também atuado nos resultados relacionados à ROP, apesar do presente estudo não ter sido desenhado para destacar essa variável.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou associação da corioamnionite com a DBP nos recém-nascidos < 1.500 g estudados (multivariada $p=0,020$ OR=5,1 IC 95% 1,3-20,3). A incidência da DBP moderada e grave foi de 26% nos recém-nascidos < 1.500 g e de 50% nos < 1.000 g.

Especificamente, verificou-se que:

- As características dos prematuros que se associaram à displasia broncopulmonar foram a menor idade gestacional ($p<0,001$), o peso < 1.000 gramas ($p<0,001$) e infecções pós-natais: sepse precoce ($p=0,020$) e tardia (univariada $p<0,001$; multivariada $p<0,002$ OR=12,5 IC 95% 2,4-63,7).
- A displasia broncopulmonar associou-se às práticas médicas:
 Suporte nutricional: início e progressão lentos da dieta enteral ($p=0,002$ e $p<0,001$) e alto número de dias da nutrição parenteral (univariada $p<0,001$ multivariada $p<0,005$ OR= 1,1 IC 95% 1,03-1,2).
 Suporte ventilatório: suporte invasivo, ventilação mecânica ($p<0,001$), número de dias de oxigenioterapia ($p<0,001$) e uso tardio de surfactante (>2 horas) (univariada $p<0,001$; multivariada $p<0,030$ OR=2,8 IC 95% 1,1-7,3).
- A incidência de corioamnionite à histologia placentária foi de 18,5% no grupo de recém-nascidos < 1.500 g (40/216), 29,5% nos < 1.000 g (40/88) e 32,1% nos de idade gestacional < 29 semanas. A corioamnionite se associou à dependência crônica de oxigenioterapia com 36 semanas de idade gestacional corrigida.
- A dosagem dos níveis séricos de citocinas nos recém-nascidos de idade gestacional ≤ 30 semanas mostrou associação da resposta inflamatória com a corioamnionite: IL-12 ($p=0,030$), TNF- α ($p=0,005$), IL-10 ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$), IL-1 β ($p=0,013$) e IL-8 ($p=0,003$).
- A resposta inflamatória sistêmica dos recém-nascidos de idade gestacional ≤ 30 semanas não se associou à displasia broncopulmonar, provavelmente pelo baixo número estudado.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS: CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO

A possibilidade de que a qualidade de vida de gerações futuras possa ser determinada, em grande parte, pelas práticas de saúde oferecidas na vida fetal e neonatal traz implicações importantes para obstetras e neonatologistas. As dificuldades existentes no atendimento ao prematuro extremo e as frustrações por não se atingirem resultados ideais criam condições para repensarmos os conceitos da doença perinatal e nossas práticas, sem perdermos a esperança de melhorar, no futuro, a saúde do adulto, por meio de intervenções perinatais adequadas.

A avaliação dos resultados sempre poderá sugerir alterações objetivas no pré-natal e no cuidado ao recém-nascido. É primordial o adequado atendimento pré-natal, com detecção da corioamnionite subclínica e o tratamento correto das infecções antenatais.

A combinação de esteroide pré-natal e surfactante pós-natal como tratamento precoce já se mostrou eficaz para diminuir a gravidade e a mortalidade por SDR e DBP e essas práticas devem ser estimuladas. Esforços devem ser feitos para diminuição do uso de ventilação mecânica nos primeiros dias de vida, minimizando-se o barotrauma e a gravidade da DBP. Os fatores-chave a serem implementados são o mínimo uso de oxigênio e da ventilação mecânica ao nascimento, monitorização cuidadosa da concentração e saturação de oxigênio, início precoce do CPAP nasal e, se necessário, tratamento de resgate, precoce, com surfactante. A profilaxia com cafeína é recomendada e, em casos de apneia, a ventilação não-invasiva. A nutrição parenteral precoce e a nutrição enteral mínima trazem benefícios que extrapolam o crescimento e podem ter interferências na resposta imune, na evolução para DBP e retinopatia da prematuridade.

Finalmente, o estudo da placenta e do sangue de cordão deve ser realizado sempre que possível. A placenta, além de ser a “caixa preta” das condições

adversas ocorridas durante a vida intrauterina que levaram ao parto prematuro espontâneo ou indicado, também revela as chaves para preverem-se os riscos de desenvolvimento de doenças crônicas na infância ou na vida adulta. A melhor compreensão da reação inflamatória no recém-nascido, que pode ter início na vida fetal, poderá conduzir a melhores estratégias de modulação da resposta inflamatória. Os resultados aqui encontrados serão encaminhados para publicação científica e abrem o caminho para novas pesquisas.

REFERÊNCIAS²

AALTONEN, R. *et al.* Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. **Obstet Gynecol**, v. 106, n. 4: p. 802-7, Oct. 2005.

ALEXANDER, G.R. *et al.* United States National Reference for Fetal Growth. London: **Obstet Gynecol**, v. 879, n. 2: p. 163-168, Feb. 1996.

ALMEIDA, M.F.B. *et al.* Perinatal factors associated with early deaths of preterm infants Born in Brazilian Network on Neonatal Research Centers. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4: p. 300-307, 2008.

AMBALAVANAN, N; CARLO, WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. Birmingham: **Clin Perinatol**, v. 31, n. 3: p. 613-28, Sep. 2004.

AMBALAVANAN, N. *et al.* Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. **Pediatrics**, v. 123, n. 4: p. 1132-41, Apr. 2009.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on fetus and newborn. Nomenclature for duration of gestacion, birth weight and intrauterine growth. Washington: **Pediatrics**, v. 39, n. 6: p. 935-9, Jun. 1967.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS – Practice Bulletin, Intrauterine Growth Restriction **Obstet Gynecol**, v.99: p. 490-6, 2000.

APGAR, V.; KREISELMEN J. A Proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. New York: **Curr Res Anesth Analg**, v. 32, n.4: p. 260-7, Jul-Aug. 1953.

AVERY, M. E.; MEAD, J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. **Am J Dis Child**, v. 97, p. 517, 1959.

BALLABH, P. *et al.* Lymphocyte subpopulations in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol*, v. 20: p. 465-75, 2003. *In*: AMBALAVANAN, N.; CARLO, W.A. **Bronchopulmonary displasia**: new insights. *Clin Perinatol*, v. 31: p. 613-628, 2004.

BALLARD, J.L. *et al.* New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **J Pediatr**, v. 119, n. 3: p. 417-23, Sep. 1991.

BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. **JPed**, 2006; p. 82.

²As referências bibliográficas foram revisadas de acordo com a NBR 10520 da ABNT 2202b.

BANCALARI, E.; CLAURE, N; SOSENKO, I.R.; Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Michigan: **Semin Neonatol**, v. 8, n. 1: p. 63-71, Feb. 2003.

BANCALARI, E. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. **J Pediatr**, v.95, n.5 Pt2: p.819-23, Nov. 1979.

BARROS F.C.; VICTORA C.G.; MORRIS, S.S. Caesarean sections in Brazil. **Lancet**, v. 23, n. 347(9004): p. 839, Mar. 1996.

BEEN, J.V.; ZIMMERMANN, L.J. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v. 94, n. 3: p. F218-25, May 2009. Review.

BELIZÁN, J.M. *et al.* Rates and implications of caesarean sections in Latin America: ecological study. **BMJ**, v. 27, n. 319(7222): p. 1397-400, Nov. 1999.

BJORKLUND *et al.* A lung recruitment maneuver immediately before rescue surfactant therapy does not affect the lung mechanical response in immature lambs with respiratory distress syndrome. **Acta Anaesthesiol Scand**. v. 45, n.8: p. 986-93, Sep. 2001.

BOKODI, G. *et al.* Dysplasia: a review. **Pediatr Pulmonol**, v. 42, n. 10: p. 952-61, Oct. 2007. Review.

BOSE C.L.; DAMMANN C.E.; LAUGHON M.M. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 93, n. 6: p. F455-61, Nov. 2008.

BOSE C.L. *et al.* Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. **Pediatrics**, Aug. 2009. [Epub ahead of print].

CALLAGHAN, W.M. *et al.* The contribution of preterm birth to infant mortality rates in United States. **Pediatrics**, v. 118, n. 4: p. 1566-73, 2006.

CARBAJAL, R.; EBLE, B. ANAND, K.J. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? **Semin Perinatol**, v. 31, n.5: p. 309-17, 2007.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **NISS manual**: National Nosocomial Infections Surveillance System. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1994.

CERNY, L.; TORDA, J.S.; REHAM, V.K. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. **Lung**, v. 186, n. 2: p. 75-89, 2008.

CHAU, V. *et al.* Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns **Ann Neurol**, v. 66, n. 2: p. 127-29, Aug. 2009.

CHEAH, F.C. *et al.* Airway inflammatory cell responses to intra-amniotic lipopolysaccharide in a sheep model of chorioamnionitis. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 296, n. 3: p. L384-93. Epub 2008 Dec. 31, Mar. 2009.

CHOI, C.W. *et al.* Increase of interleukin-6 in tracheal aspirate at birth: a predictor of subsequent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. **Acta Paediatr**, v. 95, n. 1: p. 38-43, Jan. 2006.

COALSON, J.J.; WINTER, V.; DeLEMONS, R.A. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. San Antonio: **Am J Resp Crit Care Med**, v. 152, n. 2: p. 640-6, 1995.

CORNETTE, L. Perinatal inflammation and infection. **Minerva Ginecol**, v. 57, n. 4: p. 411-21, Aug. 2005. Review.

CROWLEY, P.A. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Saint Louis: **Am J Obstet Ginecol**, v. 173, n. 1: p. 322-35, Jul. 1995.

CUNNINGHAM, F.G.; LEVENO, K.J.; BLOOM, S.L.; HAUTH, J.C.; GILSTRAP III, L.C.; WENSTROM, K.D., editors. Obstetrical Complications. Preterm Birth. In: **Williams Obstetrics**. 22th Ed. The McGraw-Hill Companies. 2007.

DAMMANN, O. *et al.* Mediators of fetal inflammation in extremely low gestational age newborns. **Cytokine**, v. 21, n. 13(4): p. 234-9, Feb 2001.

DAMMANN, O.; LEVITON, A. Placental cytokine expression in preterm labour and the fetal inflammatory response. **Cytokine**, v. 12, n. 2: p. 176-7, Feb. 2000.

DARLOW, B.A., GRAHAM, P.J. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. **Cochrane Database Syst Rev**. Oct 17;(4): CD000501. 2007

DAVIS, J.M. Role of oxidant injury in the pathogenesis of neonatal lung disease. Copenhagen: **Acta Paediatr Suppl**, v. 91, n. 437: p. 23-5, 2002.

EHRENKRANZ, R.A. *et al.* Validation of the National Institutes of Health Consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics**, v. 116, n. 6: p. 1353-1360, 2005.

ELIMIAN A.; *et al.* Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. **Obstet Gynecol**, v.96, p.333-6, 2000.

ERIKSON L, *et al* Short and long term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7827 children born preterm. **Acta Obstet Gynecol**, v.88, n. 8: p.933-8, 2009.

FANAROFF, A.A.; HACK, M.; WALSH, M.C. The NICHD neonatal research network: Changes in practice and outcomes during the first 15 years. **Semin Perinatol**, 2003.

FLINN, JT. An international classification of retinopathy of prematurity: clinical experience. **Trans Am Ophthalmol Soc**, v. 82: p. 218–238, 1984.

FUJIWARA, T. *et al.*: Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. **Lancet**, n. 1: p. 55-9, 1980.

GIBBS, R.S. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. **Ann Periodontol**, v. 6, n. 1: p. 153-63, Dec. 2001. Review.

GOLDENBERG, R.L. *et al.* The Alabama preterm birth study: Umbilical cord blood ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants. **Am J Obstet Gynecol**, v. 198, n 1: p. 43.e1-43.e5, Jan. 2008.

GOLDENBERG, R.L.; HAUTH, J.C.; ANDREWS, W.W. Intrauterine infection and preterm delivery. **N Engl J Med**, v. 18, n. 342(20): p. 1.500-7. May, 2000. Review.

GOMEZ, R. *et al.* The fetal inflammatory response syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, v. 179, n. 1: p. 194-202, Jul. 1998.

GRAHAM, P.L. *et al.* Risk Factors for gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. **Pediatr Infect Dis J**, v.25, n.2: p. 113-7, Feb 2006.

GRAS-LE GUEN, C. *et al.* Antenatal infection in the rabbit impairs post-natal growth and lung alveolarisation. **Eur Respir J**, v. 32, n. 6: p. 1520-8, Dec. 2008.

HARRELL, F. E. **Regression Modeling Strategies**. 1. ed. Springer – Verlag: New York. 2001. 600 p.

HÄRTEL C, HAASE B, BROWNING-CARMO K, *et al.* Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, vol 48, n. 4: p. 464-70, Apr; 2009.

HELLSTRÖM, A. *et al.* New insights into the development of retinopathy of prematurity – importance of early weight gain. **Acta Paediatr**, Oct, 2009 [Epub ahead of print] Pubmed PMID:19878131.

HINTZ, S.R. *et al.* Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. National Research Network. London: **Arch Dis Chil Fetal Neonatal**, v. 990, n. 2: p. 128-33, Mar. 2005.

IKEGAMI, M.; KALLAPUR, S.G.; JOBE, A.H. Initial responses to ventilation of premature lambs exposed to intra-amniotic endotoxin 4 days before delivery. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 286, n. 3: p. L573-9, Mar 2004.

ITABASHI, K *et al.* Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. **Pediatrics**, v. 123, n. 2: p.445-50, 2009.

JOBE, A.H. Antenatal associations with lung maturation and infection. **J Perinatol**, v. 25 Suppl 2: p. S31-5, May 2005. Review.

JOBE, A.H. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. **Semin Neonatol**, v. 8, n. 1: p. 9-17, Feb. 2003. Review.

JOBE, A.H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. **NICHD-NHLBI-ORD Workshop**, Bethesda, v. 163: p. 1723-1729, 2001.

JOBE, A.H. Blood cytokines and BPD. **J Pediatr**, v. 154, v. 1: p. A2, Jan. 2009.
JOBE, A.H.; IKEGAMI, M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. **Respir Res**, v. 2, n. 1: p. 27-32, 2001. Review.

JOBE, A.H. Influence of surfactant replacement on development of BDP. *In*: BLAND, R.D.; COALSON, J.J. (editors). **Chronic lung disease in early infancy**, New York: Marcel Dekker, p. 237-56, 2000.

JOSEPH, K.S. *et al.* Socioeconomic status and perinatal outcomes in a setting with universal access to essential health care services. **CMAJ**, v. 177: p. 583-90, 2007.

JUN, J.K. *et al.* Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol**, v. 183, n. 4: p. 868-73, Oct. 2000.

KAKKERA, D.K.; SIDDIQ, M.M.; PARTON, L.A. Interleukin-1 balance in the lungs of preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. **Biol Neonate**, v. 87, n. 2: p. 82-90, 2005.

KALLAPUR, S.G. *et al.* Chronic endotoxin exposure does not cause sustained structural abnormalities in the fetal sheep lungs. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 288, n. 5: p. L966-74, May 2005.

KALLAPUR, S.G. *et al.* IL-1 mediates pulmonary and systemic inflammatory responses to chorioamnionitis induced by lipopolysaccharide. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 15, n. 179(10): p. 955-61, May 2009.

KATTWINKEL, J. *et al.* **Textbook of Neonatal Resuscitation**: American Heart Association- Amer Academy of Pediatrics - 2000.

KAUKOLA, T. *et al.* Cord immunoproteins as predictors of respiratory outcome in preterm infants. **Am J Obstet Gynecol**, v. 200, n. 1: p. 100.e1-8, Jan. 2009.

KAZZI, S.N. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha allele lymphotoxin-alpha+250 is associated with the presence and severity of placental inflammation among preterm births. **Pediatr Res**, v. 56, n. 1: p. 94-8, July 2004.

KENT, A.; DAHLSTROM, J.E. Chorioamnionitis/funisitis and the development of bronchopulmonary dysplasia. **J Paediatr Child Health**, v. 40, n. 7: p. 356-9, July 2004.

KRAMER, B.W. *et al.* All-trans retinoic acid and intra-amniotic endotoxin-mediated effects on fetal sheep lung. **Anat Rec (Hoboken)**, v. 291, n. 10: p. 1271, Oct. 2008.

KRAMER, B.W. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. **J Perinatol**, v. 28, Suppl 1: p. S21-7, May 2008.

KRAMER, B.W. *et al.* Prenatal inflammation and lung development. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 14, n. 1: p. 2-7, Feb. 2009.

KRAMER, B.W.; JOBE, A.H. The clever fetus: responding to inflammation to minimize lung injury. **Biol Neonate**, v. 88, n.3: p. 202-7, 2005.

LAHRA, M.M.; BEEBY, P.J.; JEFFERY, H.E. Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis, and Chronic Lung Disease: a 13- year Hospital Cohort Study. **Pediatrics**, v. 123: p. 1314-1319, 2009.

LANA, A.M.A. Anomalias da placenta, do cordão e das membranas. *In*: CORREA, M.D. **Noções práticas de obstetrícia**. Coopmed, 13. ed, Belo Horizonte, 2004; p. 291-304.

LEMONS, J.A. *et al.* Very low birth weight outcomes of the national Institute of Child health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. **Pediatrics**, v. 107: p. E1, 2001.

LEONE, C.R. Características do recém-nascido pré-termo. *In*: RAMOS, J.L.A.; LEONE, C.R. **O recém-nascido de baixo peso**. São Paulo: Servier, Monografias médicas, série Pediatria, v. 27, 1986; p. 84-89.

LEY, D. *et al.* New insights into the development of retinopathy of prematurity: importance of early weight gain. **Acta Paediatr** [Epub ahead of print] Oct. 29, 2009.

LIGGINS, C.G.; HOWIE, R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Washington: **Pediatrics**, v. 50, n. 4: p. 515-525, Oct. 1972.

MATHEWS, T.J.; MaC DORMAN, M.F. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. **Nati Vital Stat Rep**, v. 55: p. 1-32, 2007.

MEHTA, R. *et al.* Neonatal morbidity and placental pathology. **Indian J Pediatr**, v. 73, n. 1: p. 25-8, 2006.

MITTENDORF, R. *et al.*, Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. **J Perinat Med**, v. 33, n. 5: p. 428-34, 2005.

MORLEY C.J.; DAVIS, P.G. Continuous positive airway pressure: scientific and clinical rationale. **Curr Opin Pediatr**, v. 20, n. 2: p. 119-124, 2008.

NEILSON, J.P. Cochrane Update: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Obstet Gynecol**, v. 109, n. 1: p. 189-90, Jan. 2007.

NG, P.C. *et al.* Early Prediction of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation with Interleukin-10, Interleukin-6, and RANTES in Preterm Infants. **Clinical Chemistry**, v.52, n.6: p. 1181–1189, 2006.

NICAISE, C. *et al.* Neonatal consequences of preterm premature rupture of membrane (PPROM) at 24-34 WG: 118 singleton pregnancies. **J Gynecol Obstet Biol Reprod**, Paris, v. 31, n. 8: p. 747-54, Dec. 2002.

NORMANN E. *et al.* A novel mouse model of Ureaplasma-induced perinatal inflammation: effects on lung and brain injury. **Pediatr Res**, v. 65, n. 4: p. 430-6, Apr. 2009.

NORTHWAY JR., W.H.; ROSAN, R.C.; PORTER, D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. Seattle: **N Engl J Med**, v. 276, n. 7: p. 357-368, 1967.

O'BRODOVICH, H.M.; MELLINS, R.B. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. **Am Rev Respir Dis**, v.132, n.3: p. 694-709, 1985.

OGUNYEMI, D. *et al.* The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 13, n. 2: p. 102-9, Feb. 2003.

OLUOLA, O. *et al.* Ureaplasma colonization of the placenta and preterm birth. **Pediatric Academic Society Annual Meeting**, Abstract 615906.3, Canada. 2007.

PAANANEN, R. *et al.* Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr**, v. 154, n. 1: p. 39-43, Jan. 2009.

PALTA, M. *et al.* Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birthweight infants. **J Pediatr**, v. 132, p. 57-63, 1998.

PAPILLE, L.A. *et al.* Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. **J Pediatr**, v. 92: p. 529-534, 1978.

REDLINE, R.W.; WILSON-COSTELLO, D.; HACK, M. Placental and other risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants. **Pediatr Res**, v. 52, n. 5: p. 713-9, Nov. 2002

REYNOLDS, R.M.; THUREEN, P.J. Special circumstances: Trophic feeds, necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 12, n. 1: p. 64-70, Feb. 2007.

RICHARDSON, B.S. *et al.* Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas

and pH values and neonatal outcome. **Am J Obstet Gynecol**, v. 195, n. 5: p. 1357-65, Nov. 2006. Epub.

ROBERTS, D.; DALZIEL, S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 19: p. 3454, Jul. 2006.

ROMERO, R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. **Prenatal and neonatal Medicine**, v.1: p.8-11, 1996.

ROMERO, R.; CHAIWORAPONGSA, T.; ESPINOZA, J. Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome. **J Nutr**, v. 133: p. 1668S-1673S, 2003.

ROMERO, R. *et al.* Inflammation in preterm and term labour and delivery. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 11: p. 317-26, 2006.

SCHMIDT, B. *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. **NEJM**, v.354: n. 20, p.2112-2121, May. 2006.

SHENNAN, A.T. *et al.* Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. **Pediatrics**, v. 82, p. 527-532, 1988.

SOLL, R.; MORLEY, C.J. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev** 2001, Issue 2. Art. No.: CD000510. DOI: 10.1002/14651858.CD000510.

SPEER, CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. **Neonatology**, v. 95, n. 4: p. 353-61, 2009.

SPEER, C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 11, n. 5: p. 354-62, Oct. 2006b. May, 15, 2006b. Epub. Review.

SPEER, C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. **Semin Neonatol**, v. 8, n. 1: p. 29-38, Feb. 2003. Review.

SPEER, C.P. Pulmonary inflammation and bronchopulmonary dysplasia. **J Perinatol**, v. 26 Suppl 1: p. S57-62; discussion p. S63-4, May, 2006a. Review.

STOLL B.J, et al. Late-onset sepsis em very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, v.110, n.2 Pt1: p.285-91, Aug., 2002.

TEIXEIRA, A.B. **Associação de hipocapnia e hiperóxia precoces com displasia broncopulmonar em prematuros ventilados mecanicamente.** [Dissertação de Mestrado], UFMG, Belo Horizonte, 2005; 110 p.

TEIXEIRA, A.B. *et al.* Hiperóxia e risco aumentado de displasia broncopulmonar em prematuros. **Rev Paul Ped**, v. 25, n.1. p. 47-52. Março 2007.

TE PAS, A.B. *et al.* Early nasal continuous positive airway pressure and low threshold for intubation in very preterm infants. **Acta Paediatr**, v. 97, n. 8: p. 1049-54, Aug. 2008.

THOMAS, W; SPEER, C.P. Non ventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: what is the evidence? **Neonatology**, v.93, n. 4. p. 150-9. 2008.

TIMERMAN S, *et al.* The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Roll in guidelines 2005-2010 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 5: p. e201-8, Nov. 2006.

TORRANCE, H.L. *et al.* Lung maturation in small for gestational age fetuses from pregnancies complicated by placental insufficiency or maternal hypertension. **Early Hum Dev**, v. 84, p. 465-9, 2008.

TRIOLA, M.F. **Introdução à estatística**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 1999, 410 p.

VAN BEVER HP. Determinants in early life for asthma development. **Allergy Asthma Clin Immunol**, v. 5, n. 1: p. 6, 2009.

VAN MARTER, L.J. *et al.* Chorioamnionitis, mechanical ventilation and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. **J Pediatr**, v. 140: p. 171-6, 2002.

VERDER, H. *et al.* Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. **Acta Paediatr**, v. 98: p. 1400-1408, Jun 2009.

VERMONT OXFORD NEONATAL NETWORK. Burlington: **Annual Report**, 1998.

VIGNESWARAN, R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. **J Paediatr Child Health**, v. 36, n. 4: p. 293-6, Aug. 2000.

VILLAR, J. *et al.* Maternal and Neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. **BMJ**, v. 335: p. 1025, 2007.

VISCARDI, R.M. *et al.* Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. **Pediatr Res**, v. 55, n. 6: p. 1009-17, Jun. 2004.

VISCARDI, R.M.; HASDAY, J.D. Role of ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence. **Pediatr Res**, 2009 in press.

WAGNAAR, G.T. *et al.* Gene expression profile and histopathology of experimental bronchopulmonary dysplasia induced by prolonged oxidative stress. Leiden: **Free Radic Biol Med**, v. 15; n. 36(6): p. 782-801, 2004.

WALSH, M.C. *et al.* Safety, reliability and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. Berlin: **J Perinatol**, v. 23: p. 451-6, 2003.

WALSH, M.C. *et al.* Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. **Pediatrics**, v. 117, n. 3: p. 2006.

WALSS, S.A. *et al.* Antibiotic prophylaxis improves ureaplasma: associated lung disease in suckling mice. **Pediatric Research**, v. 66, n. 2: p. 197-202, 2009.

WATTERBERG, K.L. *et al.* Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. **Pediatrics**, v. 97, n. 2: p. 210-5, Feb. 1996.

WATTERBERG, K.L. *et al.* Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. **Pediatrics**, v. 114, n. 6: p. 1649-57, Dec. 2004.

WELZING, L. *et al.* Remifentanyl for analgesia in preterm infants: a pilot study for evaluation of efficacy and safety aspects. **Paediatrica**, v. 98, n. 9: p. 1416-1420, Sept. 2009.

WOLDESENBET, M. *et al.* Severe neonatal hypoxic respiratory failure correlates with histological chorioamnionitis and raised concentrations of interleukin 6 (IL-6), IL-8 and C-reactive protein. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, v. 93: p. F413-F417, 2008.

YOON, B.H. *et al.* Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. **Am J Obstet Gynecol**, v. 172, n. 3: p. 960-70, Mar. 1995.

YOON, B.H. *et al.* The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 183, n. 5: p. 1124-9, Nov. 2000.

YOUNG, K.C. *et al.* The association between early tracheal colonization and bronchopulmonary dysplasia. **J Perinatol**, v. 25, n. 6: p. 403-7, Jun. 2005.

ZAICHKIN, J. American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Introduction to the revised Neonatal Resuscitation Program guidelines: questions and answers to get you started. **Neonatal Netw**, v. 19, n. 8: p. 49-54, Dec. 2000.

ZANARDO, V. *et al.* Histological chorioamnionitis and neonatal leukemoid reaction in low-birth-weight infants. **Hum Pathol**, v. 37, n. 1: p. 87-91, Jan. 2006.

ZANARDO, V. *et al.* Leukemoid reaction and bronchopulmonary dysplasia: a primary inflammatory mechanism? **Pediatrics**, v. 116, n. 5: p. 1260-1, Nov. 2005.

ZANARDO, V. *et al.* Relationship between neonatal leukemoid reaction and bronchopulmonary dysplasia in low-birth-weight infants: a cross-sectional study. **Am J Perinatol**, v. 19, n. 7: p. 379-86, Oct. 2002.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Os pesquisadores Amarilis Batista Teixeira, Lincoln Marcelo Silveira Freire, Silvana Maria Elói Santos e Ana Maria Arruda Lanna, atendendo aos aspectos éticos da pesquisa em seres humanos no projeto **“Associação da corioamnionite e resposta inflamatória sistêmica fetal em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso”** convidam a senhoraa participar desta pesquisa. O objetivo do estudo é avaliar a influência de infecções no período antenatal na evolução de recém-nascidos prematuros com peso inferior a 1.500 g, como aumento da mortalidade neonatal e da dependência crônica de oxigenioterapia. Muitos estudos realizados em outros países já demonstraram que a infecção intraútero, mesmo sem ser detectada por sinais clínicos, pode muitas vezes levar a trabalho de parto prematuro, ruptura precoce da bolsa amniótica, aumento da resposta inflamatória do recém-nascido, mais mortalidade e mais incidência de doenças pulmonares, com dependência crônica de oxigenioterapia.

Para tanto, os autores recorrerão a procedimentos de análise de prontuário materno, prontuário do recém-nascido e exame da placenta.

Deixam claro que a pesquisa não envolverá riscos para a mãe ou para o recém-nascido e que será examinado um órgão que usualmente é descartado no lixo após o parto (placenta, cordão).

A pesquisa trará benefícios para cada recém-nascido, individualmente, pois fornecerá dados sobre a sua resposta inflamatória à infecção, sobre a presença de corioamnionite (infecção intraútero), dados estes que poderão ser úteis na condução do tratamento do recém-nascido. Os pesquisadores se comprometem a comunicá-los à equipe responsável pela condução do tratamento dos neonatos. Num contexto mais amplo, coletivo, os resultados desta pesquisa poderão resultar em avanços no pré-natal na detecção de corioamnionite subclínica, prevenção do parto prematuro e melhor condução/modulação da resposta inflamatória do recém-nascido.

Métodos alternativos para esta pesquisa seriam o estudo do líquido amniótico obtido por amniocentese, do sangue do recém-nascido obtido por punção periférica e de secreções traqueais do recém-nascido, mas todos exigem procedimentos muito mais invasivos do que o proposto.

Deixam claro que será preservada a confidencialidade dos dados. O material biológico utilizado será armazenado por cinco anos nas unidades que realizarem os exames e depois será descartado. Os dados resultantes da pesquisa serão utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo nesta pesquisa e serão divulgados em publicações científicas. Pretende-se iniciar a coleta de dados em julho de 2006, após a autorização do COEP e de cada unidade de obstetrícia e neonatal envolvida.

A pesquisa não implicará nenhum compromisso financeiro e nenhuma forma de indenização ou de ressarcimento aos participantes está prevista.

Finalmente, esclarecem que está preservada a liberdade de todo participante, a qualquer tempo, recusar a participar desta pesquisa e retirar seu consentimento, sem qualquer prejuízo ao cuidado tanto da mãe quanto do recém-nascido.

Pesquisador Principal: Amarílis Batista Teixeira

Rua Coronel Praes, 180 – Cidade Nova, Fone: 31-3466.1111

COEP: Av. Antônio Carlos, 6.627- 7º Andar, sala 7.018 - Fone: 3499.4592

Aceito o convite para participar da pesquisa, após ter lido o termo de consentimento livre e esclarecido.

Assinatura do pai/mãe/responsável

Belo Horizonte, _____

**APÊNDICE B - CARTA ILUSTRADA DIVULGANDO A PESQUISA
“IMPACTO DA CORIOAMNIONITE NA DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO
PESO”**

(Pesquisa aprovada pelo COEP e NEP)

<p>Lembrar-se da pesquisa</p>   <p>P < 1500g IG ≥25 <32 sem PESQUISA!</p>	 <p>NÃO JOGAR A PLACENTA NO LIXO!</p>	<p>Clampar o cordão no local da secção e também no local da inserção deste na placenta</p> 
<p>Colocar a placenta na mesa de apoio</p> 	<p>Coletar cerca de 5-10ml de sangue, tirando a pinça distal</p> 	<p>Guardar a placenta no plástico, em geladeira e o sangue, em temp. ambiente</p> 
<p>A pesquisadora ligará diariamente para saber se há material</p>	 <p>MUITO OBRIGADA!</p>	<p>Amarilis Batista Teixeira Fone: 99841121 3466-1111</p>

APÊNDICE C – PROTOCOLO DO PRÉ-NATAL

No. na pesquisa.....

Identidade/ registro:.....

Maternidade: () HC () MOV () Santa Fé

Data do parto e hora	
Idade materna (data do nascimento da mãe)	
Idade gestacional:sem +.....dias DUM:	() DUM () US precoce () Exame do RN
Gravidez	() única () gemelar
Número de gestações e partos/perdas	G P A
Via do parto	() vaginal () cesárea () fórceps
Febre no momento do parto?	() sim () não
Ruptura de bolsa	() no parto () sim, <12h () sim, > 12h
Líquido amniótico fétido?	() sim () não
Uso de corticoide pré-natal	() sim () não
Uso de antibiótico no pré-natal	() sim () não
CONDIÇÕES MATERNAS	
() Hipertensão arterial crônica	() Sorologia TORCHS (+) Qual?
() DHEG	() Infecção genital
() Infecção de trato urinário	() CIUR
() Diabetes () diabetes gestacional	() Trabalho de parto prematuro
() Procedimento invasivo? Qual?	() Outros
HISTOLOGIA PLACENTÁRIA	
Corioamnionite?	() Sim () Não
Funisite?	() Sim () Não
Grau de corioamnionite	() Grau I () Grau II () Grau III
Outras informações relevantes (verso)	

APÊNDICE D - PROTOCOLO DO RECÉM-NASCIDO

No. na pesquisa.....

Nome: -----Registro: ----- Maternidade: ())

Data do parto e hora	
Idade gestacional:.....sem.....dias DUM:	() DUM () US precoce () Exame do RN
Peso ao nascer e sexogramas () Masc () Fem
Apgar	1' = e 5' =
Classificação do RN	(1) AIG (2) PIG (3) GIG
Reanimação na sala de parto	() O2 sem pressão(+) () VPP bolsa e máscara () Tubo SP
Surfactante (hora, numero de doses)	() Sim, horas () Não
USO DE OXIGÊNIO (datas de início e término de cada modalidade)	() O2 cateter de a () CPAP () VM dea.....
Término de uso de O₂ (último dia e situação) Último dia O₂:..... IGCorrigida:.....	() data alta () transferência () data óbito
Uso de amins (dopamina, dobutamina, adrenalina, para controle de choque. Colocar a data de início e suspensão)	() sim dopa de a dobuta de a () não
Sepse precoce, resultado das hemoculturas (HC) e PCR	() Sim, HC (+) () Não () Sim, clínica, HC (-), com viragem de PCR () Sim, clínica, HC (-), sem viragem de PCR

Hemograma (o primeiro realizado)	Hem..... Hb.....Htc..... Leuc. Global..... SB.....L.....M....E.....B..... Plaquetas.....PCR: Cultura, data, germe:
USTF data, descrição do laudo Use o verso, se necessário	
Exame de fundo de olho. ROP (data, descrição laudo) Use o verso, se necessário	
Sepse tardia	() Sim, hemocultura (+) () Não () Sim, clínica, hemocultura (-)
Transfusão derivados de sangue, qual, data	() sim () não
Dieta enteral e nutrição parenteral(NP):data do início e de quando atingiu dieta plena e data de início e número de dias de NP	Início dieta enteral: Dieta plena: NP:
Outras informações relevantes, use o verso	

**APÊNDICE E – REQUISIÇÃO DE EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DE
PLACENTA/TESE 2006**

**DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E MEDICINA LEGAL -
LABORATÓRIO DE PATOLOGIA FETAL E PERINATAL, FM-UFMG**

NOME : IDADE :
REG. GERAL : MATERIAL : Placenta
CLÍNICA : Part. Conv. Não-pag.

INFORMES CLÍNICOS

HISTÓRIA OBSTÉTRICA: G: P: A: Natimortos:

Perdas anteriores (detalhes):

GESTAÇÃO ATUAL: Idade gestacional: semanas DUM: / /

Doenças ou condições maternas:

- Hipertensão arterial crônica DHEG Diabetes, tipo :
 Infecção do trato genital:
 Sorologia positiva:
 Outras:

Procedimento invasivo:

PARTO - Data:

Espontâneo Cesariana Fórceps Induzido

RECÉM-NASCIDO: Sexo: Peso: g Apgar: 1' 5'

Intercorrências:

INDICAÇÕES DO EXAME: Prematuridade, muito baixo peso.

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS: Corioamnionite?

Belo Horizonte, / /

REQUISITANTE:

Dr.(a).....

Ass : CRM : TEL :

ANEXO A

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

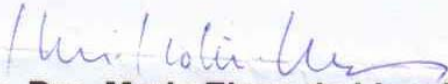
Parecer nº. ETIC 0154/06

**Interessado: Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina-UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 09 de junho de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Associação de corioamnionite e resposta inflamatória sistêmica fetal com displasia broncopulmonar em prematuros de muito baixo peso"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG