

DISPLASIA BRONCOPULMONAR: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Bronchopulmonary dysplasia: narrative literature review

Carolina Alves Rosa Moreira¹, Priscilla Guerra¹

^{1,2}Serviço de Pediatria. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF). Bragança Paulista - SP.

Resumo

Introdução: A taxa de mortalidade entre os recém-nascidos de muito baixo peso tem diminuído devido aos avanços nos cuidados perinatais. No entanto, a displasia broncopulmonar (DBP) continua sendo uma das principais complicações da prematuridade, resultando em elevada morbidade e mortalidade. **Objetivo:** Revisar a literatura buscando sintetizar os aspectos clínicos relacionados à DBP. Buscou-se identificar as definições, os principais fatores de risco, complicações e principalmente as novas estratégias de prevenção e tratamento. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura utilizou artigos publicados entre 2000 e 2023, selecionados em banco de dados eletrônico e pesquisa manual. **Conclusões:** O desenvolvimento da doença é resultado de interações entre fatores pré e pós-natais. A identificação precoce de crianças com maior risco de desenvolver a doença pode permitir uma abordagem melhor para a redução da sua incidência no futuro. O uso do corticoide sistêmico de forma precoce tem mostrado resultados positivos não só em interromper o ciclo de desenvolvimento DBP, mas também por contribuir para desmame precoce da oxigenioterapia. Já as demais terapias, como terapia molecular e células tronco, ainda precisam de novas pesquisas para identificar seu real impacto. Em suma, deve-se focar nas ações preventivas da DBP, incluindo o uso precoce dos corticoides, dando seguimento e proporcionando crescimento e desenvolvimento adequados à criança, além de combater infecções, diminuir hospitalizações e minimizar sequelas.

Palavras-chave: Displasia Broncopulmonar, Nascimento Prematuro, Respiração Artificial, Oxigenioterapia, Fatores de Risco.

Abstract

Background: The mortality rate among very low birth weight newborns has decreased due to advances in perinatal care. However, bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the main complications of prematurity, resulting in high morbidity and mortality. **Aim:** To review the literature to summarize the clinical aspects related to BPD. We sought to identify the definitions, main risk factors, complications and especially new prevention and treatment strategies. **Method:** This is a narrative review of the literature using papers published between 2000 and 2023, selected from an electronic database and manual search. **Conclusions:** The disease development is the result of interactions between pre- and post-natal factors. Early identification of children at higher risk of developing the disease may allow for a better approach to reducing its incidence in the future. The early use of systemic corticosteroids has shown positive results not only in interrupting the BPD development cycle, but also in contributing to early weaning from oxygen therapy. Other therapies, such as molecular therapy and stem cells, still need further research to identify their real impact. In short, we must focus on preventive actions for BPD, including the early use of corticosteroids, monitoring and providing adequate growth and development for the child, in addition to combating infections, reducing hospitalizations and minimizing sequelae.

Keywords: Bronchopulmonary Dysplasia, Premature Newborns, Mechanical Ventilation, Oxygen Therapy, Risk Factors.

Introdução

A taxa de mortalidade entre os recém-nascidos de muito baixo peso tem diminuído devido aos avanços nos cuidados perinatais. No entanto, a displasia broncopulmonar (DBP) continua sendo uma das principais complicações da prematuridade, resultando em elevada morbidade e mortalidade. A prematuridade está associada à morbidade respiratória significativa e a danos pré e pós-natais que interrompem o crescimento pulmonar distal, observando-se sequelas e disfunções respiratórias na evolução desses pacientes. Estima-se que a DBP afeta até 54% das crianças com menos de 1000g. Sua



etiologia é multifatorial, incluindo a exposição à ventilação mecânica, toxicidade do oxigênio, inflamação e infecção. Esses fatores acarretam prejuízo do desenvolvimento alveolar, no crescimento vascular anormal e danos nas vias aéreas distais, em um pulmão prematuro altamente vulnerável.

As consequências em longo prazo incluem doenças respiratórias, com maior suscetibilidade a infecções respiratórias, hipertensão pulmonar, asma, comprometimento do desenvolvimento neurológico e aumento da mortalidade. São estudadas abordagens não farmacológicas e farmacológicas para a prevenção e tratamento das lesões pulmonares e da DBP nos prematuros. Esteroides pré-natais e agora pós natais com a classificação atual para seu uso profilático, surfactante, estratégias de ventilação protetora, terapia com cafeína, suplementação de vitamina A, otimização da nutrição, são fatores que auxiliam significativamente nos resultados da DBP e também alteram o curso da doença. Isso tem levado à realização de novos estudos, sobre as terapias já existentes e uma maior compreensão da sua fisiopatologia. Apesar dos desenvolvimentos recentes na farmacoterapia da DBP, muitos tratamentos permanecem controversos devido a efeitos colaterais inaceitáveis, e alguns precisam ser aperfeiçoados antes da ampla utilização (2,4).

Objetivo

Revisar a literatura buscando sintetizar os aspectos clínicos relacionados à DBP. Buscou-se identificar as definições, os principais fatores de risco, complicações e principalmente as novas estratégias de prevenção e tratamento.

Método

Este trabalho é caracterizado como revisão narrativa da literatura em que foram utilizadas publicações sobre DBP datadas de 2000 até 2023. A pesquisa foi realizada em bases eletrônicas, como *US National Library of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, Índice de Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (LILACS), protocolos clínicos nacionais e capítulos de livros. Após a leitura das referências, foram evidenciadas as novas terapias para prevenção da DBP.

Revisão da Literatura

Definição de Displasia Broncopulmonar

A Displasia Broncopulmonar (DBP) pode ser definida como uma doença pulmonar crônica, própria do recém-nascido pré-termo, com dependência de oxigênio por 28 dias ou mais e/ou 36 semanas de idade gestacional corrigida; tem etiologia multifatorial, com alterações radiológicas, diferentes graus de fibrose, inflamação e simplificação pulmonar, decorrentes de cicatrização anormal e remodelamento no processo de reparação de lesões (3). Quando descrita pela primeira vez em 1967, por Northway et al., a DBP foi considerada uma nova doença respiratória crônica, que acometia prematuros com síndrome do desconforto respiratório (SDR) grave e com maior idade gestacional, submetidos à ventilação mecânica prolongada, com suplementação de oxigênio em altas concentrações e com pressões inspiratórias elevadas (5,10).

A evolução dessa “clássica” DBP era caracterizada por áreas de hiperdistensão pulmonar, alternadas com áreas de atelectasia, fibrose peribrônquica, metaplasia epitelial escamosa e hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas (5). Esse quadro clássico tem sido substituído por uma forma mais branda da doença, chamada de a “nova” DBP. Esta seria decorrente da imaturidade pulmonar e do avanço nos cuidados neonatais, sendo encontrada frequentemente nos recém-nascidos muito prematuros, possuidores de um pulmão ainda em estágios precoces do seu desenvolvimento, que foram submetidos a longos períodos de ventilação mecânica, com baixas pressões, e fração inspirada de oxigênio (FiO₂) reduzida. O desenvolvimento normal do pulmão desses recém-nascidos pode ser interrompido, mesmo após poucas agressões, resultando em aceleração ou interrupção da maturação alveolar. Isso caracteriza a “nova” DBP por simplificação alveolar, com alvéolos maiores e pouco numerosos, com alteração da angiogênese e configuração capilar anormal e dismórfica (5).

Devido ao progresso nos cuidados do recém-nascido, além de mudanças no perfil epidemiológico e na apresentação clínica e histopatológica da DBP, várias definições para a doença foram descritas desde o primeiro relato (5). Em 1979, Bancalari et al. definiram a DBP como insuficiência respiratória no recém-nascido que permanecia pelo menos 03 dias em ventilação mecânica e que evoluía dependente de oxigênio por 28 dias de vida ou mais, apresentando sinais de

aumento de trabalho respiratório e alterações radiológicas pulmonares. Esse critério foi o mais utilizado na década de 80 e início dos anos 90 (5).

Com o aumento da sobrevivência dos recém-nascidos cada vez mais prematuros, observou-se que estes, habitualmente, eram dependentes de oxigênio e/ou ventilação mecânica aos 28 dias de vida sem, no entanto, apresentarem comprometimento pulmonar importante. Com esta consideração, Shennan et al. sugeriram, em 1988, uma nova definição com o objetivo de identificar os neonatos com maior chance de desenvolverem problemas pulmonares crônicos. Definiram a DBP como persistência de sinais e sintomas respiratórios acompanhados de alterações radiológicas pulmonares, com necessidade de oxigênio suplementar além de 36 semanas de idade pós-natal, o que poderia ter uma maior correlação com o prognóstico a longo prazo. (5).

Mesmo após as diferentes definições, nenhuma delas determinava com precisão a gravidade da lesão pulmonar. Com isso, foi realizada uma conferência de consenso nos EUA organizada pelo Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD) e Instituto Nacional do Sangue, Pulmão e Coração (NHLBI), com o objetivo de uniformizar a terminologia, definir critérios de gravidade e instituir estratégias de prevenção e tratamento para a DBP. Ficou estabelecido que a DBP deve ser considerada em qualquer neonato que permaneça dependente de oxigênio em concentrações acima de 21%, por um período maior ou igual a 28 dias. De acordo com a idade gestacional de nascimento, o neonato deve ser submetido à reavaliação diagnóstica e à determinação da gravidade (Tabela 1).

Um conceito é a de “definição fisiológica” de DBP, estabelecida por Walsh et al. em 2003. Na prática, nas crianças com necessidade de FiO_2 inferior a 0,3 às 36 semanas, é realizado o teste da redução de oxigênio, colocando o recém-nascido em ar ambiente, com registro da saturação de oxigênio ($satO_2$) acordado, durante as mamadas e durante o sono. É excluído o diagnóstico de DBP naqueles que mantenham saturações superiores a 90% (1). O novo esquema proposto considerou RN menores que 32 semanas e os novos modos de ventilação não invasiva, com diferentes regimes pressóricos, dividindo em graus I, II e III para diminuir a subjetividade na interpretação individual, acrescentando uma população até então não incluída: as crianças que morrem de insuficiência respiratória entre duas semanas de vida e 36 semanas de IG corrigida (grau IIIA).

Em 2019, Jensen et al.⁵ estudaram 18 definições pré especificadas de DBP, sendo esta a utilizada nos dias de hoje, relacionando com a evolução para morbidade respiratória grave até os 18 a 26 meses de idade pós-natal, classificando os RN com DBP em grau 1 (cânula nasal <2L/min), grau 2 (cânula nasal 0,2L/min) ou pressão positiva não invasiva das vias aéreas e grau 3 (ventilação mecânica invasiva), independentemente da suplementação de oxigênio (Tabela 2).

Tabela 1: Critérios diagnósticos e de avaliação de gravidade da displasia broncopulmonar (2).

Critérios	Idade gestacional	
	RN < 32 semanas	RN ≥ 32 semanas
Momento da avaliação	Idade gestacional de 36 semanas ou no momento da alta	> 28 dias, mas < 56 dias de idade pós-natal ou no momento da alta
DBP leve	Ar ambiente	Ar ambiente
DBP moderada	Necessidade de $FiO_2 < 0,3$	Necessidade de $FiO_2 < 0,3$
DBP grave	Necessidade de $FiO_2 > 0,3$ ou uso de CPAP ou VMI	Necessidade de $FiO_2 > 0,3$ ou de CPAP ou VMI

RN: recém-nascido; DBP: displasia broncopulmonar; CPAP: *continuous positive airway pressure*; e VMI:ventilação mecânica invasiva.

Fonte: Costa (2013).

Tabela 2: Nova definição de DBP (2019)

RNPT < 32 sem, com doença pulmonar parenquimatosa persistente, com confirmação radiológica, que nas 36 semanas necessitou suplementação de oxigênio por ≥ 3 dias consecutivos para manter SatO₂ entre 90-95%.

Graus	IPPV*	CPAP, NIPPV ou CNAF $\geq 3L/min$	CNAF $<3L/min$	Capacete O ₂	CNAF $\leq 1L/min$
I	-	21%	22-29%	22-29%	22-70%
II	21%	22-29%	$\geq 30\%$	$\geq 30\%$	$\geq 70\%$
III	$> 21\%$	$\geq 30\%$	-	-	-
III(A)	Morte precoce (entre 14 dias pós-natal e 36 sem) devido à doença parenquimatosa pulmonar ou falência respiratória sem outra causa (enterocolite, hemorragia intracraniana, sepse, paliativo)				

*excluídos casos de RN ventilados por doença primária de vias aéreas e de origem central. IPPV: ventilação com pressão positiva intermitente, NIPPV: ventilação pressão positiva intermitente nasal, CNAF: cânula nasal de alto fluxo.

Adaptado de Higgins et al. (2018)

Tabela 3: Diferenças entre a DBP clássica e a nova DBP (15).

Características	DBP Clásica	Nueva DBP
Origen	Descrito por Northway en 1967	Descrito por Jobe en 1999
Peso Nac. (g)	500 - 1 800	< 1 250
SDR inicial	Severo	Leve o moderado
Oxígeno suplementario	Elevado	Bajo
Requerimiento ventilación mecánica	Habitualmente por insuficiencia respiratoria severa	Habitualmente por apnea o falta de esfuerzo respiratorio (inmadurez pulmonar)
Tipo ventilación mecánica	Agresiva: volúmenes corrientes elevados (volutrauma)	Conservadora o gentil, pero prolongada (volúmenes corrientes pequeños)
Cambios histológicos	Lesiones severas de vías aéreas, hiperplasia, metaplasia y fibrosis pulmonar	Vías aéreas con menos hiperplasia y nula o leve fibrosis pulmonar
Alvéolos	En cantidad y tamaño relativamente normal	Alvéolos en cantidad disminuida y de mayor tamaño (detención desarrollo pulmonar)
Capilares pulmonares	En número normal, pero con lesiones vasculares diversas	Disminuidos, con dismorfia
Hipertensión pulmonar	Frecuente	Infrecuente
Factores de riesgo	Principalmente SDR severo, volutrauma y elevadas concentraciones de O ₂	Infección, ductus persistente, déficit enzimáticos, déficit nutricionales
Mortalidad	Incierta	Baja
Pronóstico	Regular	En general bueno

Fonte: Jobe (2011).

Epidemiologia

A DBP é a causa mais comum de morbidade pulmonar em crianças prematuras. Como houve aumento nas taxas de sobrevivência dos recém-nascidos pré-termo com peso menor do que 750 g (57-67%) ao nascer e idade gestacional menor do que 25 semanas (35-85%), a incidência de DBP permanece elevada, porém, desviada para populações prematuras extremas (13). O risco de desenvolver a doença aumenta inversamente com o peso de nascimento, sendo de 5% em prematuros com peso acima de 1.500 g, e de 85% naqueles com peso entre 500 e 699 g. Laughon et al. (2010) demonstraram que dois terços dos recém-nascidos que desenvolvem DBP sofreram desconforto respiratório leve ao nascimento. Em um estudo sobre a incidência e os fatores de risco para DBP em três maternidades no Rio de Janeiro/RJ, encontrou-se uma prevalência de 18% (2).

No Brasil, segundo dados obtidos em 2001 pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, a incidência da DBP varia entre 3,3% a 30% para os recém-nascidos com peso, ao nascimento, inferior a



1.500 g, com média de 18,4%. Em relação àqueles com peso entre 500 e 750 g, a incidência aumenta e é estimada em torno de 70% a 85% (10). A variabilidade dos dados encontrados se explica pela heterogeneidade das populações estudadas, pelas diferenças na suscetibilidade do paciente e no tipo de atendimento fornecido ao recém-nascido em diversas instituições e, ainda, por inconsistências do critério diagnóstico utilizado (6).

Fisiopatologia

A etiologia da DBP é multifatorial, com influência de fatores pré-natais (uso de corticoide antenatal, inflamação/infecção) e pós-natais (desnutrição, infecção, persistência do canal arterial, ventilação mecânica e oxigênio). Esses fatores em conjunto, atuando em um pulmão imaturo, podem levar à lesão do epitélio pulmonar, acarretando edema e afluxo de mediadores inflamatórios, com proliferação de pneumócitos tipo II, macrófagos, fibroblastos e deposição de colágeno, dando início ao processo de reparação e remodelamento das vias aéreas, alterações no desenvolvimento pulmonar normal com hipoalveolarização e redução da vascularização (13).

Sabe-se que a incidência da DBP é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento. Sua ocorrência é pouco comum em neonatos com idade gestacional superior a 34 semanas, apesar de existirem casos descritos em recém-nascidos a termo. Com os avanços na assistência perinatal, a incidência da forma grave ou clássica da DBP diminuiu consideravelmente. Além disso, os relatos na literatura são extremamente variáveis de centro para centro, devido às diferenças da população estudada, à falta de padronização das estratégias ventilatórias empregadas no tratamento da doença pulmonar aguda, à grande variabilidade no manuseio da oferta hídrica e na prática de cuidados de RN criticamente doentes e aos diferentes critérios diagnósticos utilizados para definir a doença.

Uma série de eventos perinatais tem sido associada à ocorrência da DBP, com especial atenção ao processo de desenvolvimento do sistema respiratório. O desenvolvimento pulmonar completa-se nos primeiros anos de vida, de tal modo que mesmo indivíduos nascidos a termo estão vivenciando intensamente o período de alveolarização do tecido pulmonar. Os nascimentos antes do termo podem ocorrer durante a fase canalicular do desenvolvimento pulmonar, que compreende o período da 17ª a 24ª semana de gestação, ou durante as fases de saculação terminal e alveolar (a partir da 25ª semana). Na fase canalicular, ocorre a maturação das vias condutoras pulmonares e inicia-se o desenvolvimento das unidades respiratórias terminais, que irão amadurecer nas fases sacular e alveolar, preparando o pulmão para a troca gasosa. A lesão durante a formação do parênquima pulmonar pode resultar em uma alteração na progressão do processo de alveolarização, resultando num quadro de simplificação alveolar. Dessa forma, a DBP representa a ruptura do processo normal de desenvolvimento e reparação dos pulmões em resposta à lesão aguda pulmonar.

Apresentação clínica, funcional e radiológica

O quadro clínico é variável e pode apresentar-se com necessidade prolongada de oxigênio (O₂) suplementar até a situação de dificuldade respiratória (taquipneia, retração intercostal), com hipóxia e retenção de (CO₂), acompanhado, muitas vezes, de crises de sibilância. Apresenta-se também, algumas vezes, com hipertensão pulmonar e hipertrofia de ventrículo direito, podendo evoluir para *cor pulmonale* e, não raro, para hipertensão arterial sistêmica. O quadro radiológico pode ser apenas de discreto edema difuso, hiperinsuflação, ou passar de atelectasia e pequenas áreas de enfisema, para áreas densas, fibróticas e enfisema multifocal, até o clássico aspecto de “favo de mel”, grande enfisema e hiperinsuflação (11).

As alterações radiológicas foram descritas inicialmente por Northway et al (1967), que classificaram a DBP em 4 estágios (12) porém tem se modificado nos últimos anos. Nas formas leves da DBP, o início insidioso é mais comum, evoluindo com edema intersticial, comprometimento difuso, insuflação normal ou leve hiperinsuflação. Nas formas mais graves, há alterações radiológicas mais significativas, com hiperinsuflação acentuada, áreas de fibrose, atelectasias e fissuras pleurais. Surgem regiões de enfisema alternadas com áreas de atelectasia. Apesar de envolver globalmente o pulmão, apresenta aparência não uniforme (12).

A nova DBP acomete recém-nascidos de extremo baixo peso, com leve desconforto respiratório que, inicialmente, responderam à reposição de surfactante ou que necessitaram de suporte ventilatório por apneias e que apresentam piora progressiva da função pulmonar com



necessidade de oxigenoterapia. A piora clínica é acompanhada de infecção ou persistência do canal arterial com conseqüente retardo do amadurecimento pulmonar e, a dependência de oxigênio e o aumento do trabalho respiratório são menores quando comparados aos da forma clássica (2). A tomografia de tórax tem grande importância na avaliação do quadro, pois, são observados espessamento do interstício peribrônquico e interlobular, faixas parenquimatosas subpleurais e áreas hiperexpandidas semelhantes a cistos correspondentes ao pulmão hiperaerado e atelectasias que conferem ao pulmão uma aparência de “pedras de calçamento” (2).

Tratamento e prevenção

O manuseio da DBP é um desafio e consiste em minimizar a agressão pulmonar, diminuir a inflamação e facilitar o crescimento pulmonar. Hoje tem como objetivo prevenir cada vez mais o desenvolvimento da DBP e com o tratamento melhorar os sintomas respiratórios, garantir crescimento e desenvolvimento, prevenir e tratar precocemente as intercorrências infecciosas, controlar a função pulmonar, utilizar as medicações com mínimas doses e evitar efeitos colaterais, evitar hospitalizações e, ainda, monitorar o uso domiciliar de oxigênio (2).

Corticosteroides

Dado que a inflamação é um dos principais contribuintes para a patogênese da DBP, o uso de corticosteroide faz sentido fisiológico devido, principalmente, às suas propriedades anti-inflamatórias. Corticosteroides sistêmicos e inalatórios têm sido extensivamente estudados em recém-nascidos pré-termo para prevenção e tratamento da DBP. Os resultados do follow-up de crianças que receberam corticoide endovenoso no período neonatal demonstraram efeitos adversos em curto e longo prazo, sendo as alterações neuropsicomotoras as mais preocupantes. O possível benefício do corticoide na prevenção da DBP, quando administrado na segunda semana a RN de risco, necessita de mais estudos e não está indicado rotineiramente (6). Uma metanálise da Cochrane de 28 ensaios clínicos, sobre o uso precoce de esteroides sistêmicos, revelou que eles facilitam a extubação e reduzem a incidência de DBP. Para reduzir esses danos pulmonares decorrentes da prematuridade e da necessidade de oxigenioterapia, como forma de prevenir a DBP, alguns estudos mostram o uso de corticoide antenatal tem ajudado na maturação pulmonar assim como o uso pós natal também pode ajudar na prevenção do desenvolvimento da DBP.

Atualmente o uso do corticoide tem vindo como nova terapia para a prevenção da DBP. Seu uso pode ser precoce (administrado na primeira semana de vida), tardio (na segunda semana de vida), muito tardio (após terceira semana já como tentativa de extubar RN displásico dependente de VM). Foi comparada a administração de dexametasona e hidrocortisona para prevenção da doença e os estudos mostraram maior eficácia no uso precoce e tardio da hidrocortisona por 10 dias em doses 1-2mg/kg/dia até o 8 dia e por mais 2 dias 0,5-1mg/kg/dia para completar o ciclo de 10 dias de tratamento para prevenir a doença broncodisplasia, com efeitos positivos no desmame ventilatório precoce e conseqüentemente redução dos danos pulmonares característicos da DBP. Todavia, efeitos adversos como hiperglicemia, perfuração gastrointestinal, hipertensão, infecção, cardiomiopatia induzida por esteroides, e em longo prazo, efeitos no desenvolvimento neurológico, incluindo paralisia cerebral, foram fatores complicadores do tratamento. Estes estudos evidenciaram os efeitos, principalmente, após o uso de dexametasona (4).

Os corticoides inalados (budesonida, beclometasona) têm demonstrado, em pequenos estudos, melhoria nas trocas gasosas e na mecânica pulmonar, mas sem comprovação de benefícios em longo prazo, sendo necessários mais estudos para definir os seus papéis na prevenção da DBP (4). Os corticosteroides inalados são avaliados como uma tentativa de otimizar os benefícios de corticosteroides e minimizar os efeitos colaterais sistêmicos. Os ensaios não demonstraram alteração significativa na taxa de DBP, em 28 dias ou 36 semanas de idade pós-conceptual, independentemente de terapia precoce (<7 dias) ou tardia (> 7 dias). Além disso, os esteroides inalados não oferecem nenhuma vantagem sobre os sistêmicos. As principais preocupações com corticosteroides inalados incluem o tipo de esteroide, a dosagem, o potencial de absorção sistêmica e a incerteza sobre sua absorção (4).

Diuréticos

A administração de diuréticos para recém-nascidos prematuros com DBP vem sendo utilizada há pelo menos 3 décadas para melhorar os resultados respiratórios. O emprego de cursos de curta e de longa duração de diuréticos melhoram transitoriamente a mecânica pulmonar. No entanto, as evidências são limitadas em relação aos efeitos do tratamento com diurético em longo prazo. Esses medicamentos também estão associados a efeitos colaterais em lactentes prematuros, podendo causar danos graves (3,9).

A furosemida, diurético de alça mais estudado nos lactentes, pode melhorar a mecânica pulmonar, por meio de respostas dependentes e não dependentes do diurético. Este medicamento aumenta a produção local de prostaglandina levando à vasodilatação pulmonar, melhorando a absorção de fluidos no pulmão; inibe a contração da musculatura lisa brônquica resultando em broncodilatação e reduz a liberação de mediadores inflamatórios. Tais benefícios devem ser equilibrados com importantes efeitos colaterais, como distúrbios eletrolíticos, ototoxicidade, nefrocalcinose (por excreção renal de sódio) e osteopenia. Sua utilização deve ser reservada para o tratamento do edema pulmonar na fase de evolução para DBP, a partir dos 7- 14 dias na dose de 1mg/kg/dia de 12/12 horas. (3,9).

Os diuréticos que atuam nos túbulos distais, como os tiazídicos e a espironolactona, são menos potentes que os diuréticos de alça, mas causam menos anormalidades eletrolíticas. Autores de uma revisão sistemática da Cochrane encontraram pouca evidência de redução da duração da ventilação ou tempo de internação, com a administração de diuréticos que agem no túbulo distal e essa associação é. Escolha para o tratamento de manutenção da doença broncodisplásica utilizando na dose 1mg/kg/dose de 12/12 horas (4). Apesar da falta de evidências para apoiar o uso de diuréticos em longo prazo, com poucos efeitos colaterais, seu uso é rotineiro nas unidades de terapia intensiva neonatal (9).

Vitamina A

A vitamina A está envolvida em várias atividades a nível celular, incluindo a regulação do gene de transcrição, atuação no desenvolvimento embrionário e um potente antioxidante. Estas funções são provavelmente prejudicadas em recém-nascidos prematuros que também apresentam deficiência de vitamina A, sendo que sua reposição diminui o risco de DBP ou morte em 36 semanas de idade pós-conceptual em crianças com menos de 1000g, que permanecem com suporte ventilatório em 24 horas de vida (1).

A dose da vitamina A está relacionada com a maturação do tecido pulmonar devido a produção de proteínas surfactante, atua na diferenciação e manutenção da integridade do epitélio respiratório. Sua deficiência leva à inibição do processo de alveolarização e à diminuição do transporte mucociliar com aumento da metaplasia escamosa. A sua reposição de forma satisfatória e benéfica com resultados positivos e sem efeitos adversos é indicada na dose de 5000UI intramuscular diárias. Essas novas terapias veem para somar na prevenção da DBP porém não se pode esquecer que a terapia com surfactante exógeno promove uma escolha de alvéolos mais homogêneo, estabiliza as vias áreas terminais, reduzindo as atelectasias e favorecendo a diminuição dos parâmetros ventilatórios.

Surfactante

Evidências já indicaram que a terapêutica com surfactante é eficaz na diminuição da necessidade de suporte ventilatório imediato e da morbimortalidade do recém-nascido pré-termo. Vários estudos foram realizados para avaliar qual a melhor estratégia da terapêutica com surfactante, no sentido de diminuir não só a morbidade como, por exemplo, a displasia broncopulmonar (DBP), bem como a mortalidade dos recém-nascidos em risco (6).

Os últimos estudos realizados, comparando o uso profilático e o uso curativo do surfactante em recém-nascidos em risco ou com doença da membrana hialina, mostrou que com o uso profilático havia redução do risco de pneumotórax, de enfisema intersticial pulmonar, da mortalidade e de DBP. Este efeito é mais evidente quando é administrado surfactante profilático em RN com idade gestacional inferior a 26 semanas (6). A metanálise dos estudos realizados sugere que a administração de várias doses melhora o prognóstico dos recém-nascidos com doença da membrana hialina, com diminuição da mortalidade. Porém, ainda são necessários estudos para definir os critérios de repetição das doses e o momento adequado para isso (6).



O uso do surfactante exógeno foi um importante instrumento para modificação da clássica DBP em “nova” DBP. A terapia de reposição do surfactante em RNs com SDR melhora a função pulmonar, levando à menor necessidade de altas concentrações de oxigênio e de elevadas pressões durante a ventilação mecânica, mas não é eficaz na redução da incidência da DBP. Um estudo realizado em uma unidade de terapia intensiva em Pernambuco, em 2006 e 2007, mostrou uma associação significativa entre a utilização do surfactante exógeno e o desenvolvimento da DBP. Tal fato pode ser melhor compreendido quando analisados a idade gestacional e o peso de nascimento desses RNs, havendo uma relação inversamente proporcional entre essas variáveis e o desenvolvimento da doença (10).

Em outro estudo, publicado em 2010, após análise de prematuros internados em um hospital em Portugal, foi observado que o grupo de RN que recebeu terapia com surfactante exógeno apresentou uma frequência maior de DBP, o que aparentemente contraria os resultados já demonstrados na literatura, mas poderia ser explicado pelo fato de que o grupo que recebeu este tratamento já tem uma predisposição a desenvolver uma doença pulmonar de base (na maioria dos casos DMH), ou seja, o uso de surfactante inicialmente não influenciou a evolução para DBP nesta amostra. Outro estudo mostrou, ainda, que o tratamento com surfactante exógeno, embora tenha diminuído a mortalidade e a incidência de lesão pulmonar, não teve influência na incidência de DBP (3).

Terapia nutricional

O suporte nutricional precoce é de extrema importância, pois a recuperação do paciente depende do crescimento e desenvolvimento do tecido pulmonar e do remodelamento do leito vascular pulmonar. Uma nutrição agressiva é fundamental no tratamento da DBP. O processo de lesão na fisiopatologia da doença é acompanhado por um processo de reparação contínua durante a evolução da doença. Ressalte-se que o desenvolvimento pulmonar continua após o nascimento. Para que a reparação aconteça e o desenvolvimento pulmonar ocorra, a nutrição adequada é essencial tanto em oferta hídrica, que não ultrapasse um total satisfatório para agravar a função pulmonar, como em outros nutrientes.

O ácido docosahexaenoico (DHA) é um ácido graxo polinsaturado de cadeia longa da série ômega-3, encontrado no peixe e no óleo de peixe, com propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Um estudo multicêntrico prematuros com idade gestacional abaixo de 33 semanas, e houve uma redução significativa de DBP no grupo de recém-nascidos com dieta rica em DHA, com um peso de nascimento abaixo de 1250g e nos meninos. Todavia, estudos adicionais que analisem especificamente o efeito do DHA na DBP, são necessários antes da recomendação de uma dieta rica em DHA (4). O Inositol é um nutriente essencial que desempenha importante papel biológico no organismo humano, incluindo crescimento das células endoteliais, aumento das células epiteliais pulmonares mediadas pelos glicocorticoides, quebra de gorduras, manutenção da membrana celular e até maturação do surfactante pulmonar. Presente no leite humano, foi demonstrado que crianças com DBP teriam níveis séricos baixos desse nutriente. Antes da utilização rotineira do surfactante, a suplementação com inositol era avaliada como potencial para tratamento da SDR e DBP, havendo uma redução do risco de morte, porém a suplementação de rotina desse nutriente na dieta neonatal, necessita de mais estudos (20).

A última atualização traz também o uso de células tronco mesenquimais e seus produtos secretórios (fatores anti-inflamatórios e tróficos contidos nos exossomas) testados em modelos animais, mostraram-se eficazes no tratamento e prevenção da DBP. Estudos clínicos iniciais também tiveram resultados promissores. Entretanto, pesquisas mais abrangentes focadas na segurança e eficácia desses tratamentos ainda são necessárias assim como a Terapia molecular com proteína Clara cell (com propriedades anti-inflamatórias e imunomodulatórias) e fatores de crescimento têm também mostrado resultados promissores, embora os estudos ainda estejam em fase muito inicial.

Conclusões

Os avanços nos cuidados com os recém-nascidos prematuros e de baixo peso levaram à redução da taxa de mortalidade entre eles, e isso fez com que a incidência da DBP permanecesse elevada, sendo ainda uma das principais complicações da prematuridade. O desenvolvimento da doença é resultado de interações entre fatores pré e pós-natais. Apesar do amplo conhecimento dos

fatores preditivos da DBP, muitos deles não são facilmente modificáveis. A identificação precoce de crianças com maior risco de desenvolver a doença pode permitir uma abordagem melhor para a redução da sua incidência no futuro. Este é um dos objetivos dos trabalhos encontrados, hoje, na literatura.

Várias estratégias de prevenção e tratamento foram avaliadas em ensaios clínicos e metanálises. Contudo, hoje o uso do corticoide sistêmico de forma precoce tem mostrado resultados positivos não só em interromper o ciclo de desenvolvimento DBP, mas também contribuir para desmame precoce da oxigenioterapia e as demais terapias como terapia molecular e células tronco ainda precisam de novas pesquisas para identificar o real impacto dessas intervenções. Deste modo, o principal foco em revisar o tratamento da DBP é pensar principalmente nas ações preventivas como o uso precoce dos corticoides e dar seguimento e proporcionar crescimento e desenvolvimento adequados, combater infecções, diminuir hospitalizações e minimizar sequelas.

Referências

1. Bancalari A. Actualización en Presentación y Patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (3): 213-224.
2. Beam KS. et al. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *Perinatol*. 2014 September; 34(9): 705-710.
3. Costa PFBM. Displasia Broncopulmonar. *Pulmão RJ* 2013;22(3): 37-42.
4. Duarte PEGR. **Fatores associados à displasia broncopulmonar**. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do Adolescente, 2010.
5. Eber E, zach MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *Thorax*. 2001; 56:317-323.
6. Ghanta S, leeman KT, christou H. An update on pharmacologic approaches to Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013 April; 37(2): 115-123.
7. Greenough A. Measuring respiratory outcome. *Semin Neonatol*. 2000; 5:119 - 126.
8. Jobe AH. The New Bronchopulmonary Dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011 April; 23(2): 167-172.
9. Lima MRO et al. Influência de fatores maternos e neonatais no desenvolvimento da displasia broncopulmonar. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57(4): 398 - 403.
10. Manual de seguimento ambulatorial do prematuro. **Departamento Científico de Neonatologia**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012.
11. Marba STM, filho FM. **Manual de Neonatologia**: UNICAMP, CAISM - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, 2. Ed, 2009. Cap 6, p. 150-151.
12. Martins P, Mello R, Silva KS. Bronchopulmonary dysplasia as a predictor factor for motor alteration at 6 months corrected age in premature infants. *Arq. Neuro Psiquiatria*. 2010; 68(5): 1-7.
13. Primhak R. A. Discharge and aftercare in chronic lung disease of the newborn. *Seminars in Neonatology*. 2003; 8:117-125.
14. Proença E. et al. **Displasia Broncopulmonar**. Consensos em Neonatologia. Sociedade Portuguesa de Neonatologia-2009.

15. Slaughter JL. et al. Inhaled Bronchodilator Use for Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Perinatol*. 2015 January; 35(1): 61-66.
16. Slaughter JL. et al. (2014) Utilization of Inhaled Corticosteroids for Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *PLoS ONE* 9(9): e106838.
17. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB. Variation in the Use of Diuretic Therapy for Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 131(4), April 2013.
18. Teixeira AB. **Impacto da corioamnionite na displasia broncopulmonar em prematuros de muito baixo peso**. Belo Horizonte, 2009.
19. Trembath A, Laughon M. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2012 September; 39(3): 585-601.
20. Vaz FAC. et al. **Neonatologia**. Coleção Pediatria, Instituto da Criança HC-FMUSP, 2011. Cap 12, p. 155-163.
21. Corso AL, Friedrich L. **Como prevenir displasia broncopulmonar**. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Prociány RS, Leone CR, organizadores. PRORN Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 18. Porto Alegre: Artmed Pan-americana; 2021.p 109-39 (Sistema de Educação Continuada a Distância, v.2).
22. Bischoff AR, Belik J. **Displasia broncopulmonar e hipertensão pulmonar**. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Prociány RS, Leone CR, organizadores. PRORN Programa de atualização em Neonatologia: Ciclo 15. Porto Alegre: Artmed Pan-americana; 2017.p. 49-77 (Sistema de Educação Continuada a Distância, v.1).