

DANIELI DIAS GONÇALVES<sup>1</sup>  
LUIZ GUILHERME PESSOA DA SILVA<sup>2</sup>  
GLAUCIO DE MORAES PAULA<sup>3</sup>  
OLGA BONFIM<sup>4</sup>  
MARIA ELIZABETH LOPES MOREIRA<sup>5</sup>  
AUGUSTA MARIA BATISTA ASSUMPTÃO<sup>1</sup>  
VALÉRIA SEILD FIGUEIRA<sup>6</sup>

# Ruptura prematura das membranas amnióticas no pré-termo: fatores associados à displasia broncopulmonar

*Preterm premature rupture of the fetal membranes: factors associated with bronchopulmonary dysplasia*

## Artigo original

### Palavras-chave

Ruptura prematura de membranas fetais  
Fatores de risco  
Doenças do prematuro  
Displasia broncopulmonar

### Keywords

Fetal membranes, premature rupture  
Risk factors  
Infant, premature, diseases  
Bronchopulmonary dysplasia

## Resumo

**OBJETIVO:** identificar os fatores obstétricos e neonatais associados ao desfecho de displasia broncopulmonar em pacientes com amniorrexe prematura no pré-termo. **MÉTODOS:** foram analisados 213 prontuários do Instituto Fernandes Figueira, entre 1998 e 2002, cujas pacientes evoluíram com quadro de amniorrexe prematura  $\leq 34$  semanas de gestação. Foram excluídas gestações múltiplas. As variáveis de natureza clínico-obstétricas e neonatais foram cotejadas com o desfecho de displasia broncopulmonar. Os dados foram submetidos à análise bivariada, sendo os valores que exibiam significância estatística ( $p \leq 0,05$ ) submetidos à regressão logística. **RESULTADOS:** a prevalência de displasia broncopulmonar foi de 6.10%. A análise univariada dos fatores associados ao desfecho de displasia broncopulmonar exibiu os seguintes resultados: tempo de ventilação mecânica neonatal  $> 10$  dias (OR: 54,00 [1,55-278,25]  $p=0,000$ ); idade gestacional  $< 30$  semanas (OR: 6,33 [1,26-43,06]  $p=0,017$ ) peso  $\leq 1.000$  g (OR: 4,82 [1,34-17,53]  $p=0,010$ ); peso  $\leq 1.500$  g (OR: 14,09 [1,82-300,50]  $p=0,003$ ); persistência do canal arterial (OR: 12,33 [3,07-50,10],  $p=0,000$ ); doença da membrana hialina (OR: 8,46 [2,21-35,00]  $p=0,000$ ); pneumonia congênita (OR: 7,48 [2,03-27,93]  $p=0,000$ ); uso de surfactante neonatal (OR: 19,66 [4,54-97,76]  $p=0,000$ ) e infecção neonatal (OR: 7,67 [0,99-163,79]  $p=0,049$ ). No modelo multivariado final, somente as variáveis “ventilação mecânica”  $> 10$  dias ( $p=0,001$ ) e “uso de surfactante” ( $p=0,040$ ) permaneceram independentemente associadas ao desfecho. **CONCLUSÕES:** observou-se que os fatores associados à displasia broncopulmonar são de natureza neonatal, sendo que a ventilação mecânica duradoura e o uso de surfactante neonatal influenciaram no desenvolvimento dessa doença.

## Abstract

**PURPOSE:** to analyze obstetric and neonatal factors associated with bronchopulmonary dysplasia outcome in patients with preterm premature amniorrhexis. **METHODS:** we analyzed 213 medical records of patients of Fernandes Figueira Institute who suffered premature amniorrhexis ( $\leq 34$  weeks of gestation) in the period from 1998 to 2002. Multiple gestations were excluded. Clinical-obstetric and neonatal variables were considered in relation to the bronchopulmonary dysplasia outcome. Data were subjected to bivariate analysis, and the values showing statistical significance ( $p \leq 0.05$ ) were subjected to logistic regression analysis. **RESULTS:** the prevalence of bronchopulmonary dysplasia was 6.10%. Univariate analysis of the factors associated with the pulmonary dysplasia outcome were: neonatal mechanical ventilation for more than ten days (OR: 54.00 [1.55-278.25]  $p=0.000$ ); birth gestational age of less than 30 weeks (OR: 6.33 [1.26-43.06]  $p=0.017$ ); birth weight  $\leq 1,000$  g (OR: 4.82 [1.34-17.53]  $p=0.010$ ); birth weight  $\leq 1.500$  g (OR: 14.09 [1.82-300.50]  $p=0.003$ ); patent ductus arteriosus (OR: 12.33 [3.07-50.10],  $p=0.000$ ); hyaline membrane disease (OR: 8.46 [2.21-35.00]  $p=0.000$ ); congenital pneumonia (OR: 7.48 [2.03-27.93]  $p=0.000$ ); use of neonatal surfactant (OR: 19.66 [4.54-97.76]  $p=0.000$ ), and neonatal infection (OR: 7.67 [0.99-163.79]  $p=0.049$ ). In the final multivariate model, only the variables “neonatal mechanical ventilation”  $> 10$  days ( $p=0.001$ ) and “use of a surfactant” ( $p=0.040$ ) remained independently associated with bronchopulmonary dysplasia. **CONCLUSIONS:** the factors associated with bronchopulmonary dysplasia are related to neonatal features, as prolonged mechanical ventilation and the use of a surfactant influence the development of the disease.

### Correspondência:

Gláucio de Moraes Paula  
Avenida Rui Barbosa, 716 – Flamengo  
CEP 22250-020 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
Fone: (21) 9474-7595  
E-mail: glauciomp@hotmail.com

### Recebido

29/9/10

### Aceito com modificações

25/10/10

Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>1</sup> Pesquisadores do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Pesquisador e Médico Obstetra do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Doutorando da Pós-graduação em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>4</sup> Médica Neonatologista do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>5</sup> Pesquisadora e Médica neonatologista do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>6</sup> Pesquisadora, Médica Obstetra e Doutorando da Pós-graduação em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

## Introdução

A displasia broncopulmonar (DBP) foi primeiramente descrita como uma lesão que acomete recém-nascidos prematuros como resultado da ventilação mecânica e oxigenioterapia<sup>1</sup>, suspeitada quando a dependência desses fatores se estende por 28 dias<sup>2</sup> ou 36 semanas de idade pós-menstrual corrigida<sup>3</sup>. Posteriormente, foi publicada uma nova definição para DBP, classificando-a em leve, moderada e severa, de acordo com a relação da idade gestacional (dicotomizada em maior e menor que 32 semanas) e os requerimentos de ventilação.

Atualmente, a DBP é pouco frequente em recém-nascidos com peso ao nascimento maior que 1.200 g ou em gestações que excedem 30 semanas<sup>4</sup>. Técnicas ventilatórias mais gentis, terapia com glicocorticoide antenatal e tratamento com surfactante têm minimizado injúrias pulmonares graves na maior parte dos recém-nascidos<sup>5-7</sup>. Entretanto, alguns pacientes de muito baixo peso ao nascimento, que inicialmente tiveram mínima ou nenhuma doença pulmonar, mas evoluíram com necessidades crescentes de oxigênio e ventilação nas primeiras semanas de vida e progressão para DBP, possivelmente podem ter sido expostos à corioamnionite crônica<sup>8</sup>. Muitos desses recém-nascidos não apresentam cultura traqueal positiva ou pneumonia congênita. Assim como o cérebro, a lesão pulmonar que evolui para DBP pode ocorrer após exposição a níveis elevados de citocinas inflamatórias no líquido amniótico ou a uma resposta inflamatória sistêmica<sup>8,9</sup>.

Recém-nascidos de mulheres com corioamnionite histológica tinham uma redução na incidência da síndrome da angústia respiratória (SAR), mas também um aumento na incidência de DBP quando comparados àquelas sem corioamnionite. Embora se pense na SAR como fator preditor de DBP, é comum na prática clínica encontrar recém-nascidos muito prematuros com SAR leve ou ausente que progridem para DBP<sup>9</sup>.

A presente pesquisa teve como objetivo primário estimar o risco de displasia broncopulmonar na presença de ruptura prematura das membranas ovulares com tempo de ocorrência maior que 48 horas. Como objetivo secundário, objetivou-se identificar as associações entre as variáveis obstétricas e neonatais e o desfecho de displasia broncopulmonar.

## Métodos

Em estudo observacional do tipo coorte histórica, foram analisados casos de ruptura prematura das membranas amnióticas em gestações pré-termo (RPPMO), tendo como recorte a idade gestacional abaixo de 34 semanas, a partir de registros de 213 prontuários médicos de pacientes internados nos Departamentos de Obstetrícia e

de Neonatologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF) no período de 1998 a 2002. Foram excluídas do estudo as gestações gemelares.

Considerou-se amniorrexe prematura a condição obstétrica caracterizada pela perda de líquido amniótico (LA) antes do início do trabalho de parto. O diagnóstico foi pautado pelas informações contidas nos prontuários do Departamento de Obstetrícia do IFF, considerando-se como partícipe do diagnóstico a referência de perda de LA associada a pelo menos um dos seguintes elementos: visualização da saída de LA pela vagina ou através do orifício cervical externo ao exame especular, confirmação por testes propedêuticos auxiliares, como fita de pH, cristalização do muco cervical ou citologia do líquido coletado em fundo de saco vaginal<sup>10</sup>.

Foram considerados casos de displasia broncopulmonar neste estudo os recém-nascidos que ainda se encontravam dependentes de oxigenioterapia até 36 semanas de idade pós-menstrual corrigida e que apresentavam alterações radiológicas sugestivas da doença.

As variáveis maternas selecionadas como independentes para o desfecho de displasia broncopulmonar foram: corioamnionite (forma utilizados critérios clínicos<sup>11</sup> e, quando disponíveis, histológicos para caracterização do comprometimento placentário), período de latência  $\geq 48$  horas, uso de corticoide (considerados apenas os casos com administração do esquema terapêutico completo) e antibioticoprofilaxia periparto. As variáveis neonatais estudadas foram: idade gestacional menor que 30 semanas, peso  $\leq 1.000$  g, peso  $\leq 1.500$  g, síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, tempo de respirador  $> 10$  dias, Apgar menor que 7 no quinto minuto de vida, pneumotórax, hipertensão pulmonar, persistência do canal arterial (PCA), pneumonia congênita, sepse neonatal (suspeita ou confirmada por hemocultura), uso de surfactante e infecção neonatal.

Na primeira fase, procedeu-se à análise das prevalências de importantes variáveis de natureza clínico-obstétricas e neonatais associadas à amniorrexe prematura. No segundo momento, calcado em processo analítico, buscou-se estabelecer associação entre variáveis consagradas pela literatura e o desfecho de displasia broncopulmonar.

Após processo de validação interna crítica dos dados e das variáveis, os mesmos foram submetidos à análise estatística subordinada a três etapas. A primeira constituiu um estudo descritivo, sendo realizada a caracterização da população estudada na tentativa de estabelecer a prevalência das variáveis selecionadas, estratificadas em epidemiológicas, clínico-obstétricas e neonatais na população de grávidas expostas à ocorrência da RPPMO. A segunda compreendeu um estudo analítico univariado, no qual se pretendeu cotejar os fatores associados

ao evento (variáveis clínico-obstétricas, obstétricas e perinatais), arbitrando como desfecho a ocorrência de displasia broncopulmonar. Nessa fase, as principais variáveis do estudo foram dicotomizadas e as distribuições univariadas estudadas uma a uma, em tabelas 2x2, contra a variável dependente (displasia broncopulmonar) através do cálculo do Odds Ratio (OR) e de seus intervalos de confiança de 95%. Os testes estatísticos eleitos foram o  $\chi^2$  corrigido e o teste de Fisher bilateral, quando as exigências do teste  $\chi^2$  não puderam ser satisfeitas, considerando-se significantes valores de  $p \leq 0,05$ . A terceira etapa correspondeu à análise multivariada, baseada na construção de um modelo logístico a partir das variáveis associadas ao desfecho, descritas na etapa 2. Objetivou-se a avaliação do poder destas associações, vigentes mais de duas variáveis com significância estatística ( $p \leq 0,05$ ) na análise univariada. Para a elaboração dos cálculos estatísticos, foram utilizados os softwares Epi-Info 6.0 ou SPSS.

A estratégia de construção de modelo logístico, na vigência de demanda deste trabalho, seguiu o procedimento stepwise-backward manual do modelo completo, no qual foi retirada cada variável com menor significância e/ou relevância, até que fosse apurado o modelo desejado.

Ressalte-se a subordinação desta pesquisa às normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido analisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira.

## Resultados

A partir dos registros de internação maternos do Instituto Fernandes Figueira, foram constatadas 265 pacientes com diagnóstico de amniorrexe prematura do pré-termo ( $\leq 34$  semanas) entre os anos de 1998 e 2002. Desse universo, apenas 213 registros constituíram o grupo de estudo por atenderem plenamente às exigências da pesquisa. O restante foi considerado como perda por não atender aos critérios metodológicos previamente definidos.

No presente trabalho, a prevalência de DBP foi de 6,1% (13). A síndrome de angústia respiratória esteve presente em 69,2% destes. Os recém-nascidos com diagnóstico de DBP tiveram média de peso ao nascimento de 995g (mínimo de 700 g e máximo de 1.850 g), sendo que 53,8% (7) tiveram peso  $< 1.000$  g e 92,3% (12) tiveram peso  $< 1.500$  g. A idade gestacional média foi de 27,8 semanas (mínima de 25 e máxima de 31 semanas), sendo que 84,6% (11) tinham idade gestacional  $\leq 30$  semanas. A distribuição das variáveis como independentes para o desfecho estudado na população estudada é exibida na Tabela 1.

Apenas 39% dos casos analisados receberam corticoide antenatal, apesar de o período de latência  $> 48$  horas

ter sido observado em 66% dos casos. Atribui-se essa discordância ao fato de que a coleta dos dados foi feita entre os anos de 1998 e 2002, época em que os protocolos institucionais sobre o uso de antibioticoterapia antenatal estavam em franca fase de implantação pelo corpo clínico, assim como questões relacionadas ao momento de chegada da gestante ao hospital, sendo que boa parte destas já era admitida com mais de 48 horas de evolução da ocorrência da RPPMO e em trabalho de parto (muitas em período expulsivo), fruto da dificuldade de acesso aos serviços de alta complexidade que obrigam muitas dessas clientes a peregrinarem por vários serviços de saúde antes de serem, por fim, internadas.

A análise univariada dos fatores neonatais selecionados para o desenvolvimento de DBP revelou forte associação entre este diagnóstico e o tempo de ventilação mecânica acima de 10 dias (OR: 54,0 [11,5-278,2]  $p=0,000$ ). O peso ao nascimento também foi dicotomizado para este desfecho, sendo que tanto o peso  $\leq 1.000$  g (OR: 4,8 [1,3-17,5]  $p=0,010$ ) quanto o peso  $\leq 1.500$  g (OR: 14,0 [1,8-300,5]  $p=0,003$ ) apresentaram associação estatística com a DBP. A idade ao nascimento inferior a 30 semanas revelou significativa associação com a doença pulmonar estudada (OR: 6,3 [1,2-43,0]  $p=0,017$ ).

A partir da avaliação das variáveis relacionadas às infecções materna e neonatal, constatou-se associação do desfecho em questão com pneumonia congênita (OR: 7,4 [2,0-27,9]  $p=0,000$ ) e infecção neonatal (OR: 7,6 [0,9-163,7]  $p=0,049$ ). Algumas doenças relacionadas à prematuridade também fizeram parte desta análise. A síndrome da angústia respiratória e a PCA revelaram associação com DBP na análise univariada (OR: 8,4 [2,2-

**Tabela 1** - Distribuição das variáveis selecionadas como independentes para o desfecho de displasia broncopulmonar em recém-nascidos pré-termo com diagnóstico de amniorrexe prematura

Variáveis dependentes	n (absoluto)	%
Tempo de respirador $> 10$ dias	17	7,9
Corioamnionite	137	64,3
Uso de corticoide	165	77,4
Uso de antibiótico	84	39,4
Período de latência $\geq 48$ h	141	66,2
Idade gestacional $< 30$ semanas	104	48,8
Peso $\leq 1000$ g	46	21,6
Peso $\leq 1500$ g	104	48,8
Apgar $< 7$ no quinto minuto	62	29,1
Pneumotórax	8	3,7
Hipertensão pulmonar	9	4,2
Persistência do canal arterioso	19	8,9
Síndrome angústia respiratória	51	23,9
Pneumonia congênita	34	15,9
Sepse neonatal	135	63,3
Uso de surfactante	39	18,3
Infecção neonatal	134	62,9

35,0]  $p=0,000$  e OR: 12,3[3,0-50,1]  $p=0,000$ ), respectivamente. O uso de surfactante pelo recém-nascido foi significativamente associado ao desenvolvimento de DBP (OR: 19,6 [4,5-97,7]  $p=0,000$ ) (Tabela 2).

A análise multivariada dos fatores relacionados com displasia broncopulmonar que apresentaram associação estatística na análise univariada revelou apenas o uso de respirador por mais de 10 dias como fator significativamente associado a esse desfecho (OR: 15,85 [3,07-81,93]  $p=0,001$ ), bem como o uso de surfactante (OR: 5,34 [1,08-26,50]  $p=0,040$ ). As variáveis “pneumonia congênita” e “idade gestacional abaixo de 30 semanas” não apresentaram significância estatística como fator de risco para este desfecho no modelo em questão (Tabela 3).

**Tabela 2** - Distribuição das variáveis da população estudada, segundo análise univariada, tendo como desfecho a ocorrência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos pré-termo com diagnóstico de amniorrexe prematura

Variáveis	Displasia broncopulmonar		IC95%	Valor de p*
	Sim	Não		
Tempo respirador >10 dias	9/13	8/200	11,5-278,2	<0,001
Corioamnionite	12/13	125/200	0,9-153,7	0,06
Uso de corticoide	10/13	155/200	0,2-4,7	0,7
Uso de antibiótico	4/13	80/200	0,1-2,5	0,7
Per latente <sup>3</sup> 48 horas	9/13	132/200	0,3-4,7	0,9
IG < 30 semanas	11/13	93/200	1,2-43,0	0,02
Peso $\leq$ 1000g	7/13	39/200	1,3-17,5	0,01
Peso $\leq$ 1500g	12/13	92/200	1,8-300,5	<0,001
Apgar 5º minuto <7	3/13	59/200	0,1-3,0	0,8
Pneumotórax	2/13	6/200	0,7-39,4	0,1
Hipertensão pulmonar	2/13	7/200	0,6-32,3	0,1
PCA	6/13	13/200	3,0-50,1	<0,001
SAR	9/13	42/200	2,2-35,0	<0,001
Pneumonia congênita	7/13	27/200	2,0-27,9	<0,001
Sepse neonatal	11/13	122/200	0,7-23,9	0,16
Uso de surfactante	10/13	29/200	4,5-97,7	<0,001
Infecção neonatal	12/13	122/200	0,9-163,7	0,05

\*teste  $\chi^2$  clássico. OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confiança de 95%; Per lat: período de latência; IG: idade Gestacional; PCA: persistência do canal arterioso; SAR: síndrome da angústia respiratória.

**Tabela 3** - Análise multivariada dos fatores mais significativamente relacionados com displasia broncopulmonar em recém-nascidos pré-termo com diagnóstico de amniorrexe prematura – modelo final

Variáveis	OR	IC95%	Valor de p
Uso respirador >10 dias	15,8	3,0-81,9	0,001
Pneumonia congênita	1,8	0,3-8,6	0,4
IG <30 semanas	2,5	0,4-16,0	0,3
Uso de surfactante	5,3	1,1-26,5	0,04
PCA	1,6	0,2-9,8	0,5

Significância estatística:  $p \leq 0,05$ .

OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confiança; IG: idade gestacional; PCA: persistência do canal arterioso.

## Discussão

Com o aumento significativo na sobrevivência de recém-nascidos criticamente doentes, a DBP se tornou uma complicação extremamente importante em neonatos submetidos a cuidados intensivos. Um trabalho realizado com 118 recém-nascidos com idade gestacional entre 24 e 34 semanas, cujas mães cursaram com RPPMO, no serviço de neonatologia e pediatria do Hospital Nord, em Marselha, revelou uma incidência de DBP de 30% entre recém-nascidos menores de 28 semanas, sem associação estatisticamente significativa com a presença de corioamnionite, embora a presença de graves alterações ultrasonográficas cerebrais estivessem ligadas à maior incidência de DBP (28,5 *versus* 5,8%,  $p=0,01$ )<sup>11</sup>.

O óbito tardio e as sequelas neurológicas em recém-nascidos de extremo baixo peso que sobreviveram até 36 semanas pós-menstrual é fortemente predito naqueles que desenvolveram DBP<sup>12</sup>. Cunha et al.<sup>13</sup> evidenciaram uma incidência de DBP em torno de 26% entre 124 recém-nascidos com menos de 1.500 g, estando o peso  $\leq$  1.000 g e a idade gestacional  $\leq$  30 semanas significativamente relacionados ao risco de maior mortalidade. A baixa prevalência de DBP encontrada nesse trabalho (6,1%) pode ser decorrente da elevada prevalência de morbidades concorrentes na população assistida, assim como do baixo uso de surfactante (profilático ou de resgate) e da elevada taxa de corioamnionite que indiretamente podem contribuir para o aumento da mortalidade entre recém-nascidos menores de 34 semanas independentemente da RPPMO.

No presente estudo, tanto o peso ao nascimento nos estratos  $\leq$  1.000 g quanto  $\leq$  1.500 g, demonstraram importante fator de risco para a DBP na análise bivariada. A análise bivariada evidenciou a idade gestacional ao nascimento <30 semanas como outro fator de risco para o desenvolvimento dessa patologia. Essas variáveis, após muitas simulações do modelo logístico, perderam significância estatística, não fazendo parte do modelo multivariado. A literatura evidencia o baixo peso ao nascimento e a idade gestacional abaixo de 30 semanas como fatores de risco fortemente associados à DBP<sup>12,13</sup>. Nicaise et al.<sup>12</sup> apontaram maior incidência de DBP entre recém-nascidos com idade gestacional menor que 28 semanas, assim como entre aqueles com graves anormalidades no estudo ultrasonográfico cerebral (28,6 *versus* 5,8%). Cunha et al.<sup>13</sup>, em estudo prospectivo de 153 recém-nascidos com peso inferior a 1.500 g demonstraram clara relação inversamente proporcional do peso com a ocorrência de DBP. É possível que a discrepância entre o resultado deste trabalho e os achados na literatura atual decorram do tamanho amostral e das diferenças entre as definições de DBP usada nestes trabalhos.

Recém-nascidos submetidos à ventilação mecânica (VM) apresentam elevadas chances para o desenvolvimento de DBP<sup>14,15</sup>. Em neonatos prematuros, a ventilação pode provocar lesão pulmonar ou exacerbar condições pré-existentes que levaram à necessidade do referido procedimento. Pesquisas experimentais com animais prematuros demonstram sobredistensão pulmonar com consequente ruptura de estruturas alveolares elementares e liberação de mediadores pró-inflamatórios<sup>16,17</sup>. A escolha da estratégia de ventilação é de grande importância na caracterização do risco para ocorrência da DBP, no entanto, mesmo a aplicação de pressão ventilatória positiva contínua (CPAP) em pulmões de ratos induziu liberação de substâncias inflamatórias, principalmente em situações associadas a processos infecciosos<sup>18,19</sup>. Os neonatos sob risco de desenvolverem DBP geralmente têm dificuldade respiratória intensa que exige períodos prolongados de ventilação mecânica e oxigenioterapia. A prematuridade pode estar associada à presença de enfisema intersticial pulmonar, persistência do canal arterial (PCA), baixa pCO<sub>2</sub> com 48 horas de vida, pressão inspiratória máxima elevada, maior resistência das vias aéreas na primeira semana de vida e pressão arterial pulmonar elevada, contribuindo para o agravamento do dano pulmonar, aumento do tempo de permanência em ventilação mecânica e, conseqüentemente, da incidência da DBP<sup>20</sup>. A lesão pulmonar induzida pode estar associada a danos na estrutura alveolar, edema pulmonar, inflamação e fibrose. Essa lesão não é uniforme e está associada com disfunção surfactante.

Dos 13 casos de DBP, constituintes da presente pesquisa, 12% haviam sido submetidos à ventilação mecânica. Nestes, o tempo médio de uso do respirador foi de 31,5 dias e dois terços dos recém-nascidos acometidos ficaram mais de 10 dias no respirador. Em concordância com o que tem evidenciado a maior parte dos trabalhos que avaliam os fatores de risco para ocorrência da referida morbidade, a ventilação mecânica mantida por mais de dez dias representou a variável mais significativamente associada ao desfecho estudado<sup>21-23</sup>.

Existem evidências clínicas, epidemiológicas e experimentais que sugerem que a ocorrência de uma reação inflamatória intraútero (corioamnionite) ou imediatamente após o parto (sepsis precoce) esteja associada com o subsequente desenvolvimento de doença pulmonar crônica, secundária ao comprometimento do processo normal de alveolização e vascularização<sup>24</sup>. Entretanto, estimuladores de inflamação ou citocinas pró-inflamatórias específicas podem ter também um efeito benéfico na maturação pulmonar<sup>4</sup>. Tem se observado que, em recém-nascidos pré-termo, a ocorrência de corioamnionite histologicamente comprovada está relacionada à redução da ocorrência de SAR, mas sem

alterar a incidência da DBP<sup>25</sup>. Entre 726 neonatos com idade gestacional ao nascimento menor que 30 semanas, tanto respostas inflamatórias maternas quanto fetais tiveram um papel protetor na ocorrência de síndrome de angústia respiratória, principalmente nos casos associados à vasculite do cordão umbilical histologicamente comprovada<sup>26</sup>. Resultado similar<sup>27</sup> foi descrito em avaliação da relação entre a corioamnionite histológica pré-termo e a repercussão sobre o resultado neonatal, no qual houve redução da incidência de síndrome de angústia respiratória, embora não tenha sido demonstrada diferença na incidência de DBP entre o grupo de expostos e o controle. No presente trabalho, embora apenas um recém-nascido com DBP não tenha apresentado corioamnionite ao exame histopatológico da placenta, não houve associação com o referido desfecho.

A administração exógena de surfactante reduz a severidade da síndrome de angústia respiratória e, conseqüentemente, a necessidade de ventilação agressiva e oxigenioterapia prolongada<sup>28</sup>. Entretanto, a incidência de DBP não tem decrescido e, de fato, tem aumentado após a introdução da terapia com surfactante. Tal achado explica-se provavelmente pelo aumento da sobrevivência desses recém-nascidos mais prematuros sob maior risco de desenvolver a DBP. Os resultados obtidos na análise multivariada dessa pesquisa apontam que a administração de surfactante no recém-nascido revelou um fator associado com a ocorrência da DBP. A natureza multifatorial dessa morbidade talvez possa explicar esse resultado, uma vez que metade dos recém-nascidos recebeu surfactante apresentaram PCA, um quinto apresentou pneumotórax, foram submetidos à ventilação mecânica e exposição ao oxigênio. Logo, todos os recém-nascidos que receberam surfactante apresentaram mais de dois fatores de risco para DBP, o que pode justificar esta associação. A inconsistência nos resultados obtidos com o uso de surfactante pode refletir uma mudança na patogênese da DBP e a multiplicidade de fatores envolvidos, dentre os quais se destaca a própria deficiência de surfactante.

O uso de corticoide antenatal induz a maturação pulmonar, reduzindo a morte neonatal precoce e morbidades como hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante, DBP e SAR<sup>29,30</sup>. Foram verificados benefícios em curto prazo com o uso de corticoide, observando-se melhora na função pulmonar e facilitação da extubação endotraqueal<sup>7</sup>. Tem sido sugerido que neonatos prematuros podem ter imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e que a resposta diminuída do cortisol ao estresse aumenta o risco de DBP secundária à lesão inflamatória pulmonar<sup>31</sup>. Em fetos expostos à corioamnionite, o uso de corticoide parece diminuir a incidência de síndrome da resposta inflamatória sistêmica, no entanto, apesar de uma aparente redução da ocorrência da síndrome do

desconforto respiratório, não se comprovou a redução significativa nos casos de DBP<sup>32</sup>. Na atual pesquisa, não foi possível estabelecer relação entre o uso do corticoide e o desfecho estudado.

Este trabalho apresenta algumas limitações, uma delas intrinsecamente relacionada à dificuldade do estabelecimento de uma definição conceitual que consiga abranger a dimensão dos eventos fisiopatológicos relacionados à displasia broncopulmonar. Ao se pressupor a utilização de oxigênio até 36 semanas de idade gestacional pós-natal corrigida para o estabelecimento do diagnóstico neonatal de displasia broncopulmonar<sup>3</sup>, pode-se deixar de incluir recém-nascidos de idade gestacional extrema que utilizaram oxigênio por mais de 28 dias e que, na 36ª semana, não mais estavam em oxigenioterapia. Além disso,

o delineamento retrospectivo e o pequeno tamanho amostral em uma condição com baixa prevalência e de natureza multifatorial também representam pontos de fragilidade do presente estudo a serem considerados. Novas investigações, com casuísticas mais substanciais, permitirão minudenciar aspectos ainda obscuros da doença, permitindo sobrevivência com qualidade dos nascituros prematuros por ela acometidos.

Em síntese, a ruptura prematura pré-termo das membranas ovulares representa um importante problema de saúde pública, uma vez que na maioria dos casos determina o nascimento prematuro e outras graves consequências tanto maternas quanto neonatais, como a displasia broncopulmonar. Neste estudo, a referida entidade mórbida encontrou nos elementos de natureza neonatal sua principal gênese, com destaque para o tempo de permanência em prótese ventilatória.

## Referências

- Northway WH Jr, Rosan RC, Poter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl Med*. 1967;276(7):357-68.
- Bancalari E. Neonatal chronic lung disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 7th ed. St Louis: Mosby; 2002. v. 2, p. 1057-80.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527-32.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
- Bancalari E, Gonzales A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic disease. In: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic lung disease in early infancy*. New York: Marcel Dekker; 2000. p.41-64.
- Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG*. 2005;112 Suppl 1:4-9.
- Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):83-91.
- Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996;97(2):210-5.
- Gomez R, Romero R, Chezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):194-202.
- Santos LC, Amorim MMR. Amniorrexe prematura: diagnóstico e conduta. *Femina*. 2002;30(1):21-30.
- Gibbs R, Castillo MS, Rodgers PJ. Management of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;136(6):709-13.
- Nicaise C, Gire C, Fagianelli P, Debrieri R, Thomachot L, D'Ercole C, et al. Neonatal consequences of preterm premature rupture of membranes (PPROM) at 24-34 WG: 118 singleton pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002;31(8):747-54.
- Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(6):550-6.
- Kotecha S. Pathophysiology of chronic lung disease or prematurity. *Biol Neonate*. 2000;78(3):236-7.
- Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(6):358-66.
- Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol*. 2002;7(5):353-60.
- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Care Med*. 1998;157(1):294-323.
- Tsuchida S, Engelberts D, Roth M, McKlerie C, Post M, Kavanagh BP. Continuous positive airway pressure causes lung injury in a model of sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(4):L554-64.
- Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):354-62.
- Schulzke SM, Pillow JJ. The management of evolving bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(3):143-8.
- Gonzaga AD, Figueira BBD, Souza JMA, Carvalho WD. Tempo de ventilação mecânica e desenvolvimento de displasia broncopulmonar. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(1):64-7.
- Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol*. 2008;28(6):420-6.
- Eichenwald EC, Stark AR. Management of bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Child Health*. 2009;19(12):559-64.
- Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2009;95(4):353-61.

25. Been JV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(3):F218-25.
26. Lahra M, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(1):F13-6.
27. Richardson BS, Wakim E, da Silva O, Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1357-65.
28. Turell DC. Advances with surfactant. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26(4):921-8.
29. Baptista AM, Correia-Pinto J, Areias JC, Guimarães H. Patent ductus arteriosus in neonatal intensive care. *Rev Port Cardiol.* 1999;18(12):1095-100.
30. Crowley P. Antenatal corticosteroids –current thinking. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:77-8.
31. Mechurova A. Problems in inducing pulmonary maturation in relation to premature delivery. *Ceska Gynekol.* 2000;65 Suppl 1:50-4.
32. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Cliver SP, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama preterm birth study: corticosteroids and neonatal outcomes in 23- to 32-week newborns with various markers of intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):1020-4.