
















Tratamento da broncodisplasia pulmonar: uma revisão sistemática

Treatment of pulmonary broncodysplasia: a systematic review

Vitor Fernandes Alvim¹, Sarah Carvalho Ribeiro^{1*}, Larissa Cruvinel Leite¹, Ana Carla Ferreira Lana e Silva¹, Ana Luísa dos Santos Maciel¹, Lucas Bernardes Cerqueira Campos¹, Nathália Carvalho de Souza¹, Isabela Karina Silva Dias¹, Anna Beatriz Soares Dias¹, Lucas Fahel Vaz¹, Laura Mendes Ferreira Castelani¹, Yago Ricardo Pedrosa¹, Laís de Almeida Fraga Lopes¹, Larissa Fontes Cal Sperancini¹, Bruno Cassiano dos Santos¹

RESUMO

Introdução: Displasia broncopulmonar (DBP) é uma grave complicação entre pré-termos, com incidência inversamente proporcional à idade gestacional. Resulta de processo inflamatório com desenvolvimento pulmonar anormal, gerando graves consequências. Apesar de serem limitadas e não afetarem substancialmente a evolução da doença, as opções terapêuticas para prevenção e tratamento da DBP são importantes, porém carecem de melhor elucidação. **Objetivos:** Abordar aspectos recentes da literatura quanto à prevenção e tratamento da DBP. **Métodos:** Revisão de literatura na base de dados MEDLINE, em 2021, incluindo ensaios clínicos controlados e randomizados, realizados em humanos e nos últimos 5 anos, excluindo estudos não diretamente relacionados ao tema. **Resultados:** A incidência de DBP foi menor naqueles casos leves expostos à budesonida inalatória, óleo de peixe intravenoso contendo emulsão lipídica (OP) e ácido docosahexaenoico (DHA). Houve aumento da sobrevida com uso de hidrocortisona em baixas doses, dexametasona com redução gradual da dose, por 42 dias, e dexametasona associada a corticosteroides pós-natais (este ainda com redução dos prejuízos no neurodesenvolvimento). Hidrocortisona, dexametasona, dipropionato de hidrofluorocano-beclometasona inalado e OP reduziram o tempo ou a necessidade de ventilação e oxigenoterapia. A mortalidade foi menor nos estudos envolvendo hidrocortisona e elevada no que avaliou budesonida. As principais complicações foram sepse, retinopatia, hemorragia intraventricular e enterocolite necrosante, nos estudos abordando DHA, hidrocortisona, dexametasona e óxido nítrico inalado. **Conclusão:** Abordagens terapêuticas satisfatórias foram os glicocorticoides associado à terapia ventilatória e à abordagem precoce. Não houve benefícios com uso de ventilação com insuflações sustentadas, administração de dipropionato de hidrofluorocano-beclometasona inalada e DHA.

Palavras-chave: Displasia Broncopulmonar; Prematuridade; Terapêutica.

¹ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

Editor Associado Responsável:

Marcia Rocha Parizzi
Secretaria Municipal de Saúde
Belo Horizonte/MG, Brasil

Autor Correspondente:

Sarah Carvalho Ribeiro
E-mail: sarahcarvalhorr@gmail.com

Fontes Apoiadoras:

Não há.

Conflito de Interesse:

Não há.

Recebido em: 30 Agosto 2021.

Aprovado em: 14 Fevereiro 2022.

Data de Publicação: 27 Maio 2022.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e32205

ABSTRACT

Introduction: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a complication among preterms, with an incidence inversely proportional to gestational age. It results from an inflammatory process that causes abnormal lung development, with severe consequences. Although therapeutic options are limited and do not substantially strike the course of the disease, they are important tools and need further elucidation. **Purpose:** Address the most recent aspects of the literature regarding the prevention and treatment of BPD. **Methods:** A literature review was carried out in the MEDLINE database, in 2021, in which only controlled and randomized clinical studies performed in humans in the last 5 years were included. Studies that were not directly related to the theme were excluded. **Results:** The incidence of BPD was lower in those cases exposed to inhaled budesonide, intravenous fish oil containing lipid emulsion (FO) and docosahexaenoic acid (DHA). There was improvement in survival with a low-dose use of hydrocortisone, dexamethasone with gradual dose reduction, and dexamethasone associated with postnatal corticosteroids (which generated reduction in neurodevelopmental impairments as well). Hydrocortisone, dexamethasone, inhaled hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate and FO reduced the time or need for ventilation and oxygen therapy. The main complications were sepsis, retinopathy, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis in studies that addressed DHA, hydrocortisone, dexamethasone and inhaled nitric oxide. **Conclusion:** The therapeutic approaches that proved to be conclusive were the use of glucocorticoids associated with ventilatory therapy and an early approach. No benefits were found with the use of ventilation with sustained inflation, administration of inhaled hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate and DHA.

Keywords: Bronchopulmonary Dysplasia; Prematurity; Therapy.

INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma complicação grave do nascimento prematuro, afetando quase metade dos bebês nascidos com idade gestacional (IG) inferior a 28 semanas¹ e aproximadamente 40% dos nascidos com IG menor que 30 semanas². Sua incidência varia inversamente com a IG e, a depender da definição, pode ultrapassar 50% dentre os com extremo baixo peso³.

A DBP consiste em um processo inflamatório que ocasiona desenvolvimento anormal dos pulmões, diminuição do desenvolvimento vascular e alveolar com necessidade de oxigênio suplementar ou ventilação assistida às 36 semanas de idade pós-menstrual, configurando a complicação mais comum do nascimento prematuro⁴. Esta determina consequências adversas, de curto e longo prazo, sendo os pacientes mais suscetíveis à tosse crônica e sintomas semelhantes à asma na idade escolar⁵. Ainda pode ocasionar anormalidades do neurodesenvolvimento, deficiência do crescimento, maior necessidade de hospitalização⁴, morbidade respiratória e cardiovascular^{1,6-9}. Ademais, está associada à função pulmonar deficiente consistente

com obstrução das vias aéreas, medidas de fluxo de ar e transferência de gás reduzidas, principalmente entre 5 e 10 anos³.

Além disso, a doença eleva a mortalidade na primeira infância¹⁰, sendo que as mortes prematuras ocorrem predominantemente nas crianças menores e mais vulneráveis¹¹. Com o crescimento da sobrevivência dos bebês com menor IG, as taxas de DBP estão aumentando¹².

É sabido que a inflamação pulmonar e a variação genética são fatores de risco para DBP, havendo especulações sobre tal variabilidade interferir nas respostas às terapêuticas^{1,12}. Na mesma vertente, a exposição ao oxigênio favorece o aparecimento de lesões, uma vez que os fetos se desenvolvem em um ambiente com pouco oxigênio e, como os bebês prematuros têm sistemas antioxidantes reduzidos, isso os torna mais suscetíveis ao estresse oxidativo¹³. Em contrapartida, a nutrição ideal é fundamental para prevenir tal afecção¹⁰.

Atualmente, as opções terapêuticas para a prevenção e o tratamento da DBP são limitadas e não afetam, substancialmente, a incidência da doença⁷. Estudos anteriores apontam o uso controverso de esteroides

pós-parto, visto que apesar de alguns benefícios, o uso sistêmico aumentaria a chance de desfechos neurocognitivos insatisfatórios¹⁴. Porém, o emprego de glicocorticoides via inalatória vem demonstrando efeitos pulmonares benéficos, com menores riscos de efeitos adversos⁹. Ainda, o tipo de ventilação ao qual os pré-termos são submetidos tem influenciado no prognóstico, com redução da mortalidade, da incidência de DBP, dos episódios de hipocarbúria, pneumotórax e hemorragias intracranianas¹⁵. Frente ao exposto, apesar das poucas opções para tratamento¹⁴, as terapias farmacológicas e estratégias ventilatórias neonatais são ferramentas importantes e carecem de melhor elucidação quanto à aplicação na DBP. Dessa forma, o presente estudo objetiva abordar os aspectos mais recentes da literatura em relação à prevenção e ao tratamento da DBP.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura, na base de dados MEDLINE, em 2021, utilizando as palavras-chave em inglês “*pulmonary broncodysplasia*”, “*prematurity*” e “*treatment*” com suas respectivas variações obtidas através do *Medical Subject Headings Section* (MeSH). Com o objetivo de selecionar os estudos com maior relevância científica foram contemplados apenas estudos clínicos controlados e randomizados (ECCR) realizados em humanos. Como critério de inclusão tem-se, ainda, estudos publicados nos últimos 5 anos e, como critério de exclusão, estudos que não estavam diretamente relacionados ao tema proposto. Identificaram-se 22 artigos envolvendo a temática e, destes, 20 artigos participaram do escopo desta revisão. A escala PRISMA foi utilizada no intuito de melhorar o relato desta revisão, como demonstra o fluxograma (Figura 1).

RESULTADOS

Os estudos selecionados analisaram uma amostra total de 4.722 pacientes, com idade entre 23 e 36 semanas de IG, sendo algumas crianças reavaliadas posteriormente aos

6, 12, 18, 24 meses e/ou aos 5 anos e meio de idade. As formas de tratamento ou profilaxia para DBP variaram entre os artigos, sendo as principais: uso de glicocorticoides (dexametasona, hidrocortisona, budesonida ou dipropionato de hidrofluorocano-beclometasona inalado), uso de ácido docosahexaenoico (DHA), uso de óxido nítrico inalado (ONI), insuflação sustentada, ventilação com pressão positiva intermitente, níveis de segmentação de volume e trabalho respiratório, ventilação assistida proporcional (VAP), ventilação assistida naturalmente ajustada (NAVA), ventilação líquida parcial, óleo de peixe intravenoso contendo emulsão lipídica (OP) e programa de intervenção precoce, definido como intervenções neurocomportamentais preventivas com o acompanhamento de um fisioterapeuta e orientada pela avaliação do comportamento infantil.

Apesar de terem sido realizadas abordagens distintas entre os estudos, foram elencados alguns pontos em comum entre eles. Os dados encontram-se detalhados nas Tabelas 1 e 2.

Com relação à incidência de DBP, alguns artigos demonstraram diminuição da ocorrência da doença naqueles que receberam alguma terapia. Dentre eles, os estudos de Bassler et al. (2018)⁹, que realizaram profilaxia dos pacientes com budesonida inalatória, e de Hsiao et al. (2019)¹⁶, cujo grupo intervenção foi tratado com OP, culminaram em uma menor taxa de DBP no grupo intervenção quando comparado ao placebo. Além disso, nos prematuros submetidos à ONI houve uma taxa menor de DBP, mas a significância estatística não foi informada².

Collins et al. (2017)⁴ evidenciaram que o desenvolvimento de DBP leve foi significativamente menor nos bebês que receberam DHA até a idade pós-menstrual de 36 semanas, mas não demonstrou uma incidência menor de DBP moderada ou grave no grupo que recebeu a mesma suplementação. Embora a incidência de DBP tenha apresentado algum resultado satisfatório, Marc et al. (2020)¹⁰, constataram que a ocorrência de DBP foi maior nos lactentes cujas mães foram submetidas a DHA.

Já no estudo de Kirpalani et al. (2019)¹¹, não houve redução do risco de desenvolvimento da doença na ventilação

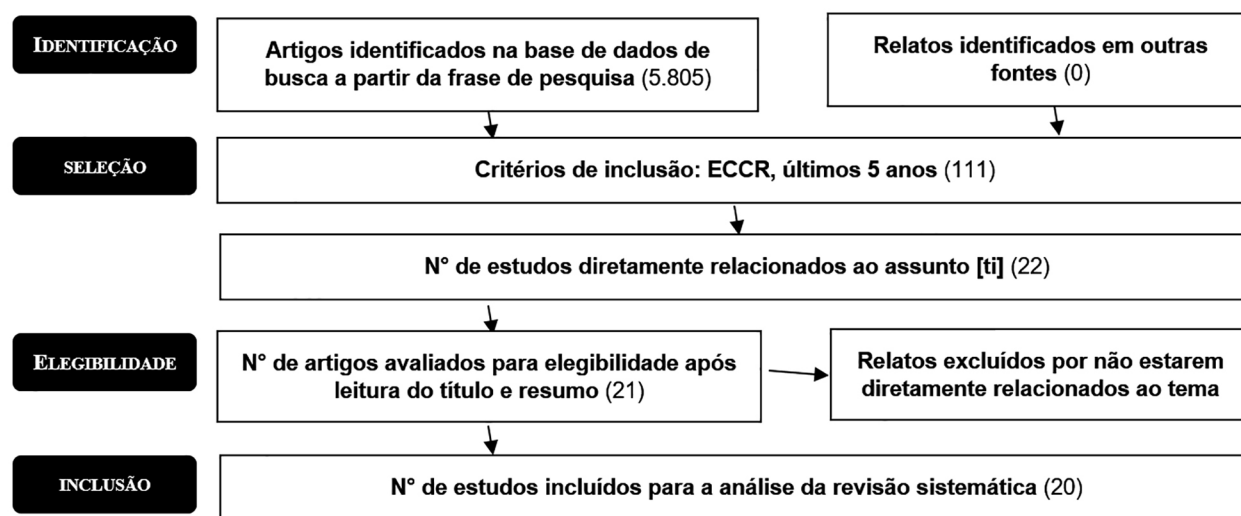


Figura 1. Metodologia de pesquisa utilizada no estudo.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Tabela 1. Síntese dos estudos e principais resultados para incidência de DBP e sobrevida livre de DBP.

Autores e ano de publicação	Amostra	Intervenção	Incidência de DBP em 36 semanas de idade pós-menstrual	Sobrevida livre de DBP
Collins et al. (2017) ⁴	1.205 bebês com IG<29 semanas.	Emulsão enteral de DHA 60mg/kg/dia (n=592) vs. emulsão de controle (soja) sem DHA (n=613) até a 36ª semana de IPM.	DBP leve: 13,5% DHA vs. 17,6% controle; $p=0,04$. Moderada: 11,0% vs. 8,1%; $p=0,10$. Grave: 34,1% vs. 31,7%; $p=0,36$. DBP fisiológica total: 49,1% vs. 43,9%; $p=0,02$. DBP clínica: 53,2% vs. 49,7%; $p=0,06$.	DBP fisiológica ou morte antes da IPM de 36 semanas foi maior no grupo DHA (52,3% vs. 46,4%; $p=0,045$).
Marc et al. (2020) ¹⁰	461 lactantes (≥ 16 anos) e seus 528 bebês (IG<29 semanas). 375 mães e 523 bebês completaram o estudo.	232 mães (273 bebês) ingerindo cápsulas orais com 1,2g/d de DHA vs. 229 mães (255 bebês) no grupo placebo, até que a criança tivesse 36 semanas de IPM.	41,7% grupo DHA vs. 31,4% grupo placebo; $p=0,01$.	Não houve melhora da sobrevida livre de DBP na 36ª semana de IPM (54,9% DHA vs. 61,6% placebo sobreviveram sem DBP; $p=0,18$).
Marr et al. (2019) ¹⁷	59 bebês com IG entre 24 e 27 semanas.	Dexametasona 0,5mg/kg/dia 3 dias, seguido por uma redução gradual lenta (grupo de 42 dias, n=30) vs. dexametasona 0,5mg/kg/dia durante os 3 primeiros dias seguido por uma redução rápida (grupo 9 dias, n=29).	-	O grupo de 42 dias apresentou melhor taxa de sobrevida sem deficiência em comparação com o protocolo de 9 dias.
Onland et al. (2019) ¹	371 bebês com IG<30 semanas.	Succinato de sódio de hidrocortisona sistêmica com dose cumulativa de 72,5mg/kg (n=181) vs. placebo (n=190), iniciada 7 a 14 dias após o nascimento, com duração de 22 dias.	55,2% hidrocortisona vs. 50,0% placebo; $p=0,31$.	Morte ou DBP na 36ª semana de IPM foi de 70,7% no grupo hidrocortisona vs. 73,7% no grupo placebo; $p=0,54$.
Baud et al. (2016) ¹⁴	521 bebês com IG<28 semanas.	Hemissuccinato de hidrocortisona 1mg/kg/dia oferecida em 2 doses/dia durante os 7 primeiros dias de vida, seguido de 1 dose de 0,5mg/kg/dia no período de 3 dias (n=255) vs. placebo (n=266).	22% hidrocortisona vs. 26% placebo; $p=0,25$.	Sobrevida sem DBP foi de 60% grupo hidrocortisona vs. 51% grupo placebo; $p=0,04$.
Bassler et al. (2018) ⁹	856 bebês com IG entre 23 e 27 semanas e 6 dias.	2 inalações de budesonida 200µg a cada 12 horas nos primeiros 14 dias de vida e uma inalação de 12/12 horas a partir do 15º dia (n=437) vs. placebo (n=419).	28,2% grupo budesonida vs. 37,4% placebo; p NI.	-

Kugelman et al. (2017) ¹⁹	38 bebês com IG<32 semanas.	Hidrofluoalcano-beclometasona (QVAR) inalada 100µg por dose (n=18) vs. placebo (n=20) 2 vezes/dia via Aerochamber com máscara facial.	-	-
Hasan et al. (2017) ²	451 bebês com IG<30 semanas.	ONI iniciado 5 a 14 dias após o nascimento, com duração de 24 dias. Aplicado inicialmente a 20ppm, e posteriormente em doses decrescentes até o dia 24 (n=229) vs. placebo utilizando nitrogênio (n=222).	61,9% grupo ONI vs. 66,2% grupo controle; <i>p</i> NI.	34,9% ONI vs. 31,5% placebo; <i>p</i> NI. Houve ligeiro aumento na sobrevida em bebês negros tratados com ONI.
Kirpalani et al. (2019) ¹¹	426 bebês com IG entre 23 e 26 semanas.	Até 2 inflações sustentadas na pressão máxima de pico de 20cm HO usando uma peça em T e máscara facial (n=215) vs. ressuscitação padrão com ventilação de pressão positiva intermitente (n=211).	Ventilação com 2 insuflações sustentadas comparada a ventilação com pressão positiva intermitente padrão não reduziu o risco de DBP; <i>p</i> NI.	Taxa de DPB ou morte na IPM de 36 semanas foi de 63,7% vs. 59,2%; <i>p</i> =0,29.
Hunt et al. (2019) ¹⁵	18 bebês com IG<32 semanas.	Ventilação em volume com níveis de segmentação de 4, 5, 6 e 7ml/kg cada para 20 minutos.	-	-
Hunt et al. (2020) ¹⁸	18 bebês com IG<32 semanas.	Ventilação basal durante 1 hora seguida de um período de duas horas de PAV (n=9) ou NAVA (n=9).	-	-
Hsiao et al. (2019) ¹⁶	60 bebês com IG<32 semanas.	Infusão com óleo de peixe contendo emulsão lipídica (n=30) vs. controle (n=30)	13,3% grupo intervenção vs. 36,7% grupo controle; <i>p</i> =0,04. OBS: avaliação realizada no dia 8.	-
Van Hus et al. (2016) ²⁰	176 bebês com IG<32 semanas.	Bebês separados em grupos de intervenção precoce (n=86) e controle (n=90).	-	-

Legenda: IG: Idade gestacional; IPM: Idade pós-menstrual; *p*NI: Valor de *p* não informado; n: Tamanho da amostra; vs.: Versus.

Fonte: Autoria própria, 2021.

com 2 insuflações sustentadas, quando comparado à ventilação com pressão positiva intermitente padrão, como uma medida de profilaxia à DBP. Na mesma vertente, os dois artigos que analisaram o efeito do uso da hidrocortisona como forma de prevenção da doença não evidenciaram diferença estatística entre os grupos no que se refere à taxa de DBP na 36ª semana de idade pós-menstrual^{1,14}.

Em relação à sobrevida livre de DBP, não houve diferença significativa em três estudos, que avaliaram o uso de hidrocortisona¹, de DHA¹⁰ e da insuflação sustentada¹¹.

O artigo avaliando a profilaxia com ONI demonstrou uma taxa de sobrevivência sem DBP semelhante entre os grupos, com um aumento discreto da sobrevida sem DBP em bebês negros submetidos à ONI². Em contrapartida, houve aumento na sobrevida livre de DBP tanto em recém-nascidos de até 28 semanas que usaram hidrocortisona em baixas doses de forma profilática¹⁴, quanto em prematuros com menos de 27 semanas que foram submetidos ao uso profilático de dexametasona com redução progressiva da dose ao longo de 42 dias¹⁷. Em alguns casos, a intervenção

Tabela 2. Variáveis analisadas pelos estudos.

Autores e ano de publicação	Suporte ventilatório e oxigenioterapia	Mortalidade	Complicações	Avaliação do neurodesenvolvimento	Uso de corticosteroide pós-natal
Collins et al. (2017) ⁴	Duração do suporte ventilatório de 41,5±28,7 dias no grupo DHA vs. 40,4±27,7 dias no grupo controle; <i>p</i> =0,63.	6,2% DHA vs. 4,5% controle; <i>p</i> =0,23 antes de 36 semanas de IPM.	Sepse, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, retinopatia da prematuridade; <i>p</i> >0,05.	-	21,2% DHA vs. 21,2% controle; <i>p</i> =0,81.
Marc et al. (2020) ¹⁰	Necessidade de suplementação de oxigênio na 36ª semana de IPM: 35,7% vs. 31,4%; <i>p</i> =0,20. Necessidade de oxigenoterapia: 25,2% vs. 25,8%; <i>p</i> =0,85).	6,0% DHA vs. 10,2% placebo; <i>p</i> =0,12.	<i>p</i> >0,05, exceto na taxa de hemorragia intraventricular graus 3 e 4 (7,7% intervenção vs. 16,1% placebo; <i>p</i> =0,005).	-	-
Marr et al. (2019) ¹⁷	Bebês no grupo de 42 dias tiveram menor duração da ventilação (<i>p</i> <0,005).	Aumento da sobrevivência intacta na idade escolar no grupo 42 dias (75% vs. 34%; <i>p</i> =0,005)	Sepse nosocomial, retinopatia da prematuridade, leucomalácia periventricular.	Sobrevivência intacta (exame neurológico normal, QI>70 e receber educação na escola sem apoio do neurodesenvolvimento e educacional complementar) foi negativa na sobrevivência aos 7 anos de idade.	-
Onland et al. (2019) ¹	O grupo hidrocortisona apresentou maior sucesso da extubação de bebês a partir do 3º dia (<i>p</i> =0,01).	15,5% hidrocortisona vs. 23,7% placebo; <i>p</i> =0,048 em 36 semanas de IPM.	Sepse, persistência do canal arterial, pneumonia, retinopatia da prematuridade acima do grau 2.	-	-
Baud et al. (2016) ¹⁴	Mais bebês submetidos à hidrocortisona foram extubados no 10º dia (<i>p</i> =0,0002) e não precisaram de suporte ventilatório (<i>p</i> =0,22) ou oxigênio suplementar (<i>p</i> =0,04) na 36ª semana de IPM.	8% hidrocortisona vs. 15% placebo em bebês com 26 a 27 semanas de IG; <i>p</i> =0,03.	Perfuração gastrointestinal, enterocolite necrosante.	-	-
Bassler et al. (2018) ⁹	-	19,9% budesonida vs. 14,5% placebo; <i>p</i> =0,04.	-	-	Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à ocorrência de deficiência do neurodesenvolvimento hospitalar. 42,6% tinham (48,1% vs. 51,4%; <i>p</i> =0,40). DBP na IPM de 36 semanas. Ao todo, glicocorticoide inalatório foi utilizado em 24,2% dos bebês após a alta hospitalar. 42,6% tinham DBP na IPM de 36 semanas.

Kugelman et al. (2017) ¹⁹	O uso de oxigênio tendeu a ser menor no grupo QVAR, mas esses achados não alcançaram significância estatística. Bebês que necessitaram de oxigênio na alta (5/17 vs. 6/19) ou no final do estudo (0/17 vs. 2/19) foram comparáveis.	-	-	Foram mais utilizados no grupo placebo.
Hasan et al. (2017) ²	Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à duração da necessidade de oxigenoterapia e suporte ventilatório com pressão positiva.	-	Retinopatia da prematuridade, persistência do canal arterial, sepsis, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante. $p > 0,05$	Foi semelhante entre os grupos aos 18 a 24 meses de IPM, com total de 17,8% os grupos (18,9% ONI dos 360 bebês avaliados com vs. 22,8% placebo; p NI).
Kirpalani et al. (2019) ¹¹	A ventilação envolvendo 2 insuflações sustentadas não reduziu o risco de morte às 36 semanas de IPM.	-	-	-
Hunt et al. (2019) ¹⁵	A partir do uso de ventilação em volume corrente de 7 ml/kg há diminuição do trabalho respiratório abaixo da linha de base.	-	-	Um aumento do trabalho respiratório pode ser prejudicial em termos de desenvolvimento adequado.
Hunt et al. (2020) ¹⁸	Não houve diferença significativa na média do índice de oxigenação (OI) entre PAV e NAVA ($p=0,7$), mas ambos demonstraram diminuição do OI comparado a ventilação tradicional de linha de base.	-	-	-
Hsiao et al. (2019) ¹⁶	A duração do suporte ventilatório e do uso de oxigênio foi menor no grupo intervenção ($p < 0,05$).	-	-	-
Van Hus et al. (2016) ²⁰	-	-	-	Para os bebês com DBP houve efeitos positivos na intervenção longitudinal para desfechos cognitivos (0,7 DP; $p=0,019$) e motores (0,9 DP; $p=0,026$).

Legenda: IG: Idade gestacional; IPM: Idade pós-menstrual; p NI: Valor de p não informado; $p > 0,05$: Não houve diferença significativa entre os grupos; vs.: Versus.

Fonte: Autoria própria, 2021.

se mostrou prejudicial no que tange à sobrevida livre de DPB, como nos casos de uso de DHA via enteral de maneira profilática⁴.

Quanto ao uso de oxigênio e suporte ventilatório, os estudos envolvendo DHA e ONI não demonstraram diferença significativa entre os grupos controle e intervenção com relação à duração do suporte ventilatório^{2,4,10}. Hunt et al. (2020)¹⁸ evidenciaram que tanto o grupo submetido ao tratamento com VAP quanto à NAVA obtiveram redução semelhante do índice de oxigenação quando comparado à ventilação convencional. No entanto, os estudos utilizando dexametasona, hidrocortisona, dipropionato de hidrofluoalcano-beclometasona inalado e OP evidenciaram diminuição do tempo ou da necessidade de ventilação e uso de oxigênio no grupo que sofreu intervenção^{1,14,16,17,19}. Além disso, os estudos envolvendo hidrocortisona relataram maior sucesso na extubação dos bebês^{1,9}. Também houve diminuição do trabalho respiratório abaixo da linha de base, ou seja, uma melhora do esforço respiratório usual naqueles expostos a uma ventilação com volume corrente de 7ml/kg no ECCR de Hunt et al. (2019)¹⁵.

Onland et al. (2019)¹ e Baud et al. (2016)¹⁴ evidenciaram uma redução significativa na mortalidade de prematuros submetidos à prevenção de DBP com hidrocortisona, sendo que no segundo estudo, que envolveu baixas doses do medicamento, isso ocorreu principalmente nos recém-nascidos com 26 a 27 semanas de IG. Além disso, Marr et al. (2019)¹⁷ constataram que a sobrevivência na idade escolar, ou seja, ausência da necessidade de suporte educacional na escola, exame neurológico sem alterações e quociente de inteligência (QI) maior que 70, aumentou de forma significativa no grupo de 42 dias em uso de dexametasona quando comparado com o grupo de 9 dias. Os dois estudos que abordaram profilaxia com DHA e o estudo que avaliou a ventilação envolvendo 2 insuflações sustentadas, não obtiveram diferença estatística entre os grupos no que se refere à mortalidade antes da 36ª semana de idade pós-menstrual^{4,10,11}. Em contrapartida, segundo Bassler et al. (2018)⁹, o grupo com budesonida apresentou mais mortes de forma significante.

Os artigos que abordaram o DHA, a hidrocortisona, a dexametasona e o ONI relataram a ocorrência de complicações ou efeitos adversos. Os principais foram sepse, retinopatia da prematuridade, hemorragia intraventricular e enterocolite necrosante. Também foram citadas persistência do canal arterial, pneumonia, perfuração gastrointestinal e hiperglicemia com necessidade do uso de insulina. Em todos esses estudos, a ocorrência de complicações ou efeitos adversos foi semelhante entre os grupos controle e intervenção^{1,2,4,10,14,17}. Uma exceção foi a ocorrência significativamente maior de hemorragia intraventricular graus 3 e 4 no grupo placebo, quando comparado ao grupo DHA, no estudo de Marc et al. (2020)¹⁰.

Em relação ao neurodesenvolvimento, o estudo de Marr et al. (2019)¹⁷, que administraram profilaticamente dexametasona e realizou acompanhamento até a idade escolar, mostrou que não houve nenhum prejuízo quanto ao desenvolvimento de acordo com a Escala de Inteligência Wechsler (5ª edição) e os exames neurológicos. Além disso, no estudo de Van Hus et al. (2016)²⁰, a intervenção precoce longitudinal para bebês com BDP teve efeitos positivos significativos nos desfechos neurais e cognitivos, também utilizando a escala supracitada. De acordo com Bassler et

al. (2018)⁹, a administração de budesonida para a prevenção de DBP não causou diferenças significativas em relação ao desenvolvimento neural. Já no caso da profilaxia com ONI, embora não tenha chegado a diferenças significativas em relação ao neurodesenvolvimento, Hasan et al. (2017)² constataram em alguns casos a ocorrência de deficiência visual ou auditiva e paralisia cerebral. Quanto aos níveis de segmentação de volume, vale ressaltar que segundo Hunt et al. (2019)¹⁵ o aumento do trabalho respiratório pode ser prejudicial ao desenvolvimento.

Já no caso do uso de corticosteroides pós-natal, dois estudos demonstraram semelhança entre os grupos DHA ou ONI em relação aos grupos controles^{2,4}. Na avaliação feita por Bassler et al. (2018)⁹ da prevenção de DBP com budesonida, ao todo 24,2% dos bebês utilizaram glicocorticoide inalatório após a alta hospitalar, e destes, 42,6% tinham DBP na idade pós-menstrual de 36 semanas. No estudo de Kugelman et al. (2017)¹⁹ houve uma tendência de maior uso de esteroides adicionais após a alta no grupo placebo, o que poderia mascarar os possíveis benefícios do QVAR quando os dois grupos concluíram o estudo com exposição comparável a esteroides inalados. Além disso, é importante destacar que de acordo com Marr et al. (2019)¹⁷, que avaliaram o uso de dexametasona, a tentativa de minimizar a exposição a esteroides teve um impacto negativo na sobrevivência e aumentou o risco de sequelas do neurodesenvolvimento.

DISCUSSÃO

A DBP é uma complicação grave que, normalmente, acomete recém-nascidos prematuros, podendo estar associada ao aumento das taxas de mortalidade. Além disso, aqueles que sobrevivem possuem maior predisposição a comprometimento respiratório e cardiovascular, deficiência de crescimento e atraso no desenvolvimento neurológico⁴. Os estudos selecionados avaliaram diferentes maneiras de realizar o tratamento para DBP, entretanto, a análise exploratória mostrou que em algum determinado ponto da avaliação a maioria obteve resultados que não eram significantes entre o grupo placebo e o grupo intervenção, seja na taxa de DBP, na eficácia a curto ou longo prazo, na ocorrência de efeitos adversos ou na taxa de morte.

Na abordagem terapêutica com glicocorticoides, o estudo apresentado por Marr et al. (2019)¹⁷, demonstrou que o uso de uma maior dosagem de dexametasona (7,56mg/kg) apresentou maior sobrevida intacta de todos os pacientes, extubação mais precoce, menor taxa de reintubação, menos tempo em ventilação e transfusões, em comparação ao grupo controle. Porém, a longo prazo, um paciente apresentou paralisia cerebral e outro hipertensão arterial sistêmica, com necessidade de redução da dose de dexametasona.

Já Onland et al. (2019)¹ e Baud et al. (2016)¹⁴, propuseram evitar o desenvolvimento de DBP por meio da terapia com hidrocortisona, sendo esta uma alternativa ao uso de dexametasona. O primeiro estudo apresentou redução significativa na taxa de mortalidade e na ocorrência de pneumonia, assim como maior facilidade na extubação no grupo intervenção, mas não alterou a incidência de DBP e relatou maior chance de uso de insulina para controle de episódios hiperglicêmicos. Enquanto o segundo estudo foi associado a extubações precoces, ao aumento da sobrevida sem DBP e à redução da frequência de ligaduras em pacientes

com persistência do canal arterial e da mortalidade em bebês com 26 a 27 semanas de IG, quando tratados com doses baixas de hidrocortisona. Os efeitos adversos encontrados incluíram perfuração gastrointestinal e sepse, apesar de não demonstrarem diferença estatística entre os grupos.

A budesonida e o dipropionato de hidrofluoalcano-beclometasona inalado são alternativas no tratamento da DBP. Segundo Bassler et al. (2018)⁹ os efeitos da budesonida foram significativos na redução da incidência de DBP nas primeiras 24 horas de uso, mas não alterou os índices de atraso cognitivo e paralisia cerebral graves. Por outro lado, a longo prazo, a taxa de mortalidade foi maior no grupo da budesonida. Ademais, Kugelman et al. (2017)¹⁹ avaliaram o desfecho terapêutico com a intervenção de dipropionato de hidrofluoalcano-beclometasona inalado e não foi capaz de detectar efeito no curso respiratório de DBP. No resultado primário, a taxa de reinternação e o uso de oxigênio apresentaram tendência à redução no grupo QVAR, mas sem significância estatística. Ao mesmo tempo, houve uma maior propensão ao uso de esteróides adicionais pós-alta no grupo placebo, condição que poderia mascarar os possíveis benefícios do QVAR quando ambos os grupos encerraram o estudo com exposição comparável a esteróides inalados.

O uso do DHA é uma outra possibilidade para tratamento da DBP. Os estudos de Collins et al. (2017)⁴ e Marc et al. (2020)¹⁰ chegaram ao desfecho comum de que o uso do DHA não ocasionou melhoras ou diminuição da incidência de tal patologia. Além disso, foi observado maior risco de desenvolver DBP nos pacientes que receberam essa suplementação. No que tange a abordagem terapêutica por meio de suporte respiratório, o estudo realizado por Hasan et al. (2017)², verificou que o uso de ONI não ampliou a sobrevida e não demonstrou resultados secundários significativos no que se refere aos efeitos adversos, aos resultados respiratórios e ao neurodesenvolvimento. Entretanto, o estudo apresentou pequeno aumento, mas não significativo, na sobrevida sem DBP em pacientes de raça negra que foram tratadas com ONI.

Foram analisados dois estudos realizados por Hunt et al. (2019, 2020)^{15,18}. O primeiro abordou a relação dos níveis de segmentação de volume em bebês com DBP, em evolução ou estabelecida, demonstrando que apenas com a ventilação em volume corrente de 7ml/kg o produto pressão-tempo do diafragma médio foi significativamente reduzido em comparação com a ventilação com pressão limitada. Assim, o uso de ventilação direcionada ao volume em determinados níveis, quando comparada à limitada por pressão, é responsável por reduzir o trabalho de respiração em bebês com DBP. Já o segundo, avaliou VAP *versus* NAVA, constatando que não houve resultado significativo, mas quando comparados à ventilação convencional obtiveram redução no índice de oxigenação. O VAP quando comparado ao NAVA apresentou, significativamente, menor pressão média das vias aéreas e SpO₂/FiO₂, maior necessidade de FiO₂ e pior gradiente de oxigênio alvéolo-arterial; em comparação à ventilação convencional, houve redução no índice de oxigenação em pacientes com síndrome do desconforto respiratório. Já o NAVA, quando comparado à ventilação com controle de pressão e com a ventilação mandatória intermitente sincronizada por pressão, exibiu resultados favoráveis, com redução no trabalho respiratório e picos de pressão inspiratória mais baixos, além de diminuição da necessidade de FiO₂.

Ainda no que tange ao modo ventilatório, Kirpalani et al. (2019)¹¹ compararam a ventilação com insuflações sustentadas com a ventilação com pressão positiva intermitente padrão, concluindo que bebês prematuros extremos que necessitaram de reanimação ao nascer não obtiveram redução do risco de DBP ou morte.

Sob outra perspectiva, um estudo feito por Hsiao et al. (2019)¹⁶ contendo crianças com muito baixo peso ao nascer que receberam emulsão lipídica contendo óleo de peixe via parenteral tiveram índices mais baixos de IL-1B e IL-6 no soro e no fluido de lavagem broncoalveolar, a partir do oitavo dia de tratamento, culminando em uma diminuição da incidência de DBP.

Por fim, Hus et al. (2016)²⁰ investigaram os efeitos do “Programa de Avaliação e Intervenção Comportamental Infantil” no desenvolvimento cognitivo e motor de bebês muito prematuros e constataram que o referido programa levou a melhorias no desenvolvimento, ao longo prazo, no grupo de intervenção, especialmente em bebês com DBP.

Através do presente estudo foi possível concluir que existem diferentes abordagens no tratamento da DBP. Em relação ao uso de glicocorticóides, desfechamos que a dexametasona, a hidrocortisona e a budesonida são eficazes para tratamento da DBP, diminuindo o risco de morbidades hospitalares e promovendo aumento da sobrevida. O uso de ventilação com insuflações sustentadas e a administração de dipropionato de hidrofluoalcano-beclometasona inalada e DHA não mostraram resultados favoráveis que justificassem seu uso na DBP. Somado a isso, o uso de ventilação com volume garantido de 7ml/kg foi mais vantajoso que a ventilação por pressão positiva. A VAP e a NAVA também foram mais eficazes em comparação à ventilação convencional. No entanto, são necessários mais estudos para comparar VAP e NAVA com a ventilação por pressão com volume garantido e também para certificar o uso preventivo da administração precoce de emulsão lipídica contendo óleo de peixe. Além disso, a abordagem do programa de avaliação e intervenção precoce em bebês prematuros com DBP mostrou, ao longo do tempo, benefícios tanto em domínios cognitivos quanto em motores. Em resumo, foi conclusivo que o uso de glicocorticóides associado a uma terapia ventilatória (VAP, NAVA ou volume garantido) e à intervenção precoce, contribuíram para diminuir morbidades e mortalidades associadas a DBP.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Vitor Fernandes Alvim: orientar ou coordenar o trabalho; apresentar sugestões importantes incorporadas ao trabalho; orientar a redação do manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Sarah Carvalho Ribeiro: criar a ideia que originou o trabalho e elaborar hipóteses; estruturar o método de trabalho; orientar ou coordenar o trabalho; rever a literatura; escrever o manuscrito; resolver problemas fundamentais do trabalho; orientar a redação do manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho; criar aparelhos para a realização do trabalho.

Larissa Cruvinel Leite: criar a ideia que originou o trabalho e elaborar hipóteses; estruturar o método de trabalho; orientar ou coordenar o trabalho; rever a literatura; escrever o manuscrito; resolver problemas fundamentais do trabalho; orientar a redação do manuscrito; apresentar

sugestões menores incorporadas ao trabalho; criar aparelhos para a realização do trabalho.

Ana Luísa dos Santos Maciel: rever a literatura; escrever o manuscrito; resolver problemas fundamentais do trabalho; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho; criar aparelhos para a realização do trabalho.

Ana Carla Ferreira Lana e Silva: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho; criar aparelhos para a realização do trabalho.

Larissa Fontes Cal Sperancini: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Lucas Bernardes Cerqueira Campos: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Lucas Fahel Vaz: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Nathália Carvalho de Souza: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Isabela Karina Silva Dias: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Anna Beatriz Soares Dias: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Laura Mendes Ferreira Castelani: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Yago Ricardo Pedrosa: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Laís de Almeida Fraga Lopes: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

Bruno Cassiano dos Santos: rever a literatura; escrever o manuscrito; apresentar sugestões menores incorporadas ao trabalho.

COPYRIGHT

Copyright© 2021 Ribeiro et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons*. Atribuição que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

1. Onland W, Cools F, Kroon A, Rademaker K, Merkus MP, Dijk PH, et al. Efeito da terapia com hidrocortisona iniciada 7 a 14 dias após o nascimento sobre a mortalidade ou displasia broncopulmonar entre bebês muito prematuros recebendo ventilação mecânica: um ensaio clínico randomizado. *JAMA*. 2019;321(4):354-63.
2. Hasan SU, Potenziano J, Konduri GG, Perez JA, Van Meurs KP, Walker MW, et al. Efeito do óxido nítrico inalado na sobrevivência sem displasia broncopulmonar em bebês prematuros. *JAMA Pediatr*. 2017;111:1081-9.
3. Kilbride H, Escobar H, Holmes A, Teson K, Truog W. Função pulmonar infantil, capacidade de exercício e níveis de óxido nítrico exalado: resultados após o tratamento neonatal com óxido nítrico inalado para prevenir a displasia broncopulmonar. *Am J Perinatol*. 2019;36(4):360-5.
4. Collins CT, Makrides M, McPhee AJ, Sullivan TR, Davis PG, Thio M, et al. Docosahexaenoic acid and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *N Engl J Med*. 2017;376:1245-55.
5. Onland W, Merkus MP, Nuytemans DH, et al. Systemic hydrocortisone to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (the SToP-BPD study): statistical analysis plan. *Trials*. 2018;19(1):178.
6. Raksabhuvankar A, Patole S, Simmer K, Pillow JJ. Enteral vitamin A for reducing severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr*. 2017 Dez;17(1):204.
7. Torgerson DG, Ballard PL, Keller RL, Oh SS, Huntsman S, Hu D, et al. Ancestry and genetic associations with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Am J Physiol Lung Cell Moll Physiol*. 2018 Nov;315(5):858-9.
8. Collins CT, Gibson RA, Makrides M, McPhee AJ, Sullivan TR, Davis PG, et al. The N3RO trial: a randomised controlled trial of docosahexaenoic acid to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants <29 weeks' gestation. *BMC Pediatr*. 2016 Jun;16:72.
9. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, et al. Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2018 Jan;378(1):148-57.
10. Marc I, Piedboeuf B, Lacaze-Masmonteil T, Fraser W, Mâsse B, Mohamed I, et al. Effect of maternal docosahexaenoic acid supplementation on bronchopulmonary dysplasia-free survival in breastfed preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020 Jul;324(2):157-67.
11. Kirpalani H, Ratcliffe SJ, Keszler M, Davis PG, Foglia EE, Pas A, et al. Effect of sustained inflations vs intermittent positive pressure ventilation on bronchopulmonary dysplasia or death among extremely preterm infants. The SAIL randomized clinical trial. *JAMA*. 2019 Mar;321(12):1165-75.
12. Lewis T, Truog W, Norberg M, Ballard PL, Torgerson D; Group TS. Genetic variation in CRHR1 is associated with short-term respiratory response to corticosteroids in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2019;85:625-33.
13. Wai KC, Kohn MA, Ballard RA, Tuog WE, Balck DM, Asselin JM, et al. Early cumulative supplemental oxygen predicts bronchopulmonary dysplasia in high risk extremely low gestational age newborns. *J Pediatr*. 2016 Out;177:97-102.e2.
14. Baud O, Maury L, Lebaill F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1827-36.

15. Hunt K, Dassios T, Ali K. Volume targeting levels and work of breathing in infants with evolving or established BPD. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2019;104:F46-F9.
16. Hsiao CC, Lin HC, Chang YJ, Yang SP, Taso LY, Lee CH, et al. Intravenous fish oil containing lipid emulsion attenuates inflammatory cytokines and the development of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: A double-blind, randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1045-52.
17. Marr BL, Mettelman BB, Bode MM, Gross SJ. Randomized trial of 42-day compared with 9-day courses of dexamethasone for the treatment of evolving bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2019;211:20-6.e1.
18. Hunt KA, Dassios T, Greenough A. Proportional assist ventilation (PAV) versus neurally adjusted ventilator assist (NAVA): effect on oxygenation in infants with evolving or established bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 2020 Jun;179(6):901-8.
19. Kugelman U, Peniakov M, Zangen S, Shiff Y, Riskin A, Iofe A, et al. Inhaled hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate in bronchopulmonary dysplasia. A double-blind, randomized, controlled pilot study. *J Perinatol*. 2017 Fev;37(2):197-202.
20. Hus JV, Jeukens-Visser M, Koldewijn K, Holman R, Kok JH, Nollet F, et al. Early intervention leads to long-term developmental improvements in very preterm infants, especially infants with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2016 Jul;105(7):773-81.

