



## Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants

### Modelo preditivo para displasia broncopulmonar ao final da primeira semana de vida

Carlos A. Bhering<sup>1</sup>, Christieny C. Mochdece<sup>2</sup>, Maria E. L. Moreira<sup>3</sup>, José R. Rocco<sup>4</sup>,  
Guilherme M. Sant'Anna<sup>5</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Desenvolver um modelo preditivo capaz de identificar, ao final da primeira semana de vida, os recém-nascidos prematuros com maior probabilidade de evoluir para displasia broncopulmonar (DBP).

**Métodos:** Os dados foram coletados retrospectivamente entre janeiro de 1998 e julho de 2001, e prospectivamente de agosto de 2001 a julho de 2003. Foram incluídas todas as crianças nascidas na Instituição, com idade gestacional < 34 semanas e peso de nascimento < 1.500 g. Os principais fatores de risco foram submetidos inicialmente a uma análise univariada, seguida de regressão logística. As variáveis significativas foram utilizadas na montagem da fórmula para cálculo da probabilidade de ocorrência de DBP. O modelo foi calibrado, e a discriminação avaliada pela curva ROC. De agosto de 2003 a julho de 2005, o modelo foi aplicado em outra população para validação.

**Resultados:** Foram incluídas 247 crianças, das quais 68 evoluíram para DBP, sendo divididas da seguinte maneira: leve = 35 (51,4%), moderada = 20 (29,4%) e grave = oito (11,7 %). Quatro variáveis mantiveram significância em relação à DBP: idade gestacional ≤ 30 semanas, persistência do canal arterial, ventilação mecânica > 2 dias e perda de > 15% do peso de nascimento no sétimo dia de vida. Nos pacientes com todas as variáveis presentes, o modelo permitiu uma probabilidade de acerto de 93,7%. Valores semelhantes foram obtidos com as 61 crianças utilizadas na validação do modelo.

**Conclusões:** O modelo preditivo desenvolvido em nossa população foi capaz de identificar com elevado grau de sensibilidade, ao final da primeira semana de vida, os recém-nascidos sob maior risco de evoluir para DBP.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):163-170: Displasia broncopulmonar, modelo preditivo, doença pulmonar crônica do recém-nascido, ventilação mecânica, prematuridade.*

#### Abstract

**Objective:** To develop a predictive model capable of identifying which premature infants have the greatest probability of presenting bronchopulmonary dysplasia (BPD), based on assessment at the end of their first week of life.

**Methods:** Data were collected retrospectively from January 1998 to July 2001, and prospectively from August 2001 to July 2003. All children born at the institution with gestational age < 34 weeks and birth weight < 1,500 g were included. The principal risk factors for BPD were subjected to univariate analysis followed by logistic regression. Significant variables were used to construct a formula to calculate the probability of BPD. The model was calibrated and its discriminative power assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. Between August 2003 and July 2005 the model was then applied to a different population for validation.

**Results:** The sample comprised 247 children, of whom 68 developed BPD, classified as follows: mild = 35 (51.4%), moderate = 20 (29.4%) and severe = 8 (11.7 %). Four variables maintained significance with relation to BPD: gestational age ≤ 30 weeks, persistent ductus arteriosus, mechanical ventilation > 2 days and loss of > 15% of birth weight on the 7th day of life. Where patients exhibited all of these variables, the model had a 93.7% probability of being correct. The model was further validated when using another sample of 61 newborns; similar figures were obtained.

**Conclusions:** At the end of the first week of life, the predictive model developed from our population was capable of identifying newborn infants at increased risk of developing BPD with a high degree of sensitivity.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):163-170: Bronchopulmonary dysplasia, predictive model, chronic neonatal lung disease, mechanical ventilation, prematurity.*

1. Professor titular, Universidade Severino Sombra (USS), Vassouras, RJ. Doutor, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ.
2. Neonatologista. Bolsista, Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.
3. Doutora. Pesquisadora, Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.
4. Professor adjunto, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.
5. Doutor, Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ. Professor associado, Departamento de Pediatria, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

Artigo submetido em 12.07.06, aceito em 07.11.06.

**Como citar este artigo:** Bhering CA, Mochdece CC, Moreira ME, Rocco JR, Sant'Anna GM. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):163-170.

doi 10.2223/JPED.1599

## Introdução

A displasia broncopulmonar (DBP) ainda é a morbidade mais comum em recém-nascidos (RN) de extremo baixo peso, embora a incidência, os fatores de risco e a gravidade dessa doença tenham se modificado substancialmente após a introdução de novas terapias e técnicas de ventilação mecânica<sup>1-3</sup>. Sua patogênese é multifatorial e inclui imaturidade, infecção, baro/volutrauma e toxicidade pelo uso do oxigênio. Ingestas excessivas de líquidos e sódio também foram sugeridas como um fator de risco adicional<sup>1</sup>.

Estratégias ou intervenções que possam diminuir a incidência de DBP têm sido amplamente investigadas. Recentemente, Schmidt et al.<sup>3</sup> demonstraram, através de um estudo multicêntrico, que a administração de cafeína nos primeiros dias de vida foi capaz de reduzir a incidência de DBP em uma população de RN de muito baixo peso<sup>4</sup>. Entretanto, para uma maior eficácia dessas medidas, é necessária a identificação precoce e precisa da população de RN sob maior risco de evoluir para essa doença<sup>5</sup>. Baseados neste princípio, diversos modelos preditivos foram desenvolvidos ao longo dos últimos 25 anos, com taxas de sensibilidade variando entre 64 a 92,7%<sup>6-9</sup>. Porém, um fator limitante para o uso disseminado de quaisquer desses modelos é o fato de terem sido desenvolvidos em centros e populações específicas e não terem sido testados prospectivamente em populações diferentes.

O principal objetivo deste estudo foi o de desenvolver e aplicar um modelo preditivo para DBP em uma unidade de terapia intensiva neonatal no Brasil, utilizando uma população local de RN de muito baixo peso, avaliada ao final da primeira semana de vida.

## Métodos

O estudo foi realizado no Instituto Fernandes Figueira (IFF), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

### Período do estudo

Utilizaram-se dois períodos distintos. No primeiro, de janeiro de 1998 a julho de 2003, um modelo preditivo foi desenvolvido através da análise dos principais fatores de risco associados à DBP. Os dados foram coletados de forma retrospectiva de janeiro de 1998 a julho de 2001, através de consulta direta aos prontuários dos pacientes e ao banco de dados informatizado do Departamento de Neonatologia, e prospectivamente de agosto de 2001 a julho de 2003, através de uma planilha de estudo. No segundo período, de agosto de 2003 a julho de 2005, o modelo preditivo desenvolvido foi aplicado para validação. Tanto os dados retrospectivos como os prospectivos foram coletados por apenas dois dos pesquisadores envolvidos no estudo (C.A.B. e C.C.M.).

### População do estudo

Foram incluídas todas as crianças nascidas no IFF, com idade gestacional (IG) < 34 semanas e peso de nascimento

(PN) < 1.500 g, sem malformações genéticas complexas, infecções congênitas, história materna positiva para o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e/ou óbito antes do 28º dia de vida.

### Definição de displasia broncopulmonar

O estudo utilizou a definição de DBP baseada na gravidade da doença, proposta por Jobe & Bancalari<sup>10</sup> e validada posteriormente por Ehrenkranz et al.<sup>11</sup>. De acordo com essa definição, considera-se como DBP todo RN que tenha utilizado oxigênio suplementar  $\geq 28$  dias. Estes RN são reavaliados com 36 semanas de IG corrigida (se IG < 32 semanas) ou 56º dia de vida (se IG  $\geq 32$  semanas) ou na alta hospitalar. Nesta reavaliação, aqueles em ar ambiente são classificados como DBP leve; os que ainda estão recebendo uma fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) < 30%, como DBP moderada; e aqueles com FiO<sub>2</sub> > 30% e/ou pressão contínua das vias aéreas (CPAP) e/ou ventilação mecânica, como DBP grave.

### Variáveis e definições utilizadas

Em uma primeira fase da elaboração do modelo, foram utilizadas inúmeras variáveis consideradas como possível fator de risco para o desenvolvimento de DBP. A perda total do PN foi avaliada no sétimo dia de vida e expressa em percentual (> 10%, > 15% ou > 20%). O tempo de ventilação mecânica durante a primeira semana de vida foi categorizado em dias (> 2 dias, > 3 dias, > 4 dias ou > 5 dias). Considerou-se como 1 dia de ventilação mecânica toda criança ventilada por > 12 h. Os valores do *clinical risk index for babies* (CRIB) foram agrupados em graus: grau 1 = 0-5; grau 2 = 6-10; grau 3 = 11-15; e grau 4 >15. A persistência do canal arterial (PCA) foi definida pela presença de sinais clínicos (sopro sistólico, pulso amplo e precórdio hiperdinâmico) e necessidade de tratamento clínico e/ou cirúrgico, ou através de confirmação com ecocardiografia. Sepses foi definida por pelo menos uma hemocultura positiva (sepses comprovada) ou sinais clínicos sugestivos de sepses (sepses suspeita) e classificada em precoce (até 72 h) ou tardia (> 72 h).

### Elaboração do modelo preditivo, cálculo da amostra e análise estatística

Inicialmente, para identificação das variáveis significativas em relação ao desenvolvimento de DBP, cada possível fator de risco foi avaliado de modo isolado (n = 66). As 36 variáveis mais significativas (p < 0,25) foram então selecionadas para regressão logística, realizada pelo método *stepwise forward* e mantendo o limiar de significância em p < 0,05. Apenas aquelas que permitiram obter resposta até o final do período neonatal precoce foram testadas (n = 25).

Após a regressão logística, as quatro variáveis que mantiveram uma significância com o desfecho foram então utilizadas na montagem da fórmula para cálculo da probabilidade de ocorrência de DBP [Probabilidade (%) = (e<sup>logit</sup>) / (1+(e<sup>logit</sup>)), onde **logit** é o valor de  $\beta$  de cada variável multi-

plicado pela variável correspondente menos a constante ( $\text{logit} = \beta \times \text{variável} (0/1) + \beta \times \text{variável} (0/1) - \text{constante}$ ) e  $e$  é a base do logaritmo natural = 2,71828].

A calibração desse modelo foi feita pelo teste de Hosmer & Lemeshow<sup>12</sup> através da estatística *goodness of fit*, com intuito de descrever a exatidão dos resultados preditos e observados como um todo. Nesse teste, os pacientes são agrupados em graus de risco e categorizados pelo diagnóstico. O programa utiliza a estatística C, a qual seleciona grupos de diferentes graus de risco que contenham aproximadamente o mesmo número de casos. A partir daí, o número observado é comparado com o esperado em cada grupo, e as diferenças são somadas para o cálculo do teste do qui-quadrado e do valor de p. Nesse caso, ao contrário das interpretações habituais, quanto maior o valor de p, melhor o resultado da calibração. A seguir, a discriminação do modelo foi avaliada pela curva ROC (*receiver operating characteristic*), através do cálculo da área sob a curva, o que permite identificar o grau de sensibilidade e especificidade do modelo em discriminar os pacientes que irão ou não evoluir para o desfecho escolhido.

Um modelo de regressão logística é considerado confiável quando o número de pacientes com o desfecho é 10 a 20 vezes o número de variáveis associadas ao desfecho<sup>13</sup>. Em nosso modelo, com quatro variáveis significativas, a amostra de pacientes com DBP foi calculada entre 40 a 80. As análises de frequência univariada e de regressão logística foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Na análise univariada, aplicamos os testes do qui-quadrado ou Fisher para variáveis categóricas e *t* de Student ou Mann-Whitney para comparação de médias. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## Resultados

No período do estudo, nasceram 386 crianças que preencheram os critérios de inclusão. Foram excluídas: 124 crianças por óbito antes de 28 dias de vida (32,1% do total), 12 por malformação congênita, duas por infecção congênita e uma cuja mãe foi HIV positivo. Excluindo os malformados, a taxa de mortalidade foi de 29% ( $n = 112$ ). Ao final, foram incluídas 247 crianças com PN =  $1.083 \pm 237$  g e IG =  $29,1 \pm 2,4$  semanas em média ( $\pm$  DP).

Sessenta e oito RN (27,5%) evoluíram para DBP, com a seguinte classificação: leve,  $n = 35$  (51,4%); moderada,  $n = 20$  (29,4%); e grave,  $n = 8$  (11,7%). Cinco (7,3%) crianças não puderam ser classificadas, pois, após o diagnóstico de DBP, foram a óbito antes do momento da classificação. Vinte e oito (11,3%) chegaram na 36ª semana de IG corrigida dependentes de  $O_2$ . A Tabela 1 mostra as principais características dos períodos peri- e neonatal dos RN que evoluíram ou não para DBP e as diferenças significativas entre essas populações.

Das variáveis analisadas na regressão logística, as quatro que mantiveram significância em relação à DBP foram: IG  $\leq 30$  semanas, PCA e ventilação mecânica por  $> 2$  dias durante a primeira semana de vida e perda de  $> 15\%$  do PN avaliada no sétimo dia de vida (Tabela 2). Os valores da calibração do modelo foram: teste  $C^{\wedge} = 8,0067$ ; grau de liberdade = 5 e  $p = 0,1559$ . A discriminação do modelo avaliada pela curva ROC foi excelente (Figura 1A), com valor da área sob a curva de  $0,906 \pm 0,021$  (IC95% 0,864-0,947). Nos pacientes com todas as variáveis presentes, o modelo permitiu uma probabilidade máxima de acerto de 93,7% (Tabela 3).

Para validação, aplicamos o modelo em 61 RN que não participaram da amostra inicial e apresentaram características semelhantes (sem DBP e com DBP): IG ( $31,6 \pm 1,4$  e  $29,3 \pm 2,8$  semanas), PN ( $1.229 \pm 218$  e  $926 \pm 270$  g), sexo masculino (40 e 55%), CRIB ( $2,7 \pm 3,3$  e  $9,8 \pm 3,8$ ), PCA (17 e 55%), tempo de VMI ( $0,7 \pm 9$  e  $10,1 \pm 1,8$ ), perda % do PN ( $11,5 \pm 5$  e  $19,8 \pm 5,3\%$ ). Neste grupo, os valores da calibração foram: teste  $C^{\wedge} = 7,6957$ ; grau de liberdade = 5 e  $p = 0,1738$ . O valor da área sob a curva ROC foi de  $0,935 \pm 0,0032$  (IC95% 0,873-0,997), confirmando a sensibilidade do modelo preditivo desenvolvido (Figura 1B).

## Discussão

O modelo probabilístico desenvolvido neste estudo demonstrou um nível de sensibilidade elevado para identificar, em nossa população de RN prematuros, ao final da primeira semana de vida, aqueles com maior probabilidade de evoluir para DBP. Esta identificação precoce é essencial na elaboração de estratégias que possam atuar de forma preventiva, reduzindo a incidência desta doença. Entretanto, nosso modelo apresentou algumas diferenças que devem ser discutidas, principalmente em relação às variáveis mais significativas. Para uma melhor organização, as variáveis significativas, os modelos probabilísticos existentes e sua relevância serão discutidos separadamente.

### Variáveis significativas do modelo

#### IG $\leq 30$ semanas

A prematuridade foi um dos quatro principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de DBP em nosso modelo. Em outros modelos preditivos, que incluíram variáveis semelhantes na análise multivariada, a IG se manteve de modo independente como o fator preditivo mais significativo<sup>14</sup>. Recentemente, Henderson-Smart et al.<sup>15</sup> aplicaram um modelo de regressão logística em 11.453 crianças e encontraram uma chance significativamente maior de ocorrência de DBP a partir de 30 semanas de IG.

De fato, a característica mais marcante da DBP após a introdução do surfactante e de novas técnicas de ventilação mecânica é a alteração do desenvolvimento alveolar normal,

com uma interrupção no processo de maturação pulmonar<sup>16</sup>. Portanto, quanto mais prematuro o RN, maiores são as chances de desenvolver DBP. Estima-se que, a partir de 31 semanas de IG, para cada semana a menos, a chance de DBP aumenta em aproximadamente duas vezes<sup>15</sup>.

#### *Ventilação mecânica por mais de 48 h*

A assistência ventilatória é um mecanismo potencial de lesão pulmonar bastante conhecido no RN prematuro. Entretanto, a incidência de DBP é maior quando formas invasivas de assistência ventilatória são utilizadas, como a ventilação

**Tabela 1** - Características da população

	<b>Sem DBP (n = 179)</b>	<b>Com DBP (n = 68)</b>	<b>p (análise univariada)</b>	<b>Razão de chance (IC95%)</b>
<b>Perinatal</b>				
Pré-natal	164 (91,6)	64 (94,1)	0,51	0,4 (0,4-4,5)
Consultas pré-natal	4,1±2,3	3,6±1,7	0,17	
DHEG	71 (39,6)	13 (19,1)	0,002	0,3 (0,1-0,7)
Corticóide	145 (81)	48 (70,5)	0,07	0,5 (0,2-1,0)
Corioamnionite	44 (24,5)	18 (26,4)	0,79	1,0 (0,5-2,0)
Trabalho de parto prematuro	57 (31,8)	32 (47)	0,03	1,8 (1,0-3,2)
Bolsa rota prolongada	51 (28,4)	18 (26,4)	0,71	0,8 (0,4-1,6)
Parto normal	57 (31,8)	33 (48,5)	0,02	0,5 (0,2-0,9)
<b>Neonatal</b>				
IG (semanas)	29,6±2,1	27,2±2,0	< 0,001	
PN (g)	1.150±214	907±202	< 0,001	
Sexo masculino	84 (46,9)	35 (51,4)	0,52	0,8 (0,4-1,4)
VPP	78 (43,5)	49 (72)	<0,001	3,5 (1,9-6,5)
IOT	36 (20,1)	37 (54,4)	<0,001	4,7 (2,5-8,6)
CRIB	2,4±2,8	6,5±4,1	< 0,001	
DMH	55 (29,6)	53 (77,9)	< 0,001	7,9 (4,1-15,3)
Dose de surfactante	0,4±0,7	1,5±1,0	< 0,001	
Diuréticos	12 (6,7)	15 (22)	< 0,05	
Sepse provada	21 (11,7)	14 (20,5)	0,08	2,2 (1-4,8)
PCA (até 7 dias de vida)	13 (7,2)	35 (51,4)	<0,001	13,5 (6,4-28,3)
Tempo VMI (dias)	1,6±3,5	17,8±18	<0,001	
Tempo total de O <sub>2</sub> (dias)	6,5±8,4	55,3±25,6	<0,001	
Perda do PN (%)	12,5±4,8	20,0±6,0	< 0,001	
Tempo de internação (dias)	46±19	81±27	< 0,001	

Valores expressos em: n (%) ou média ± desvio padrão. IC95% = intervalo de confiança de 95%; IG = idade gestacional; IOT = intubação orotraqueal na sala de parto; CRIB = *clinical risk index for babies*; DBP = displasia broncopulmonar; DHEG = doença hipertensiva específica da gravidez; DMH = doença de membrana hialina; PCA = persistência de canal arterial; PN = peso de nascimento; VMI = ventilação mecânica intermitente; VPP = ventilação com pressão positiva.

mecânica intermitente. Ammari et al.<sup>17</sup> relataram uma incidência bastante reduzida de DBP em RN que foram iniciados e mantidos em CPAP nasal desde o momento do nascimento, mesmo naqueles extremamente prematuros. Esta conduta mais conservadora encontra-se em avaliação, através de um estudo multicêntrico, cuja primeira fase confirmou a viabilidade desta intervenção<sup>18</sup>.

Em nosso estudo, todas as variáveis referentes à assistência ventilatória invasiva apresentaram diferenças significativas entre os grupos, tendo sido a ventilação mecânica e o tempo de ventilação as mais importantes ( $p < 0,001$ ). Os RN que necessitaram de ventilação mecânica por 2 dias durante a primeira semana de vida tiveram um risco maior de desenvolver DBP. De fato, essa foi a variável com maior expressão de todo modelo. Sua simples exclusão (outras três variáveis presentes) diminuiu a chance percentual de desenvolvimento de DBP de 93,7 para 61,6% (Tabela 3).

#### *Persistência do canal arterial*

Existe uma associação bem descrita na literatura entre PCA e DBP<sup>19,20</sup>. Da mesma forma, nossos RN com PCA na primeira semana de vida apresentaram um risco maior de desenvolver DBP (OR = 13,5; IC95% 6,4-28,3). Apesar dessa forte associação, o uso profilático de indometacina ou ibuprofeno reduziu a incidência de PCA sem modificar a de DBP<sup>19</sup>. Entretanto, é importante ressaltar que, em nenhum desses estudos, o objetivo principal foi o de avaliar os efeitos deste tratamento sobre a incidência de DBP. Embora algumas hipóteses tenham sido elaboradas na tentativa de explicar esses resultados conflitantes<sup>20,21</sup>, acredita-se que terapias que possam ser eficazes na diminuição da incidência de DBP de-

vam ser direcionadas diretamente ao desenvolvimento anormal dos pulmões imaturos, e não a outros fatores associados à prematuridade, como a PCA<sup>22</sup>.

#### *Perda de > 15% do peso de nascimento no sétimo de vida*

Na era pós-surfactante, somente três estudos avaliaram uma possível correlação entre taxa hídrica e perda de peso com o desenvolvimento de DBP<sup>1,20,23</sup>. Nesses estudos, o percentual de perda de peso foi semelhante no quinto dia de vida<sup>23</sup>, significativamente menor entre o sexto e o nono dias de vida<sup>1</sup> ou significativamente menor no sétimo dia de vida<sup>20</sup>. A diferença mais importante desses estudos em relação ao nosso é que, nos dois primeiros, os RN que desenvolveram DBP receberam uma taxa hídrica significativamente maior durante todo o período avaliado<sup>1,23</sup>, enquanto no terceiro foi utilizada indometacina profilática, sem relato da taxa hídrica administrada<sup>20</sup>. Em nossa população, a taxa hídrica administrada foi semelhante nos dois grupos, e indometacina não foi utilizada de modo profilático. Além do mais, os RN que desenvolveram DBP atingiram uma perda percentual de peso ao final da primeira semana bem mais acentuada que nos estudos citados (~ 20%).

A taxa calórica dos RN que desenvolveram DBP foi menor no sexto ( $p = 0,01$ ) e sétimo dias ( $p = 0,03$ ) de vida. As baixas reservas dessas crianças, associadas a uma inadequada oferta nutricional, podem ter contribuído para um estado de catabolismo e de deficiência protéica, o que tem sido descrito como capaz de alterar tanto o crescimento e a cicatrização pulmonar quanto o controle da resposta inflamatória, favorecendo a lesão pulmonar<sup>24-26</sup>. Além disso, apesar de apenas 11% do total dos pacientes terem recebido terapia com diuré-

**Tabela 2** - Variáveis significativas em relação à displasia broncopulmonar utilizadas no modelo preditivo

	<b>β</b>	<b>EP</b>	<b>p</b>	<b>RC</b>	<b>IC95%</b>
Persistência do canal arterial	1,37	0,47	0,004	3,94	1,56-9,98
Ventilação mecânica intermitente > 2 dias	1,91	0,43	< 0,0001	6,76	2,92-15,64
Perda de >15 % do peso de nascimento	1,07	0,43	0,013	2,91	1,25-6,80
Idade gestacional ≤ 30	1,56	0,45	0,0005	4,76	1,97-11,51

β = beta; EP = erro padrão; IC95% = intervalo de confiança de 95%; RC = razão de chances.

Conforme tabela acima, a variável mais significativa foi ventilação mecânica intermitente > 2 dias durante a primeira semana de vida.

ticos, esta foi iniciada após o quarto dia de vida e de modo significativo no grupo de crianças que vieram a desenvolver DBP.

Em resumo, em uma população de RN com IG  $\leq$  30 semanas e recebendo uma taxa hídrica diária semelhante durante toda a primeira semana de vida, o maior uso de diuréticos a partir do quarto dia associado a uma menor taxa calórica no sexto e sétimo dias foi responsável pela maior perda percentual de peso ao final desta semana. Isso reflete basicamente uma maior gravidade dessas crianças (vide CRIB), tendo sido, por isso, associada de modo significativo ao desenvolvimento de DBP.

#### *Modelos preditivos e relevância*

Outros modelos probabilísticos para DBP foram propostos. Cohen et al.<sup>27</sup> utilizaram PN ( $< 1.250$  g) e ventilação mecânica com 48 h de vida e obtiveram um risco estimado de

61%. Nesse mesmo estudo, naqueles que permaneceram com uma  $FiO_2 > 60\%$  por  $> 2$  h dentro das primeiras 48 h de vida, o risco aumentou para 81%. Outros autores utilizaram PN e dados ventilatórios para prever risco de DBP com 12 h a 10 dias vida. A  $FiO_2$  no 10º dia e a MAP no quinto dia, associadas ao PN e à IG, apresentaram uma sensibilidade de 75%<sup>28</sup>. Palta et al.<sup>29</sup> obtiveram uma probabilidade máxima de 85% com um modelo logístico que utilizou como variáveis um escore de gravidade, avaliação radiológica e PN. Em nosso modelo, as possibilidades estimativas variaram de 3,9% (quatro variáveis ausentes) a 93,7% (todas as variáveis presentes), caracterizando uma capacidade preditiva máxima superior à de todos os trabalhos publicados até hoje.

Nosso estudo apresentou algumas limitações importantes, como a coleta retrospectiva de dados durante o primeiro período. Entretanto, é importante esclarecer que os pacien-

**Tabela 3** - Possíveis combinações das quatro variáveis significativas com o correspondente valor da probabilidade de desenvolvimento de displasia broncopulmonar

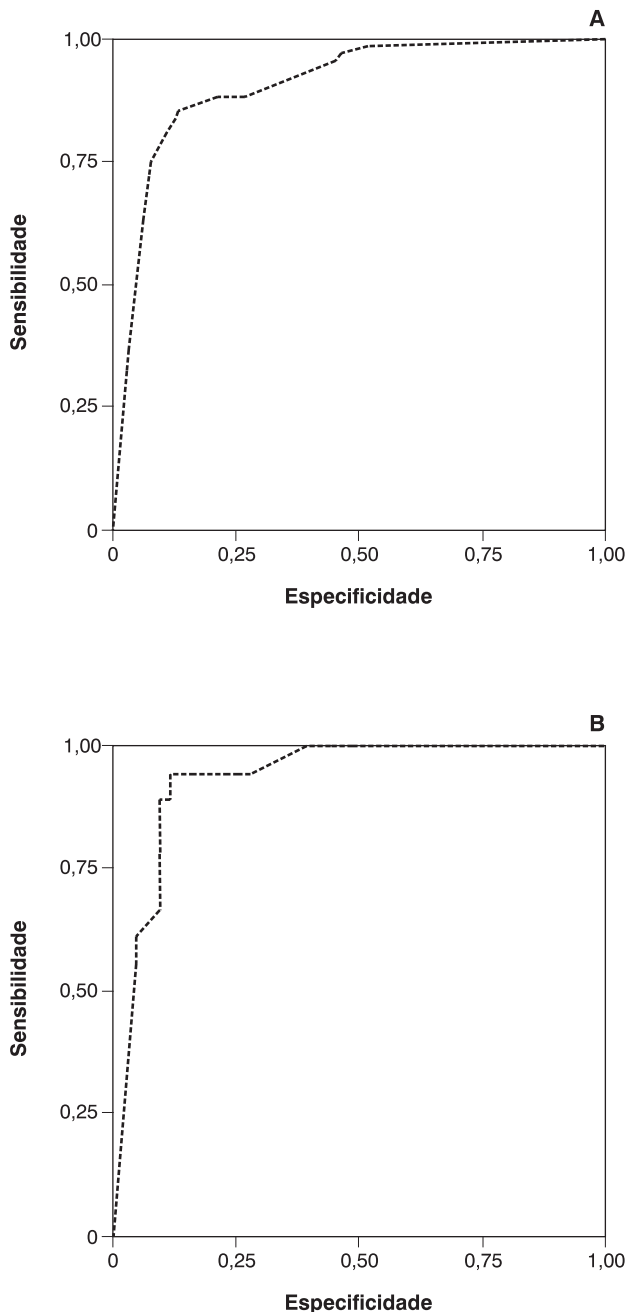
	<b>PCA</b>	<b>Perda &gt; 15% do PN</b>	<b>VMI &gt; 2 dias</b>	<b>IG <math>\leq</math> 30</b>	<b>DBP (%)</b>
1	Sim	Sim	Sim	Sim	93,7
2	Sim	Não	Sim	Sim	80,5
3	Não	Sim	Sim	Sim	76,5
4	Sim	Sim	Sim	Não	72,8
5	Sim	Sim	Não	Sim	61,6
6	Não	Não	Sim	Sim	54,4
7	Sim	Não	Sim	Não	49,5
8	Não	Sim	Sim	Não	43,7
9	Sim	Não	Não	Sim	37,0
10	Não	Sim	Não	Sim	31,7
11	Sim	Sim	Não	Não	27,6
12	Não	Não	Sim	Não	22,1
13	Não	Não	Não	Sim	14,5
14	Sim	Não	Não	Não	12,2
15	Não	Sim	Não	Não	9,9
16	Não	Não	Não	Não	3,9

DBP = displasia broncopulmonar; IG = idade gestacional; PCA = persistência do canal arterial; PN = peso de nascimento; VMI = ventilação mecânica intermitente.

Vide texto (metodologia) para definição utilizada das variáveis significativas. Notar que a simples exclusão da variável VMI  $> 2$  dias reduz as chances de desenvolvimento de DBP em aproximadamente 32% (93,7 para 61,6%).

Fórmula de probabilidade: (%) =  $(e^{\text{logit}}) / (1 + (e^{\text{logit}}))$ .





**Figura 1** - Curvas ROC da discriminação (A) e validação (B) do modelo (quanto maior a área sob a curva, maior o poder do modelo). A) Valor da área sob a curva =  $0,906 \pm 0,021$  (IC95% 0,864-0,947). B) Valor da área sob a curva =  $0,935 \pm 0,0032$  (IC95% 0,873-0,997)

tes dos quais os dados foram coletados retrospectivamente foram os mesmos pacientes utilizados em outro estudo prospectivo, realizado anteriormente em nossa instituição<sup>3</sup>. Sendo assim, o número de dados não recuperados foi extremamente pequeno, não afetando a análise dos resultados. Outra limitação foi a incapacidade do modelo em detectar o grau de DBP que o RN irá desenvolver: leve, moderada ou grave. De fato, esse não era o objetivo inicial do estudo, po-

rém sabemos que os RN com DBP leve encontram-se em ambiente ao atingir 36 semanas de IG corrigida, o que evidencia um grau de doença mais leve e, portanto, de uma relevância clínica diferente quando comparados aos RN com DBP moderada ou grave. A capacidade de prever a gravidade pode auxiliar em decisões críticas, como, por exemplo, o uso de corticosteróide no período pós-natal. Doyle et al.<sup>5</sup>, em meta-análise regressiva, demonstraram que o uso de corticosteróides pós-natal pode ser mais benéfico do que prejudicial se administrado nos RN sob maior risco de desenvolver DBP moderada ou grave.

Recentemente, Ballard et al.<sup>30</sup> demonstraram que a administração de óxido nítrico em prematuros mantidos em ventilação mecânica entre 7-21 dias de vida reduziu a incidência de DBP, efeito somente observado quando o tratamento foi iniciado entre 7-14 dias de vida. Uma limitação deste estudo foi o fato de os autores terem incluído todos os prematuros sob ventilação mecânica sem selecionar uma população sob maior risco de desenvolver DBP moderada ou grave, o que, segundo os próprios autores, poderia ter modificado o resultado final de modo significativo.

### Conclusão

Concluindo, a DBP ainda é uma morbidade comum em RN de extremo baixo PN, e inúmeros são os fatores de risco correlacionados a essa doença. O modelo preditivo elaborado neste estudo foi capaz de identificar, ao final da primeira semana de vida e com elevado grau de sensibilidade, os RN com maior probabilidade de evoluir para DBP. A aplicação prospectiva deste modelo em outra população confirmou essa sensibilidade, validando o modelo. Este tipo de identificação possibilita que sejam feitas intervenções sob populações específicas e de forma precoce. Baseado em nosso modelo, a redução do tempo sob ventilação mecânica e a otimização do manejo hídrico e nutricional podem contribuir para redução da incidência em nossa população. Além do mais, tal modelo pode ser utilizado na seleção da população-alvo em estudos sobre DBP a serem realizados em nossa instituição.

### Referências

- Oh W, Poindexter BB, Perrit R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. [Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants.](#) J Pediatr. 2005;147:786-90.
- Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. [Displasia broncopulmonar.](#) J Pediatr (Rio J). 2005;81:99-110.
- de Mello RR, Dutra MV, Lopes JM. [Morbidade respiratória no primeiro ano de vida de prematuros egressos de uma unidade pública de tratamento intensivo neonatal.](#) J Pediatr (Rio J). 2004;80:503-10.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. [Caffeine therapy for apnea of prematurity.](#) N Engl J Med. 2006;354:2112-21.

5. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. [Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of chronic lung disease.](#) *Pediatrics*. 2005;115:655-61.
6. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. [Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project.](#) *J Pediatr*. 1991;119:285-92.
7. Ehrenkranz R, Younes N, Fanaroff A, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, et al. [Predicting BPD and oxygen dependence at 36 weeks post-conceptual age.](#) *Pediatr Res*. 1995;37:330A.
8. Rozycki HJ, Narla L. [Early versus late identification of infants at high risk of developing moderate to severe bronchopulmonary dysplasia.](#) *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:345-52.
9. Romagnoli C, Zecca E, Tortorolo L, Vento G, Tortorolo G. [A scoring system to predict the evolution of respiratory distress syndrome into chronic lung disease in preterm infants.](#) *Intensive Care Med*. 1998;24:476-80.
10. Jobe AH, Bancalari E. [Bronchopulmonary dysplasia.](#) *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9.
11. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. [Validation of the National Institute of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia.](#) *Pediatrics*. 2005;116:1353-60.
12. Lemeshow S, Hosmer DW Jr. [A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models.](#) *Am J Epidemiol*. 1982;115:92-106.
13. Harrell FE. [Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis.](#) New York: Springer; 2001.
14. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. [The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability.](#) *Pediatrics*. 2000;106:659-71.
15. Henderson-Smart DJ, Hutchinson JL, Donoghue DA, Evans NJ, Simpson JM, Wright I, et al. [Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants.](#) *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F40-5.
16. Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, Delacourt C. [Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia.](#) *Pediatr Res*. 2005;57:38R-46R.
17. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. [Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants.](#) *J Pediatr*. 2005;147:341-7.
18. Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. [Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial.](#) *Pediatrics*. 2004;114:651-7.
19. Schmidt B, Wright LL, Davis P, Solimano A, Roberts RS; Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. [Ibuprofen prophylaxis in preterm neonates.](#) *Lancet*. 2002;360:492.
20. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. [Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analysis from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms \(TIPP\).](#) *J Pediatr*. 2006;148:730-4.
21. Bose CL, Laughon M. [Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful?](#) *J Pediatr*. 2006;148:713-4.
22. Jobe AH. [Indomethacin and BPD.](#) *J Pediatr*. 2006;148:2.
23. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. [Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants.](#) *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics*. 1999;104:1345-50.
24. Sosenko IR, Frank L. [Nutritional influences on lung development and protection against chronic lung disease.](#) *Semin Perinatol*. 1991;15:462-8.
25. Kalenga M, Tschanz SA, Burri PH. [Protein deficiency and the growing rat lung. I. Nutritional findings and related lung volumes.](#) *Pediatr Res*. 1995;37:783-8.
26. Mataloun MM, Rebello CM, Mascaretti RS, Dohnnikoff M, Leone CR. [Pulmonary responses to nutritional restriction and hyperoxia in premature rabbits.](#) *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:179-85.
27. Cohen A, Taeusch HW Jr. [Prediction of risk of bronchopulmonary dysplasia.](#) *Am J Perinatol*. 1983;1:21-2.
28. Sinkin RA, Cox C, Phelps DL. [Predicting risk of bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials.](#) *Pediatrics*. 1990;86:728-36.
29. Palta M, Gabbert D, Fryback D, Widjaja I, Peters ME, Farrell P, et al. [Development and validation of an index for scoring baseline respiratory disease in the very low birth weight neonate. Severity Index Development and Validation Panels and Newborn Lung Project.](#) *Pediatrics*. 1990;86:714-21.
30. Ballard RA, Truog WE, Martin RJ, Ballard PL, Cnaan A, Merrill JD, et al. [Improved outcome with inhaled nitric oxide in preterm infants mechanically ventilated at 7-21 days of age.](#) *Pediatr Res*. 2006;31:53A.

Correspondência:  
 Guilherme Mendes Sant'Anna  
 McMaster Children's Hospital.  
 Hamilton Health Sciences  
 1200 Main Street West, 4G40B  
 L8S4J9 – Hamilton, ON – Canadá  
 Tel.: +1 (905) 521.2100, ramal 76487  
 E-mail: santang@mcmaster.ca