



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANDREIA DANIELA PEREIRA FERNANDES**

***DISPLASIA BRONCOPULMONAR***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DOUTORA RAQUEL HENRIQUES  
PROFESSORA DOUTORA JENI CANHA**

**MARÇO/2012**

*“A Medicina é uma ciência de incerteza e uma arte de probabilidade”*

**Sir William Osler**

## **AGRADECIMENTOS**

---

Agradeço à Professora Jeni Canha, Professora Associada Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e cuja orientação e colaboração foi crucial para a realização deste trabalho. Agradeço pelo apoio, incentivo e sugestões e ainda pelo seu espírito crítico que contribuíram significativamente para a qualidade deste trabalho.

Agradeço à Doutora Raquel Henriques, Assistente de Neonatologia da Maternidade Daniel de Matos, por toda a disponibilidade, dedicação, motivação, conhecimento e experiência transmitidos, sem os quais a realização deste trabalho não seria possível.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e incentivo ao longo da vida e por me facultarem todos os meios morais e materiais necessários ao alcance do sucesso durante o meu percurso académico. Ao meu namorado João, pela paciência e compreensão que me dedicou ao longo deste trabalho. À Inês, Ângela, Rita e Maria Inês.

A todos os colegas de faculdade, por me continuarem a acompanhar nesta jornada e aos amigos de Trás-os-Montes que, apesar de distantes, estão sempre tão próximos.

Obrigado Coimbra por este teu encanto que nos (pre)enche de saudade!

## **RESUMO**

---

**Introdução:** A displasia broncopulmonar (DBP) foi definida pela primeira vez em 1967 por Northway et al. como uma forma de doença pulmonar crónica que se desenvolve em recém-nascidos prematuros tratados com oxigénio e ventilação mecânica. No entanto a definição original tem sido amplamente modificada ao longo das últimas quatro décadas, e a incidência tem aumentado à medida que aumenta a sobrevivência dos prematuros e a extrema prematuridade.

**Objectivos:** O objectivo deste trabalho consiste em fazer uma revisão actualizada sobre a definição de DBP, a incidência, a etiopatogenia, terapêutica, medidas de prevenção e prognóstico.

**Material e Métodos:** Foi efectuada uma vasta revisão da literatura existente sobre esta área, nomeadamente artigos científicos e de revisão indexados na MEDLINE (*United States National Library of Medicine*), PubMed e Science Direct Journals nos últimos 40 anos; utilizou-se também o motor de busca Google e livros de texto da área da Neonatologia.

**Desenvolvimento:** A DBP é uma das principais complicações do parto prematuro. Devido aos avanços nos cuidados perinatais, as características clínicas e a história natural das crianças afectadas por DBP tem-se alterado significativamente nas últimas décadas. A apresentação severa da “clássica” forma de DBP, descrita por Northway et al. (1967) foi substituída por uma forma clínica mais branda, designada de “nova” DBP. O diagnóstico de DBP baseia-se, actualmente, na necessidade de oxigénio suplementar, pelo menos, 28 dias após o nascimento, e a sua gravidade é classificada de acordo com o suporte respiratório exigido às 36 semanas de idade corrigida. A etiologia da DBP é multifactorial, incluindo

imaturidade pulmonar, insuficiência respiratória, oxigenoterapia e ventilação mecânica, infecção e inflamação perinatal, persistência do canal arterial e perturbações do desenvolvimento alveolar e capilar. Com base no actual conhecimento da patogenia da doença têm sido utilizadas várias estratégias terapêuticas, focadas na prevenção da DBP através da correcção da deficiência de surfactante, em prematuros com síndrome de dificuldade respiratória, usando surfactante exógeno, e também através da melhoria das técnicas de ventilação mecânica. Outra abordagem que se tem desenvolvido está focada na gestão dos factores envolvidos nos processos de reparação do pulmão imaturo lesado. Esses factores incluem o uso de inibidores da cascata inflamatória, antioxidantes e os inibidores de fibrose. As crianças afectadas sofrem morbidade respiratória crónica, como asma e hipertensão pulmonar, e a função pulmonar pode deteriorar-se durante o primeiro ano após o nascimento, além de poder exigir re-hospitalizações frequentes. Muitas crianças com DBP sofrem também um comprometimento cardiovascular e cognitivo com défices globais ou parciais a nível do desenvolvimento neurológico, paralisia cerebral, desnutrição e má progressão estaturoponderal. A maioria das mortes ocorre no primeiro ano de vida, mais frequentemente por insuficiência cardio-respiratória e sépsis.

**Conclusões:** A DBP constitui uma das principais preocupações por parte dos neonatologistas, sendo motivo de inúmeras pesquisas em relação aos seus mecanismos fisiopatológicos, recursos terapêuticos e profiláticos. Com o emprego dos surfactantes exógenos, o uso de corticosteróides pré-natais e as novas técnicas de ventilação mecânica menos agressivas contribuiu-se para uma melhoria na sobrevivência destas crianças. Uma melhoria constante a nível dos cuidados perinatais ao longo destes anos não tem permitido uma redução no número de recém-nascidos prematuros que desenvolvem DBP, devido à extrema prematuridade e ao aumento da sobrevivência dos prematuros. O prognóstico geral depende do grau de disfunção

pulmonar e da coexistência de outros problemas. A DBP está associada a internamentos prolongados nas unidades intensivas neonatais e a um elevado risco de mortalidade e morbidade neonatal.

## **PALAVRAS-CHAVE**

---

Displasia Broncopulmonar, oxigenoterapia, ventilação mecânica, prematuridade, inflamação, tratamento, prevenção.

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) was first defined in 1967 by Northway et al. as a form of chronic lung disease that develops in preterm newborns treated with oxygen and mechanical ventilation. The original definition has, however, been greatly modified in the course of the past four decades and the rate of incidence has increased alongside the survival rate of extreme prematures and extreme prematurity.

**Objectives:** The purpose of this work is to make an updated review about the definition of BPD, the rate of incidence, the etiopathogenesis, therapeutic, prevention measures and prognosis.

**Material and Methods:** A vast review on the existing literature of the field was made, namely MEDLINE (*United States National Library of Medicine*) Indexed peer-reviewed scientific articles, PubMed and Science Direct Journals of the past 40 years; the Google search engine was also used, as well as text books of the Neonatology area.

**Development:** BPD is one of the main complications of premature birth. Due to the advancements in perinatal care, the clinical characteristics and natural history of BPD affected children has changed significantly in the past decades. The severe presentation of the “classic” BPD, described by Northway et al (1967) has been replaced by a gentler clinical form, named “new” BPD. The diagnosis of BPD is based, nowadays, in the need of supplemental oxygen, at the least, 28 days after birth and its severity is classified in accordance with the required respiratory support at 36 weeks postmenstrual age. The etiology of BPD is multifactorial, including pulmonary immaturity, respiratory insufficiency, oxygen therapy and mechanical ventilation, perinatal infection and inflammation, patent ductus

arteriosus and disturbances in the capillary and alveolar development. With the actual knowledge of the pathogenesis of the illness a number of therapeutic strategies have been used, focused in the prevention of BPD through the correction of the surfactant deficiency in prematures with respiratory distress syndrome, using exogenous surfactant, and also through the improvement of mechanical ventilation techniques. Another approach that has seen some development is focused in the managing of related factors in the injured immature lung repairing processes. These factors include the use of inflammatory cascade, antioxidants and fibrosis inhibitors. The affected infants suffer chronic respiratory morbidity, like asthma and pulmonary hypertension, and lung functioning may deteriorate during the first year after birth, with a possibility for frequent hospital internments. Many BPD afflicted infants may have a compromised cardiovascular function and cognitive function and global neurological development deficits, brain paralysis, failure to thrive and malnutrition. Most deaths occur in the first year of life, frequently because of cardio-respiratory failure or sepsis.

**Conclusions:** BPD is one the neonatologists main concerns, therefore receiving greater attention, and it has been the focus of countless research related to its pathophysiological mechanisms, etiology, and, most importantly, the use of new therapeutic and prophylactic resources. There has been an improvement of survival rates of these children with the use of exogenous surfactants, the use of pre-natal corticosteroid and the new less aggressive mechanical ventilation techniques. A constant improvement of perinatal care along the years has not allowed for a reduction in the number of premature newborns that develop BPD, due to extreme prematurity and the increased survival rates of premature infants. The general prognosis depends on the severity of the pulmonary dysfunction and of the coexistence of other problems. BDP is associated with prolonged internments in neonatal intensive care units and with a high neonatal and post-natal death risk and morbidity.

## **KEYWORDS**

---

Bronchopulmonary dysplasia, oxygen therapy, mechanical ventilation, prematurity, inflammation, treatment, prevention.

# ÍNDICE

---

INTRODUÇÃO .....	11
<b>I. DISPLASIA BRONCOPULMONAR.....</b>	<b>14</b>
DEFINIÇÃO E EVOLUÇÃO DA DEFINIÇÃO .....	15
EPIDEMIOLOGIA.....	20
ETIOPATOGENIA .....	23
1. Imaturidade .....	24
2. Ventilação Mecânica.....	25
3. Toxicidade do Oxigênio.....	27
4. Infecção Pré-Natal e Pós-Natal.....	28
5. Inflamação .....	30
6. Genética .....	32
7. Alterações do Surfactante .....	34
8. Persistência do Canal Arterial.....	35
9. Desnutrição .....	36
FISIOPATOLOGIA.....	38
HISTOPATOLOGIA.....	41
CLÍNICA .....	43
1. Função Respiratória .....	43
2. Circulação Pulmonar.....	44
<b>II. TERAPÊUTICA E MEDIDAS PREVENTIVAS.....</b>	<b>46</b>
MEDIDAS PREVENTIVAS.....	47
1. Corticosteróide Pré-Natal .....	47
2. Corticosteróide Pós-Natal Precoce .....	48
3. Corticosteróide Inalado Pós-Natal Precoce .....	49
4. Surfactante .....	50
5. Caféina.....	51
6. Óxido Nítrico Inalado (NOI) .....	52
7. Superóxido Dismutase .....	53

8. Vitamina A.....	53
9. Vitamina E.....	54
10. Glutathiona.....	55
11. Encerramento do Canal Arterial .....	55
12. Restrição de Fluidos.....	56
13. Oxigenoterapia.....	57
14. Estratégias de Ventilação.....	58
a) Hipercapnia Permissiva .....	59
b) Ventilação Mecânica Invasiva .....	60
c) Ventilação de Alta Frequência.....	62
d) Suporte Ventilatório Não-Invasivo .....	63
<b>TERAPÊUTICA .....</b>	<b>67</b>
1. Corticosteróide Pós-Natal “Tardio”.....	67
2. Corticosteróide Inalado Pós-Natal “Tardio” .....	67
3. Sildenafil.....	68
4. Broncodilatadores .....	68
5. Diuréticos.....	68
6. Suporte Nutricional.....	69
7. Fototerapia Agressiva .....	71
8. Estratégias de Ventilação na DBP estabelecida.....	72
9. Antibioterapia e Imunização .....	73
<b>III. PROGNÓSTICO .....</b>	<b>75</b>
<b>MORBILIDADE E MORTALIDADE .....</b>	<b>76</b>
▪ Paralisia Cerebral e Atraso do Desenvolvimento .....	76
▪ Problemas Respiratórios .....	77
▪ Má Progressão Estaturoponderal .....	78
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>80</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>84</b>

## INTRODUÇÃO

---

A Displasia Broncopulmonar (DBP) continua a ser uma patologia actual, com morbidade e mortalidade importantes. Também conhecida como doença pulmonar crónica da prematuridade, é uma das complicações mais desafiadoras em recém-nascidos (RN) prematuros.

Definida pela primeira vez por Northway et al. em 1967, como uma forma grave de doença pulmonar crónica, em RN prematuros com síndrome de dificuldade respiratória (SDR), submetidos a ventilação mecânica com elevadas pressões e altas concentrações de oxigénio suplementar. Estes RN mantinham-se dependentes de oxigénio aos 28 dias de vida e apresentavam uma progressão característica do padrão radiológico, com alterações pulmonares císticas.

A sua incidência tem sido crescente nas duas últimas décadas, em paralelo com uma melhoria significativa na sobrevivência destas crianças e com o aumento da sobrevivência de prematuros extremos, devido aos avanços nos cuidados perinatais que conduziram simultaneamente a uma alteração da doença pulmonar primária, substituindo o conceito inicial de DBP por uma forma mais ligeira.

A DBP continua a ser um grande desafio para os clínicos, com um risco considerável de mortalidade e morbidade a curto e longo prazo entre os prematuros, continuando a ser uma das patologias mais prevalentes e associada a sequelas graves a longo prazo, afectando, só nos EUA, cerca de 14 000 RN prematuros por ano (em 446 000 prematuros/ano) (Martin J, et al, 2009).

Desde a primeira descrição de DBP, tem havido grandes melhorias no conhecimento da sua fisiopatologia e factores de risco. A etiopatogenia da DBP é multifactorial e acredita-se que esses diferentes factores actuem de forma aditiva ou sinérgica provocando lesão do tecido

pulmonar em desenvolvimento. Os factores que contribuem para a patogenia da DBP estão bem descritos, no entanto, estudos recentes têm tentado demonstrar como estes factores modulam o desenvolvimento pulmonar. A **prematuridade**, sendo a incidência de DBP inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento. A **ventilação mecânica** e a **suplementação com oxigénio** com produção de radicais livres e barotrauma pelas elevadas pressões utilizadas durante a ventilação mecânica. **Infecção pré e pós-natal**, nomeadamente corioamnionite com libertação de mediadores inflamatórios. **Inflamação** e citocinas pró-inflamatórias e de sinalização contribuem para a lesão pulmonar e prejudicam o desenvolvimento pulmonar pré-natal e pós-natal. A **persistência do canal arterial** (PCA) que resulta num aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e edema intersticial, gerando diminuição da complacência pulmonar e aumento da resistência de via aérea. A **predisposição genética** para o desenvolvimento da DBP também tem sido debatido, embora o mecanismo ainda não esteja esclarecido, mas acredita-se que possa estar relacionado com um processo deficiente de reparação pulmonar. O estado de **nutrição** preservado contribui para o processo de diferenciação, regeneração e reepitelização do tecido pulmonar, sendo sugerida por alguns autores a associação da desnutrição com a DBP

Paralelamente, novas estratégias de ventilação e terapêuticas medicamentosas têm-se desenvolvido, não só para o tratamento da doença estabelecida mas também para a sua prevenção. A introdução do uso de corticoesteróides no período pré-natal, o tratamento com surfactante, as novas estratégias de ventilação mecânica, a conduta agressiva na persistência do canal arterial e nutrição mais adequada, resultaram em melhorias significativas no curso clínico dos RN prematuros com síndrome de dificuldade respiratória ao longo dos últimos 40 anos, tendo assim a gravidade da DBP sido modulada por mudanças na prática clínica. O prognóstico destas crianças é variável e depende da gravidade da doença. A morbidade e mortalidade são maiores no primeiro ano de vida, diminuindo nos anos seguintes. As crianças

com DBP têm um maior risco de comprometimento neurológico com atraso no desenvolvimento psicomotor e paralisia cerebral, má progressão estaturoponderal e uma acentuada alteração da função pulmonar, com hiper-reatividade podendo manter alterações respiratórias até à adolescência. RN com DBP têm uma susceptibilidade aumentada a infecções respiratórias nos primeiros 2 anos de vida.

Após a alta, é necessário um seguimento cuidadoso, nos primeiros anos de vida, destas crianças, para uma correcta avaliação do desenvolvimento global e da evolução da função respiratória.

## **I. DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

---

## DEFINIÇÃO E EVOLUÇÃO DA DEFINIÇÃO

---

Em meados de 1960, logo após a introdução da ventilação mecânica para o tratamento da síndrome de dificuldade respiratória, em crianças com doença da membrana hialina, começaram a aparecer casos de alterações pulmonares radiográficas que pareciam resultar da exposição a altas concentrações de oxigénio associada à ventilação mecânica.

A displasia broncopulmonar (DBP) foi inicialmente descrita por Northway et al. em 1967 para descrever a doença pulmonar, num grupo de prematuros, que desenvolveram insuficiência respiratória crónica e alterações pulmonares radiográficas após ventilação mecânica prolongada.

A lesão pulmonar nessas crianças foi atribuída principalmente ao uso de ventilação mecânica agressiva associada a altas concentrações de oxigénio inspirado. Estas crianças tinham sintomas respiratórios graves e alterações radiográficas características. Northway et al. (1967) acreditava que o factor crítico parecia ser a exposição a uma concentração de oxigénio inspirado superior a 80% por mais de 150 horas.

Nos finais de 1978 o *National Institute of Health (NIH)* convocou uma conferência, cujos resultados foram publicados em 1979 (Bancalari E, et al.), em que foram propostos critérios de diagnóstico para a DBP que incluíam uma dependência contínua de oxigénio durante os primeiros 28 dias associado a alterações clínicas e radiográficas compatíveis.

Embora estes critérios fossem apropriados para a apresentação “clássica” da DBP, eles foram ficando desadequados a uma nova realidade neonatal, porque frequentemente foram surgindo prematuros com necessidade intermitente de oxigénio nas primeiras semanas de vida e que posteriormente desenvolviam doença pulmonar crónica.

Para resolver este problema, muitos autores e clínicos têm este critério simplificado e diagnosticam DBP em crianças que são dependentes de oxigênio “no” dia 28. Embora esta abordagem simplificada possa funcionar na maioria dos RN, é possível que algumas crianças que não têm doença pulmonar significativa possam necessitar de oxigênio suplementar, aos 28 dias por outras condições agudas. Isso resultaria no diagnóstico inadequado de DBP naqueles RN que não apresentam alterações pulmonares crônicas. Assim como o inverso também poderá acontecer, ou seja, uma criança pode encontrar-se a respirar em ar ambiente “no” dia 28 e, posteriormente, desenvolver alterações pulmonares crônicas e dependência prolongada de oxigênio. Para evitar esses problemas, é essencial não usar a dependência de oxigênio num único momento como rótulo para ter ou não ter DBP, sendo importante incluir outros indicadores, tais como alterações radiográficas persistentes, uma duração mínima de oxigenoterapia e dependência de ventilação não invasiva.

Numa tentativa de contornar alguns dos problemas descritos anteriormente, e identificar as crianças mais severamente atingidas, nos anos 80, autores como Shennan et al. (1988) propuseram utilizar o conceito de necessidade de oxigênio suplementar às 36 semanas de idade corrigida como um melhor critério para DBP.

Este critério identifica um grupo de crianças com doença pulmonar mais grave e, portanto, pode prever melhor um resultado a longo prazo.

A DBP foi mais tarde caracterizada por Jobe AH, (1999) como uma patologia com graves alterações histológicas que incluíam enfisema, atelectasia e fibrose, metaplasia escamosa epitelial marcada e hipertrofia do músculo liso nas vias aéreas e nos vasos pulmonares (Margraf LR, et al., 1991). Essas alterações foram associadas a insuficiência respiratória grave, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (Abman SH, 2000).

Assim, o conceito original criado por Northway et al. tem sofrido algumas alterações ao longo do tempo. Ao mesmo tempo, tem havido um aumento notável na taxa de sobrevivência dos extremos prematuros, nos quais a imaturidade pulmonar subjacente desempenha um papel predominante na patogenia e na apresentação clínica da DBP. Esta nova apresentação tem criado algumas inconsistências e confusão na definição e nos critérios de diagnóstico da DBP.

Actualmente, as formas graves de DBP descritas por Northway et al. foram substituídas por uma forma da patologia mais ligeira, presentes em prematuros que apresentam apenas insuficiência respiratória moderada inicial e que por isso ficam menos tempo em suporte ventilatório, não sendo, portanto, expostos a pressões das vias aéreas ou concentrações de oxigénio excessivamente elevadas, os dois principais factores que teriam um papel chave na patogenia da forma original da DBP. Nestas crianças, a apresentação radiográfica também pode ser bastante diferente do padrão clássico descrito por Northway.

A forma mais branda da DBP, vista com mais frequência actualmente, é caracterizada principalmente por congestão pulmonar, uma resposta inflamatória difusa, e uma diminuição marcada na septação alveolar e um desenvolvimento vascular prejudicado. Estas mudanças são mais compatíveis com uma interrupção no desenvolvimento pulmonar do que com a lesão mecânica. No entanto, ainda não está claro até que ponto esta interrupção no desenvolvimento pulmonar seja secundária à exposição do pulmão imaturo aos efeitos do barotrauma e à toxicidade do oxigénio. Esta forma mais branda da doença tem sido descrita como “nova DBP”.

As mudanças na apresentação clínica da DBP nos últimos anos vieram alterar as definições originais de BPD. As várias definições existentes com falta de uniformidade nos critérios diagnósticos para DBP entre os clínicos explicam a grande variabilidade na incidência de DBP entre os diferentes centros (Bancalari E, Claure N, 2006).

Mais recentemente, o *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) organizou um novo seminário, em 2000, com o objectivo de tentar resolver as inconsistências nos critérios de diagnóstico da DBP e para chegar a uma melhor definição.

Como resultado deste seminário, houve uma proposta de critérios uniformes para diagnosticar DBP. A recomendação foi de usar a necessidade de oxigénio por mais de 28 dias para fazer o diagnóstico de DBP e incluir a dependência de oxigénio suplementar e/ou ventilação não invasiva até às 36 semanas de idade corrigida, para definir a gravidade da lesão pulmonar como nos mostra a Tabela I.

**Tabela I.** Critérios do NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) de diagnóstico e classificação da gravidade da DBP. (Adaptado de Jobe AH, Bancalari E, 2001. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Crit Care Med* 163:1723-1729).

	<b><i>Idade Gestacional</i></b>	
	<b>&lt; 32 Semanas</b>	<b>&gt; 32 Semanas</b>
<b><i>Momento de Avaliação</i></b>	36 Semanas de idade corrigida ou à alta hospitalar*	> 28 dias, mas < 56 dias de idade pós-natal ou à alta hospitalar*
	<b>Tratamento com oxigénio &gt;21% por pelo menos 28 dias</b>	
<b><i>DBP Ligeira</i></b>	Respira ar ambiente às 36 semanas de idade corrigida ou à alta hospitalar*	Respirar ar ambiente aos 56 dias de idade pós-natal ou à alta hospitalar*
<b><i>DBP Moderada</i></b>	Necessidade de O <sub>2</sub> <30% às 36 semanas de idade corrigida, ou à alta hospitalar*	Necessidade de O <sub>2</sub> < 30% aos 56 dias de idade pós-natal, ou à alta hospitalar*
<b><i>DBP Severa</i></b>	Necessidade de O <sub>2</sub> ≥ 30% e/ou pressão positiva (PPV ou NCPAP) às 36 semanas de idade corrigida, ou à alta hospitalar*	Necessidade de O <sub>2</sub> ≥ 30% e/ou pressão positiva (PPV ou NCPAP) aos 56 dias de idade pós-natal, ou à alta hospitalar*
* considerar o que ocorrer primeiro		
Abreviaturas: DBP (Displasia Broncopulmonar; PPV (Ventilação com pressão positiva; NCPAP (Pressão Positiva Contínua Nasal).		

## EPIDEMIOLOGIA

---

A epidemiologia e a incidência da DBP têm mudado muito ao longo dos últimos 40 anos. Nas quatro décadas desde a primeira descrição de DBP, prematuros extremos têm sobrevivido em maior número. As taxas de incidência da DBP variam de acordo com a definição aplicada, a distribuição da idade gestacional e outras características da população, bem como do centro médico.

Afectando aproximadamente um quarto dos RN com peso de nascimento inferior a 1500g (RN de muito baixo peso - RNMBP), a DBP está associada a internamentos prolongados nas unidades intensivas neonatais e a um elevado risco de mortalidade e morbidade neonatal e após o período neonatal (Sauve RS e Singhal N, 1985).

Dados do *Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* (NICHD Neonatal Network) e de outros autores como Northway Jr. WH. (1990) e Parker et al. (1992) sugerem que as taxas estáveis ou crescentes de DBP estão intimamente ligadas com a progressiva melhoria na sobrevivência de prematuros extremos e/ou prematuros com muito baixo peso ao nascer.

RNMBP representam 97% dos casos de DBP (Walsh MC et al., 2006). As taxas mais elevadas de DBP são observadas em crianças com menor peso de nascimento e idade gestacional mais imatura.

Fanaroff et al. (2007) em NICHD Neonatal Network relataram que as taxas de DBP (como dependência de oxigénio às 36 semanas de idade corrigida) entre crianças com peso de nascimento entre 501-1500g, durante o período de 1997 a 2002 foram 22% do total; 46% para 501-750g, 33% para 751-1000g, 14% para 1001-1250g e 6% para 1251-1500g de peso ao nascer.

Existe uma variabilidade substancial nas taxas de DBP entre os diferentes centros médicos com estimativas de prevalência de DBP, em RN ventilados por deficiência de surfactante, que variam de 4% a 40% em todos os centros. Esta variabilidade provavelmente indica as diferenças existentes na definição clínica de DBP nos vários centros, a proporção de RN com prematuridade extrema, os cuidados assistenciais e características populacionais.

Usando uma definição contemporânea de DBP, com necessidade de oxigénio às 36 semanas de idade corrigida os dados de Payne et al. (2006) do Vermont Oxford Network (VON) sugerem que as diferenças entre os centros persistem e não são totalmente erradicadas através da aplicação da mesma definição.

Recentemente, Payne et al. (2006) num estudo em crianças nascidas nos centros VON demonstrou que a taxa média de DBP em crianças com peso ao nascer entre 501 – 1500g foi de 29% e as taxas locais individuais variaram de 13,4% para 66% em 2001, de 4% para 58,3% em 2003.

A variabilidade das taxas de DBP, entre os diferentes centros, também é observada internacionalmente. Entre as 494 463 crianças nascidas em 2003 com idades gestacionais entre as 24 e as 31 semanas, em centros de 10 regiões europeias, a taxa de DBP (necessidade de oxigénio às 36 semanas de idade corrigida) segundo Zeitlin et al (2008), variaram entre 10,5% e 21,5%.

Um estudo multicêntrico nacional do Registo de Nacional de RNMBP, entre 1996 e 2003, teve como objectivo conhecer os casos de DBP bem como a sua mortalidade e morbiliade. O estudo revelou que em Portugal surgem em média cerca de 150 novos casos por ano. Entre 1996 e 2000 registaram-se 776 casos, correspondendo a cerca de 22% do total de RN de muito baixo peso (RNMBP), se considerarmos a dependência de oxigénio aos 28 dias de vida, (Registo Nacional de RNMBP, 2002). A morbiliade nestes RN também foi superior à da totalidade dos RN. A mortalidade foi maior nas primeiras semanas.

Os dados mais recentes do registo nacional de RNMNP apresentam uma taxa de incidência de DBP, entre o ano de 2005 e 2011, de aproximadamente 20,7%, do total de RNMBP se considerarmos a dependência de O2 aos 28 dias e/ou às 36 semanas de idade corrigida.

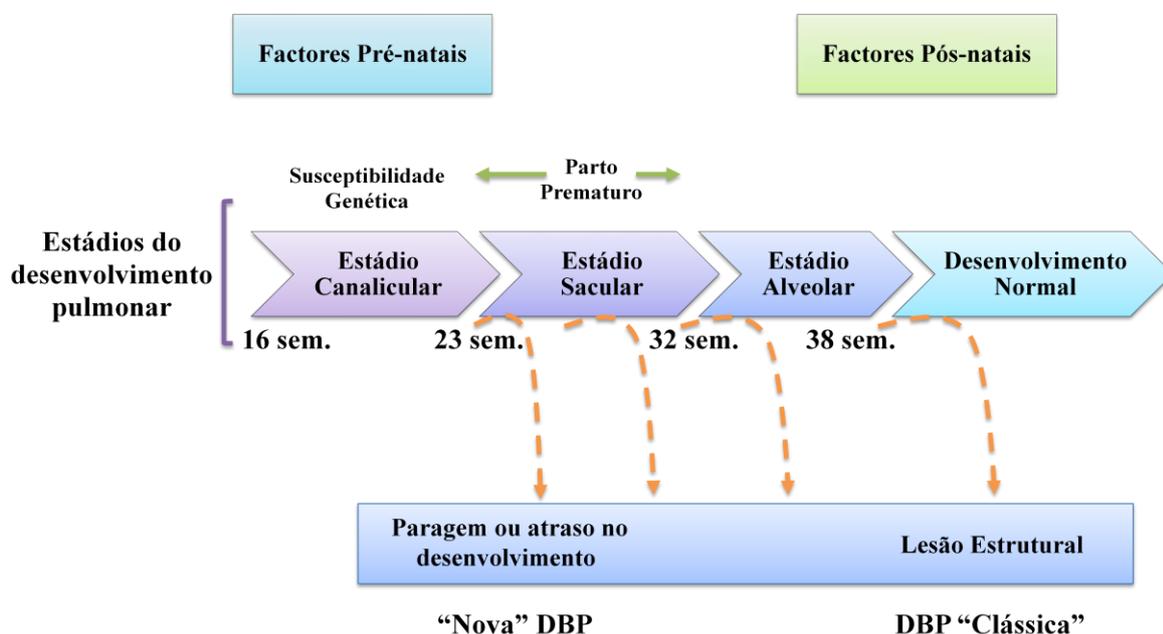
Uma análise de 5 anos na Maternidade Júlio Dinis entre Janeiro de 1997 e Dezembro de 2001 demonstrou que durante estes 5 anos tiveram alta da Unidade de Neonatologia da Maternidade Júlio Dinis (UCI) 62 RN (4,2%) com diagnóstico de DBP, de um total de 1475 RN com idade gestacional inferior a 37 semanas.

Dos 62 RN, 55% eram do sexo masculino e 45% do sexo feminino. As idades gestacionais encontravam-se entre as 24 e as 35 semanas e o peso ao nascer variou entre 590g e 2010g (mediana 905g), sendo que 94% eram RN de muito baixo peso, inferior a 1500g.

Um outro estudo português (Guimarães H, et al., 2010) com 256 RN, com idade gestacional inferior a 30 semanas e/ou peso de nascimento inferior a 1250g, admitidos em 5 unidades portuguesas entre 1 de Janeiro de 2004 e 31 de Dezembro de 2006, mostrou que a prevalência global de DBP foi de 12,9% e que a prevalência nos 5 centros variou entre 13,5% e 2,7%.

## ETIOPATOGENIA

A patologia da displasia broncopulmonar (DBP) é complexa e mal compreendida, a sua etiologia é multifactorial e resulta da exposição a factores pré-natais e pós-natais que perturbam o desenvolvimento pulmonar e podem causar um processo inflamatório e danos ao pulmão altamente vulnerável do prematuro (Figura I).



**Figura I.** O momento em que ocorre a exposição a estes factores que provocam dano pulmonar resulta numa paragem do desenvolvimento pulmonar, quer seja por alteração na maturação pulmonar ("nova" DBP) quer seja por lesão estrutural do pulmão ("antiga" DBP). (Adaptado de Baraldi E e Filippone M, 2007. Chronic lung disease after premature birth. N Engl J Med; 357:1946)

Os factores associados a um risco elevado de desenvolver DBP são:

## 1. IMATURIDADE

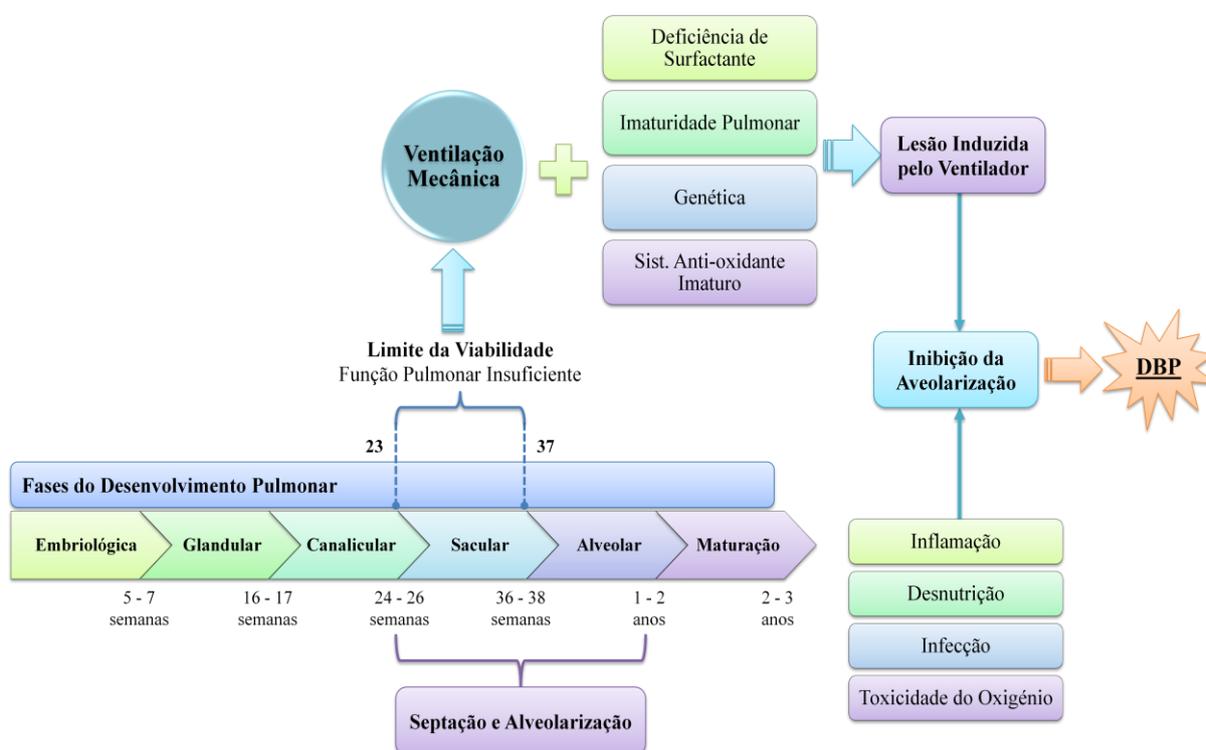
A incidência da DBP tem uma relação inversa com a idade gestacional. O pulmão parece ser um dos órgãos mais susceptível a danos, sobretudo, durante o estadio sacular do desenvolvimento pulmonar, que ocorre entre as 23 e 32 semanas de gestação. Nesta fase, o pulmão prematuro ainda não apresenta as estruturas pulmonares adequadamente desenvolvidas, expressa deficiência de surfactante com redução da complacência, tem os mecanismos antioxidantes subdesenvolvidos e uma *clearance* de líquidos inadequada (Baraldi E, Filippone M, 2007).

A imaturidade estrutural e funcional do pulmão prematuro aumenta o risco de lesão e perturbação do normal desenvolvimento alveolar e vascular pulmonar a partir de lesões externas pré e pós-natais, sendo proposto que a “nova” DBP pode ser uma consequência dessa alteração do desenvolvimento pulmonar (Jobe, AH, 1999).

Também a restrição do crescimento intra-uterino, em prematuros (com idade gestacional inferior a 28 semanas), parece ser um factor de risco independente para a DBP e acredita-se que pode ter um impacto significativo sobre a vulnerabilidade da lesão pulmonar. É possível que a restrição do crescimento intra-uterino seja meramente um marcador de outras características do ambiente uterino que causam um crescimento e/ou funcionamento anormal do pulmão fetal ou neonatal. Parece provável que os factores que controlam o crescimento fetal tenham um impacto significativo sobre o desenvolvimento pulmonar e, desta forma, possam contribuir com um risco aumentado de doença pulmonar crónica (Bose C, et al., 2009).

## 2. VENTILAÇÃO MECÂNICA

A DBP foi relatada pela primeira vez em RN que receberam elevadas concentrações de oxigênio em associação com a ventilação mecânica com pressão positiva. O prejuízo causado pela ventilação mecânica, segundo Allison BJ, et al. (2008) é devido a grandes pressões/volumes correntes que provocam hiperdistensão das vias aéreas e dos espaços alveolares (baurotrauma / volutrauma) e colapso no final da expiração com consequente diminuição da complacência estática pulmonar.



**Figura II** – O efeito do ventilador na lesão pulmonar e outros factores que afectam o desenvolvimento dos pulmões, e sua relação com doença pulmonar crônica. Adaptado de Attar MA, Donn SM, 2002. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. Semin Neonatol 7:353 – 60.

O estiramento mecânico do pulmão imaturo distorce as células e a matriz extracelular, que conduzem a alterações na expressão de factores de crescimento e mediadores

inflamatórios. A inflamação nas vias aéreas e nos alvéolos em desenvolvimento leva a alterações na maturação pulmonar (Figura II).

A ventilação com pressão positiva induz ainda lesões bronquiolares. As perturbações das vias aéreas manifestam-se por uma resistência pulmonar aumentada.

As diferenças no uso da ventilação mecânica podem explicar algumas das variações nas taxas de DBP entre os hospitais. Por causa da evidência, que a ventilação mecânica agressiva desempenha um papel importante na patogenia da DBP, optou-se por uma abordagem mais conservadora na ventilação neonatal. Esta abordagem é um dos factores, do qual resultou uma forma mais branda da DBP. Como resultado, as lesões pulmonares características da DBP “clássica” são menos comuns, e só são vistas em crianças com doença severa.

### **3. TOXICIDADE DO OXIGÉNIO**

Northway et al. (1967) originalmente atribuiu a DBP à toxicidade pelo oxigénio, estando invariavelmente associada a altas concentrações de oxigénio por mais de 150 horas.

Sabe-se actualmente que a exposição prolongada a altas concentrações de oxigénio inspirado implica um complexo conjunto de efeitos bioquímicos, microscópicos e anatómicos que danificam o tecido pulmonar, embora se desconheça o nível exacto ou a duração da exposição necessária para que esses danos ocorram (devido à variação genética).

O dano celular é causado pelo excesso de produção de espécies reactivas citotóxicas de oxigénio (por exemplo de radicais livres de superóxido, peróxido de hidrogénio, radicais livres de hidroxilas e de oxigénio singuleto), através da oxidação de enzimas, inibição de proteases e da síntese de ADN, diminuição da síntese de surfactante e peroxidação de lípidos. Todos estes mecanismos actuam como factores quimiotáticos de células inflamatórias sobrecarregando o sistema antioxidante imaturo dos RN.

Os prematuros possuem defesas antioxidantes inadequadas devido a deficiências de alguns nutrientes (vitaminas A e E, ferro, cobre, zinco e selénio) ou devido à imaturidade dos sistemas antioxidantes (enzima superóxido dismutase, catalase, glutaciona peroxidase, glutaciona-S-transferase). A actividade da catalase, glutaciona peroxidase, e da superóxido dismutase, no sangue do cordão, é mais baixa nos prematuros do que em RN de termo. Há também evidências de variação genética nos sistemas antioxidantes (Frank L e Sosenko IR, 1987).

#### **4. INFECCÃO PRÉ-NATAL E PÓS-NATAL**

A corioamnionite é uma das principais causas de parto prematuro, sendo a corioamnionite grave mais frequente em partos pré-termo antes das 30 semanas de gestação.

A infecção pré-natal, nomeadamente a corioamnionite, pode contribuir para o desenvolvimento de DBP. Watterberg KL, et al., (1996) afirmou que prematuros ventilados com história de corioamnionite, confirmada histologicamente, apresentavam menor incidência do síndrome de dificuldade respiratória, mas taxas mais elevadas de DBP em paralelo com crianças não expostas.

Verificou-se (Yoon BH, et al., 1997) um aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias (interleucina IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8) no líquido amniótico das crianças que posteriormente desenvolveram DBP em comparação com aquelas que não desenvolveram. As taxas de DBP estão aumentadas em RN que estiveram expostos a níveis elevados do factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) no líquido amniótico. Também se verificou, uma resposta inadequada ao surfactante em prematuros nascidos de mães com corioamnionite grave e consequentemente um risco aumentado de DBP.

Por outro lado, Van Marter et al. (2002), encontraram uma menor incidência de DBP em RN com corioamnionite, histologicamente confirmada, tendo sido associada a um aumento do risco de DBP se a criança desenvolver uma infecção pós-natal posteriormente ou se estiver em ventilação assistida por mais de 7 dias.

No entanto, em modelos animais, a exposição a uma endotoxina intra-uterina leva a perturbações de crescimento alveolar e da vascularização.

A infecção por *Ureaplasma urealyticum*, em particular, parece causar uma resposta inflamatória desregulada que prejudica o desenvolvimento pulmonar, resultando em DBP (Viscardi RM, Hasday JD, 2009). Goldenberg et al. (2008) relatou recentemente que 23% das crianças nascidas entre as 23 e as 32 semanas de gestação têm culturas positivas, do sangue

do cordão umbilical, para micoplasmas genitais (*Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*).

A sépsis neonatal, também, está associada a um risco aumentado de DBP, tendo sido demonstrado num estudo observacional de 798 RN prematuros, de um centro australiano, nascidos entre 1992 e 2004 (Lahra MM, et al, 2009). A sépsis neonatal foi considerada um factor de risco independente para DBP.

Neste estudo a sépsis por estafilococos coagulase-negativos foi associada a um risco aumentado de DBP, semelhante ao da sépsis causada por outros microorganismos gram-positivos e gram-negativos. Os estafilococos coagulase-negativos são geralmente interpretados como microorganismos com pouco interesse clínico e raramente patogénicos excepto em situações de doentes imunodeprimidos ou com dispositivos protésicos de longa permanência. A infecção por estafilococos coagulase-negativos é relevante em RN muito prematuros, os quais são imunologicamente imaturos e frequentemente requerem procedimentos invasivos, apresentando assim um risco potencial de bacteriémia.

Outros estudos têm também sugerido uma associação entre a infecção por estafilococos coagulase-negativos com a doença pulmonar crónica e a paralisia cerebral.

A sépsis por fungos, nomeadamente por *Candida albicans*, foi associada, neste mesmo estudo, a um risco aumentado de doença pulmonar crónica em RN de muito baixo peso.

## **5. INFLAMAÇÃO**

A inflamação é a via final comum dos factores que provocam lesão pulmonar. O processo inflamatório ocorre pela agressão ao epitélio respiratório e ao endotélio capilar pulmonar, provocando libertação de mediadores pró-inflamatórios e citocinas quimiotáticas (IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, interferon gama, quimiocinas, moléculas de adesão celular, proteases e factores de crescimento). Estes biomarcadores inflamatórios estão presentes em grandes concentrações em crianças que desenvolveram DBP em comparação com aquelas que não desenvolveram.

Segundo Bose CL, et al. (2008), logo após o nascimento pré-termo, estes biomarcadores, utilizam interacções complexas, que alteram a maturação pulmonar subsequente. A presença destes factores está associado à activação do complemento, aumento da permeabilidade vascular, que contribui para o edema intersticial, alveolar e da via aérea, extravasamento de proteínas e mobilização de neutrófilos para dentro do espaço intersticial e alveolar. A interacção entre os macrófagos e outros tipos de células (células endoteliais e epitéliais) perpetua a produção de mediadores pró-inflamatórios e mantém o ciclo de lesão pulmonar, assim como a persistência destes factores e a diminuição das citocinas de contra-regulação (IL-10 e IL-17) podem levar a inflamação persistente e irregular.

Há evidências, em ovelhas fetais que, na presença de corioamnionite, há recrutamento dos neutrófilos no pulmão imaturo e expressão de mediadores pró-inflamatórios, tais como endotoxina e IL-1 alfa, IL-1 beta, lesão microvascular do pulmão, diminuição do factor de crescimento do endotélio vascular, redução da actividade do óxido nítrico sintetase, proliferação de músculo liso e interrupção da septação alveolar.

O desenvolvimento da DBP pode começar antes do nascimento, em alguns RN, devido à exposição intra-uterina a citocinas pró-inflamatórias, possivelmente devido à corioamnionite.

Recentemente, Paananen R, et al. (2009), demonstrou que RN com corioamnionite severa e com elevadas concentrações de IL-8 no sangue do cordão umbilical tinham um risco aumentado de desenvolver DBP.

O mesmo estudo demonstrou ainda, que a concentração plasmática de IL-8 poderia ser utilizada para prever o risco de desenvolver DBP. A sua concentração no primeiro dia pós-natal previu a gravidade da doença, às 36 semanas de idade corrigida, entre os lactentes com corioamnionite, embora algumas destas crianças com níveis elevados de IL-8 plasmática, não se tenha confirmado histologicamente a presença corioamnionite.

A inflamação pode ser resultado da infecção ou outra agressão externa (ventilação mecânica e toxicidade do oxigénio); pode também ser condicionada por alterações hemodinâmicas (persistência do canal arterial ou hipertensão pulmonar). A imaturidade e o terreno genético condicionam a resposta inflamatória.

## 6. GENÉTICA

A predisposição genética parece influenciar o desenvolvimento de DBP. Estudos em gémeos monozigóticos e dizigóticos prematuros têm confirmado que a susceptibilidade para DBP tem terreno genético (Lavoie PM, et al., 2008).

Para determinar essa susceptibilidade genética e examinar a relação entre genes específicos e a DBP, foram realizados vários estudos, que segundo Haataja R, et al. (2005), revelaram, por exemplo, que uma deleção do intrão 4 (i4del) da proteína B do surfactante (SP-B) aumentava significativamente o risco de DBP. A presença de polimorfismos e mutações em genes dos componentes do surfactante, particularmente no gene da SP-B, parece estar, deste modo, associado à DBP. Regiões do genoma do intrão têm papéis reguladores na expressão do gene, e, desta maneira, os RN com as deleções são propensos a produzir menos SP-B essencial para a normal morfogénese do pulmão e a sua alveolarização. Estes sítios de deleção (i4del) parecem também estar relacionados com a cascata inflamatória.

Alguns estudos também analisaram a associação entre DBP e polimorfismos individuais de nucleótidos para a expressão do gene do factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), factor de crescimento transformador beta (TGF $\beta$ ), e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1). No entanto, os dados destes estudos, sugerem que estes polimorfismos individuais de nucleótidos não desempenham um papel significativo na determinação do risco para o desenvolvimento de DBP.

Outros estudos revelaram ainda, que os polimorfismos dos genes que codificam o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) estavam associados a um risco aumentado de desenvolver DBP. O VEGF desempenha um importante papel regulador no desenvolvimento vascular fisiológico, sendo que alterações na sua transcrição podem provocar um desenvolvimento anormal na formação da vascularização pulmonar (Kwinta P, et al., 2008).

Polimorfismos em citocinas pró e anti-inflamatórias e nos seus receptores, nas proteases e nos seus inibidores, e em enzimas anti-oxidantes provavelmente serão identificados como possíveis contributos para o desenvolvimento de DBP e para a gravidade desta.

Recentemente, um estudo piloto português, de Rocha G, et al. (2011), teve como objectivo avaliar a associação entre alelos do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) e a susceptibilidade para desenvolver DBP. Foram estudados 156 RN prematuros, com idade inferior a 32 semanas de gestação, vivos às 36 semanas de idade gestacional corrigida. Os resultados sugeriram uma associação entre o sistema HLA e a susceptibilidade para desenvolver DBP, levando a pensar, que um mecanismo auto-imune pode estar implicado na patogenia da doença.

Apesar dos inúmeros estudos que têm vindo a ser realizados, o mecanismo genético ainda não se encontra totalmente esclarecido. Várias linhas de evidência sugerem que a “nova” DBP provavelmente representa uma desordem poligénica que estará relacionada com o processo de desenvolvimento e de reparação pulmonar, com maior ou menor estímulo para a reestruturação do tecido pulmonar normal.

## **7. ALTERAÇÕES DO SURFACTANTE**

A DBP tem sido associada a alterações persistentes do surfactante. O atraso na recuperação ou a falta tardia de surfactante no período pós-natal pode desempenhar um papel importante na patogenia da DBP.

Merril JD, et al. (2004) realizou um estudo prospectivo, para examinar o estado do surfactante em RN de alto risco para DBP. Analisou 247 amostras de secreções traqueais, de 68 RN com idades entre as 23 e as 30 semanas de gestação, que permaneceram com ventilação assistida durante 7 a 84 dias. Destes RN, 75% apresentavam uma tensão superficial anormalmente baixa. Nas amostras com tensão superficial anormal, foram medidas as proteínas A, B, e C, do surfactante que se apresentaram reduzidas em 50%, 80% e 72%, respectivamente. Concluindo assim, que a maioria dos RN prematuros que necessitaram de suporte ventilatório contínuo após 7 dias de idade apresentavam disfuncionalidade do surfactante, que estavam associados a uma deficiência de SP-B e SP-C.

Um outro estudo piloto recente (Laughon M, et al., 2009), controlado e randomizado, com 136 prematuros, que necessitaram de ventilação assistida e uma fração de oxigênio inspirado superior a 30% e que receberam surfactante nos dois primeiros dias de vida, quando indicado clinicamente. Os RN eram incluídos no estudo, entre os três e os dez dias de vida, e distribuídos aleatoriamente em três grupos que recebiam respectivamente, surfactante sintético em doses baixas, em doses elevadas e placebo. Os resultados da incidência de mortalidade ou de displasia broncopulmonar foram de 66% no grupo com placebo, 79% no grupo com doses baixas de surfactante sintético, e 58% no grupo com doses altas de surfactante sintético. Embora tenha havido uma tendência de menor necessidade de oxigênio nos grupos com altas doses de surfactante, em comparação com os restantes grupos, estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Existe ainda um longo caminho a percorrer para se poder perceber qual a verdadeira relação entre as alterações existentes a nível do surfactante e o desenvolvimento de DBP.

## **8. PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL**

A associação da persistência do canal arterial (PCA) e o risco aumentado de desenvolver DBP tem sido frequentemente reportada.

A PCA provoca um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e conseqüente edema intersticial pulmonar, gerando diminuição da complacência pulmonar e aumento da resistência da via aérea o que conduz a uma troca gasosa menos eficiente e que leva a danos nos capilares pulmonares, fazendo com que haja extravasamento de neutrófilos, desencadeando o processo inflamatório. Paralelamente, pode resultar na necessidade de usar uma estratégia ventilatória mais agressiva e prolongada, aumentando, assim, o risco de desenvolver DBP (Rojas MA, et al., 1995).

## **9. DESNUTRIÇÃO**

A nutrição desempenha claramente um papel importante no desenvolvimento e maturação pulmonar. Por esse motivo a desnutrição tem efeitos adversos significativos na função pulmonar. O estado nutricional preservado contribui para o processo de diferenciação, regeneração e reepitelização do tecido pulmonar, sendo sugerida por alguns autores (Manoj A, et al., 2006) a associação da desnutrição com a DBP.

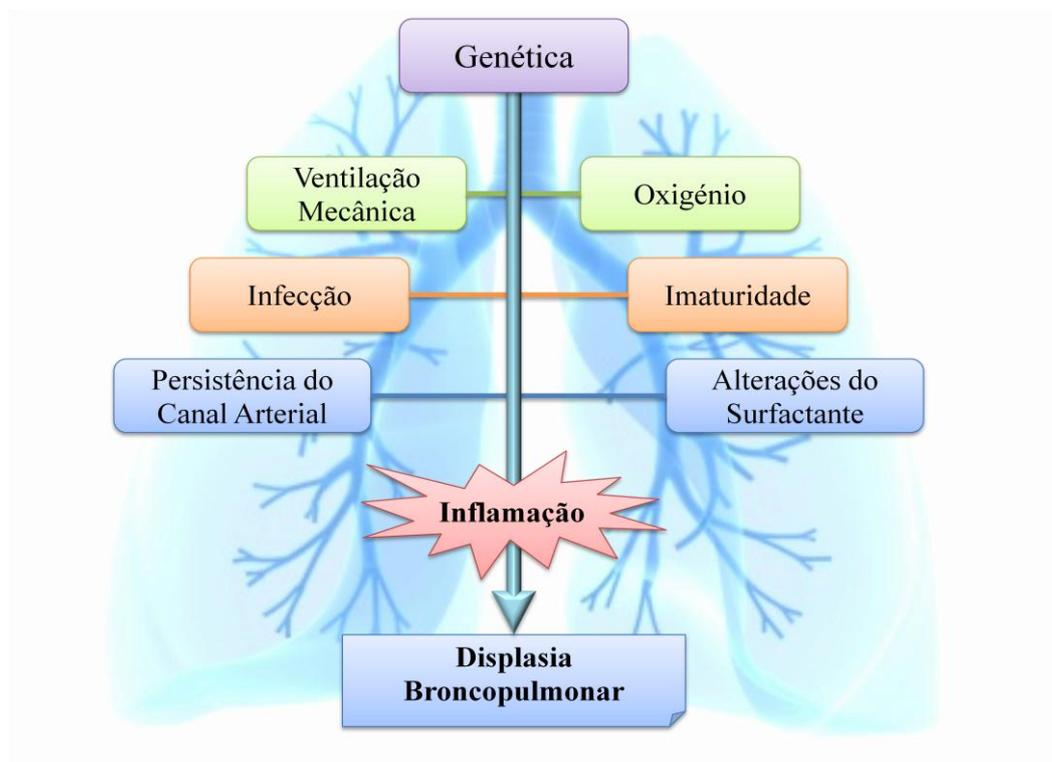
A desnutrição compromete a reparação das lesões pulmonares, impede o normal desenvolvimento pulmonar e provoca uma diminuição da força muscular. Um estudo recente mostrou que os RN com DBP tinham um gasto energético aumentado até 25% das necessidades calóricas totais em comparação com RN sem DBP.

A desnutrição pode ser secundária a restrição de líquidos ou diminuição da absorção gastrointestinal por imaturidade ou sequelas de enterocolite necrosante.

Os prematuros têm reservas de energia muito baixas, correndo o risco de balanço energético negativo acarretando assim a desnutrição, se não receberem apoio nutricional adequado. Sendo assim ao tratar estas crianças é de vital importância atender às suas necessidades nutricionais.

Em resumo,

Northway et al. (1967) especularam que a toxicidade do oxigênio e a ventilação mecânica seriam os factores responsáveis pela lesão pulmonar levando ao desenvolvimento de DBP e estudos posteriores epidemiológicos corroboraram a sua hipótese. Os primeiros estudos sobre os factores de risco da “clássica” DBP foram estritamente focados sobre estes factores, no entanto investigadores posteriores alargaram o âmbito das investigações epidemiológicas de DBP, tendo concluído que a etiologia da DBP é multifactorial e que outros factores como a imaturidade pulmonar, a insuficiência de componentes bioquímicos ou protectores tais como o surfactante, antioxidantes, e inibidores de proteinases, a inflamação e infecção, a desnutrição, a susceptibilidade genética, a persistência do canal arterial e a desnutrição constituiriam factores de risco de substancial importância no desenvolvimento da DBP (Figura III).



**Figura III.** A etiologia da DBP é multifactorial, incluindo imaturidade pulmonar, insuficiência respiratória, oxigenoterapia e ventilação mecânica, infecção e inflamação perinatal, persistência do canal arterial e perturbações do desenvolvimento alveolar e capilar. Sendo a inflamação, a via final comum dos factores que provocam lesão pulmonar.

## FISIOPATOLOGIA

---

A DBP, actualmente, é uma doença que é observada principalmente em RN de muito baixo peso e muito prematuros. Os avanços nos cuidados intensivos conduziram ao uso de ventilação assistida menos agressiva, que originou o actual padrão de lesão pulmonar, que reflecte um pulmão extremamente imaturo com o desenvolvimento alveolar e capilar alterado. A sua patogenia envolve a imaturidade pulmonar extrema, a ventilação assistida e toxicidade do oxigénio, infecções intra-uterinas, entre outros factores, que levam a uma resposta inflamatória que induz lesão pulmonar e algum grau de reparação desorganizada.

O barotrauma e a toxicidade do oxigénio, assim como as infecções intra-uterinas, induzem uma resposta inflamatória, que persiste nas crianças que desenvolvem DBP, apresentando neutrófilos e macrófagos nas aspirações brônquicas, cuja uma das principais funções é remover os detritos dos tecidos danificados, mas que libertam potentes proteases (elastase e colagenase), citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios e, ainda, produzem radicais livres de espécies reactivas de oxigénio que causam dano oxidativo.

Citocinas pró-inflamatórias (interleucinas IL-1 beta, IL-6 e molécula de adesão intercelular solúvel (ICAM-1) estão também presentes nos fluidos de lavagem bronco-alveolar, a partir do primeiro dia pós-natal, em prematuros com dificuldade respiratória e atingem um pico na segunda semana.

A IL-1 beta induz a libertação de mediadores inflamatórios, a activação de células inflamatórias e a estimulação de moléculas de adesão nas células endoteliais (Kotecha S, et al., 1996).

A ICAM-1 é uma glicoproteína que medeia o contacto entre duas células e favorece a migração e a adesão de monócitos. O contacto directo entre as células activadas leva,

consequentemente, a uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios.

A IL-8 é libertada e induz a activação de neutrófilos. Os neutrófilos activados provocam ainda citotoxicidade endotelial e epitelial alveolar contribuindo, para um aumento da permeabilidade capilar pulmonar, inibindo a síntese do surfactante e promovendo a libertação de elastase e uma alteração nos processos de reparação cicatricial normal dos fibroblastos.

A permeabilidade capilar aumentada leva à migração, para o espaço alveolar e intersticial, de neutrófilos e subseqüentemente de monócitos e linfócitos. A actividade da elastase livre leva a ruptura dos septos alveolares, tendo sido associada a um risco aumentado de enfisema intersticial pulmonar (Zimmerman JJ, 1995).

Segundo Bacchi A, et al. (1994) a actividade do TNF- $\alpha$  aumenta numa fase mais tardia, normalmente os níveis de actividade apresentam o seu pico entre os 14 e os 28 dias pós-natais.

O TNF- $\alpha$  e a IL-6 induzem a produção de fibroblastos e de colagénio e causam fibrose pulmonar em modelos animais.

A citocina anti-inflamatória IL-10 regula parcialmente a produção do factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6 e IL-8. As amostras sequenciais de lavagem broncoalveolar durante as primeiras 96 horas demonstraram que o mRNA que codifica a IL-10 estava ausente, perpetuando assim o processo inflamatório, o que predispõem para a inflamação pulmonar crónica.

Também os níveis de collagenase e fosfolipase A2 se encontram aumentados. O desequilíbrio protease-antiprotease é ainda mais comprometido pela inactivação da alfa-1-antiprotease pelas espécies reactivas do oxigénio. Esse desequilíbrio tem sido associado à destruição do tecido conjuntivo e às resultantes alterações fibróticas características da DBP.

A infiltração inflamatória está associada também a perda da membrana basal do endotélio e dos glicosaminoglicanos intersticiais sulfatados, que têm um papel fundamental na inibição de fibrose e no controle da proliferação e diferenciação celular.

As crianças que desenvolvem DBP apresentam ainda, nos fluidos de lavagem broncoalveolar, níveis elevados de mediadores lipídicos, como os leucotrienos que provocam vasoconstrição, broncoconstrição, edema, quimiotaxia neutrofílica e produção de muco a nível pulmonar (Mirro R, et al., 1990).

A inflamação é a via final comum dos factores que provocam lesão pulmonar. Todo este processo inflamatório ocorre pela agressão ao epitélio respiratório e ao endotélio capilar pulmonar, provocando libertação de mediadores pró-inflamatórios e citocinas quimiotáticas, com afluxo de células inflamatórias que potencializam ainda mais a reacção inflamatória com a produção de mais citocinas e libertação de enzimas como a elastase.

A resolução do processo inflamatório pode seguir dois caminhos: reparação das estruturas pulmonares com restauração da função pulmonar normal, ou fibrose, levando a prejuízos da função respiratória. A tendência de seguir por um ou outro caminho depende de vários factores, como genéticos, estado nutricional, imaturidade, infecção entre outros.

## HISTOPATOLOGIA

---

As alterações histopatológicas, que revelavam lesões graves das vias aéreas e do parênquima pulmonar, com fibrose alveolar alternada com regiões de hiperinsulflação, características da DBP “clássica”, induzidas por concentrações de oxigénio elevadas e ventilação assistida num pulmão relativamente imaturo e com níveis baixos de surfactante, foram em parte perdidas com os avanços tecnológicos e a melhoria das estratégias ventilatórias e dos cuidados perinatais aos prematuros.

A partir da década de 90, com a utilização do surfactante, em RN de muito baixo peso, Husain A, et al. (1998) relatou que o achado patológico característico da DBP foi a interrupção ou inibição do processo normal de desenvolvimento e maturação pulmonar.

Estas crianças apresentam um defeito na septação alveolar e a diminuição na dimensão dos alvéolos, evidenciando-se uma simplificação nas áreas distais, com menor número de alvéolos, o que acarreta um pulmão com uma menor superfície alvéolo-capilar e consequentemente, com redução da área de superfície disponível para a troca gasosa. Existem também alterações no desenvolvimento da vascularização pulmonar com distribuição anormal dos capilares alveolares e espessamento da camada muscular das arteríolas, que leva a resistência vascular pulmonar aumentada – hipertensão pulmonar (Tabela II).

Estas alterações são características da “nova” DBP, que em comparação com a DBP “clássica”, é muito heterogénea, influenciada pela idade e pela gravidade da doença inicial, com lesões mais ligeiras, com menos fibrose, mais tecido elástico e menor grau de lesão das vias aéreas (Thibeault D, et al, 2000).

Antes da introdução do surfactante, os achados histopatológicos da DBP “clássica” que Jobe AH, (1999) e Margraf LR, et al., (1991) citaram, caracterizavam-se pelo predomínio de processo inflamatório crónico e fibrose do parênquima pulmonar, além da metaplasia

escamosa do epitélio respiratório, hiperplasia glandular, hipertrofia de músculo liso das vias aéreas e hipertrofia do músculo liso e aumento da fibrose da túnica média e adventícia das artérias pulmonares. O estudo histológico revelava ainda áreas de enfisema, que podiam coalescer em grandes áreas císticas, alternado com áreas de fibrose e atelectasia (Tabela II).

Como a lesão pulmonar e o quadro clínico eram mais graves, o acometimento do sistema cardiovascular era também mais proeminente, com proliferação da camada íntima, hipertrofia da camada muscular e do ventrículo direito (*cor pulmonale*).

A DBP “clássica” é pouco comum nos dias actuais, devido ao uso de corticosteróides pré-natais, da reposição neonatal de surfactante, de estratégias ventilatórias menos agressivas e melhoria nos cuidados de suporte do RN prematuro. No entanto, ainda pode ser observada, em pacientes que necessitam de suporte ventilatório agressivo e prolongado.

**Tabela II.** Características histopatológicas da “nova” displasia broncopulmonar (DBP) e da DBP “clássica”. (Adaptado de Coalson JJ, (2000). Pathology of chronic lung disease of early infancy. In, Bland RD, Coalson JJ, eds. Chronic lung disease of early infancy. New York: Marcel Dekker, 85-124).

DBP “Clássica”	“Nova” DBP
Áreas de fibrose alternadas com áreas de hiperinsulflação	Menor heterogeneidade regional de doença pulmonar
Lesões epiteliais graves das vias aéreas (hiperplasia e metaplasia escamosa)	Lesões epiteliais das vias aéreas raras
Hiperplasia do músculo liso das vias aéreas	Espessamento ligeiro do músculo liso das vias aéreas
Fibroproliferação extensa e difusa intersticial	Fibroproliferação intersticial variável
Remodelação hipertensiva das artérias pulmonares	Artérias em menor número, mas “dismórficas” e menos lesões severas vasculares
Diminuição da alveolarização e da área de superfície	Menor número e maior diâmetro alveolar e simplificação

### 1. FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

Os sinais respiratórios crônicos em crianças com DBP incluem síndrome de dificuldade respiratória. Roncos grosseiros, ferveores, sibilos e são normalmente ouvidos à auscultação pulmonar.

As alterações persistentes na mecânica pulmonar prejudicam as trocas gasosas, levando a hipoxémia a ar ambiente e a necessidade prolongada de oxigênio suplementar.

As determinações da função pulmonar caracterizam anormalidades na mecânica pulmonar que incluem maior ventilação no espaço morto e diminuição da capacidade residual funcional, obstrução do fluxo respiratório, hiper-reatividade brônquica, complacência pulmonar diminuída e relação ventilação/perfusão anormal. Nos estágios iniciais, o volume de pulmão funcional é muitas vezes reduzido por causa das atelectasias, mas durante os últimos estágios da DBP há aprisionamento de gás devido à hiperinsuflação (Tepper RS, et al., 1988).

A complacência pulmonar segundo Goldman SL, et al. (1983) encontra-se marcadamente reduzida em RN com DBP estabelecida, mesmo naqueles que já não necessitam de oxigenoterapia. A redução da complacência pulmonar ocorre devido ao estreitamento das pequenas vias aéreas, da fibrose intersticial, do edema, da hiperinsuflação e das atelectasias, podendo ainda observar-se a redução da complacência dinâmica por aumento do trabalho respiratório. A alteração da relação ventilação-perfusão (V/Q) representa um dos aspectos primários da alteração da função pulmonar, conduzindo a uma hipoxémia importante e pode ainda contribuir para a hipercapnia, frequentemente observada, cuja causa principal é a hipoventilação alveolar.

A desnutrição é muito frequente pelo elevado consumo calórico devido ao esforço respiratório realizado, o que também favorece as infecções e a progressão da patologia.

A utilização de testes de função pulmonar visa acompanhar a progressão da DBP e a resposta a intervenções terapêuticas.

## **2. CIRCULAÇÃO PULMONAR**

A lesão pulmonar aguda também prejudica o crescimento, a estrutura, a função e o desenvolvimento da circulação pulmonar após o nascimento prematuro. As células endoteliais são particularmente susceptíveis a lesões oxidativas devido a hiperóxia ou inflamação (Parker TA e Abman SH, 2003).

As pequenas artérias pulmonares podem também sofrer alterações notáveis, incluindo a proliferação das células musculares lisas, a maturação precoce de pericitos imaturos em células musculares lisas maduras e incorporação de fibroblastos nas paredes dos vasos. As mudanças estruturais na vascularização pulmonar contribuem para um aumento da resistência vascular pulmonar devido ao estreitamento do diâmetro do vaso e à diminuição da complacência vascular – hipertensão pulmonar (Tomashefski JF, et al., 1984).

A circulação pulmonar em pacientes com DBP é ainda caracterizada por vaso-reactividade anormal, o que também aumenta a resistência vascular. A vaso-reactividade anormal é evidenciada por uma resposta vasoconstritora acentuada à hipoxia aguda. Manutenção dos níveis de saturação de oxigênio entre 92% e 94%, ou acima, reduz a pressão na artéria pulmonar (Tomashefski JF, et al., 1984).

Segundo Abman SH, (2000) a lesão precoce da circulação pulmonar leva ao rápido desenvolvimento de hipertensão pulmonar, o que contribui significativamente para a morbimortalidade da DBP grave. Evidência ecocardiográfica persistente da hipertensão pulmonar para além dos primeiros meses tem sido associada a uma mortalidade elevada em crianças

com DBP. Assim, estratégias para reduzir a pressão nas artérias pulmonares e limitar as lesões na vascularização pulmonar podem evitar em parte, o desenvolvimento posterior de hipertensão pulmonar na DBP.

A hipertensão pulmonar é um marcador importante para a DBP avançada, além disso a resistência vascular pulmonar aumentada conduz a má função ventricular direita com débito cardíaco deficiente, e conseqüentemente deficiente fornecimento de oxigênio, edema pulmonar e, possivelmente, um maior risco de morte súbita (Abman SH, 2000).

Evolutivamente, estas crianças podem apresentar edema pulmonar, broncoespasmo severo e *cor pulmonale* com insuficiência cardíaca ventricular direita. Em formas mais graves e progressivas ocorre hipertensão pulmonar persistente pela hipoxemia mantida.

Além da doença vascular pulmonar e hipertrofia do ventrículo direito, outras anomalias cardiovasculares estão associadas a DBP, incluindo hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão arterial sistêmica e desenvolvimento de importantes vasos sistêmicos-pulmonares colaterais (Apkon M, et al., 2000).

## **II. TERAPÊUTICA E MEDIDAS PREVENTIVAS**

---

## **MEDIDAS PREVENTIVAS**

---

A DBP é uma causa importante de doença respiratória em RN prematuros. Os factores implicados na patogenia da DBP são inúmeros, incluindo a imaturidade, a inflamação causada pela ventilação mecânica, com elevadas concentrações de oxigénio, a infecção, entre outros. Assim, a prevenção necessita de uma abordagem multidisciplinar.

No entanto, o sucesso destas medidas preventivas tem sido limitado, em parte, devido à etiologia multifactorial da doença e com necessidade provável de múltiplas intervenções.

As intervenções que se seguem são geralmente utilizadas em combinação para melhorar o resultado e reduzir o risco de DBP em crianças prematuras.

### **1. CORTICOSTERÓIDE PRÉ-NATAL**

A administração de corticosteróides às grávidas, antes do parto prematuro, diminui a incidência de síndrome de dificuldade respiratória (SDR), hemorragia intraventricular e mortalidade neonatal.

O ciclo único de glicocorticóides (dexametasona ou betametasona) dado a uma mãe que está em trabalho de parto prematuro, para acelerar a maturação do sistema de surfactante no pulmão fetal é conhecido por ser seguro, reduzir a mortalidade e o risco de SDR, diminuindo a necessidade de suporte ventilatório agressivo e de oxigénio suplementar, que são factores de risco para o desenvolvimento de DBP. Mas não há nenhuma evidência de que esta intervenção reduza o risco de DBP provavelmente devido a um aumento na sobrevivência (Crowley P, 2000).

## **2. CORTICOSTERÓIDE PÓS-NATAL PRECOCE**

A administração de corticosteróides sistêmicos no período pós-natal (nos primeiros 14 dias de vida) reduz a incidência de DBP e melhora a função pulmonar em crianças com DBP já estabelecida.

Segundo Bancalari E. (1998), os corticosteróides afectam a função pulmonar e a doença pulmonar através de vários mecanismos. A exposição fetal provoca um aumento da síntese de surfactante pelo pulmão e da diferenciação epitelial. Em modelos animais, a exposição precoce pós-natal faz com que a síntese de surfactante aumente. No entanto, o seu papel na modulação da inflamação pulmonar é o principal mecanismo, através do qual, modificam a probabilidade de evoluir para DBP. Os corticosteróides diminuem o recrutamento de leucócitos polimorfonucleares para o pulmão, e reduzem a produção de prostaglandinas, leucotrienos, elastase e outros mediadores inflamatórios; diminuem a permeabilidade vascular e conseqüente formação de edema pulmonar. Os corticosteróides podem também modular a reparação após a lesão pulmonar, reduzindo a produção de fibronectina e fibrose subsequente, e aumentando as concentrações de retinol.

Halliday HL, et al. (2003) definiu o tratamento precoce como o começo antes das 96 horas de idade e moderadamente precoce se entre os 7 e os 14 dias de idade, com o objectivo de minimizar o risco de desenvolvimento de DBP. O tratamento tardio foi definido como início às 3 semanas ou mais de idade, para a DBP já estabelecida.

O uso de corticosteróides para a prevenção ou tratamento de DBP foi examinado em numerosos ensaios clínicos nos últimos 25 anos. A maioria tem demonstrado, a curto prazo, melhorias na função pulmonar.

No entanto, os efeitos mais adversos, incluindo hipertensão, hiperglicémia, hemorragia gastrointestinal, cardiomiopatia hipertrófica e infecção foram observados. Mais relevante foram os significativos resultados adversos do desenvolvimento neurológico, como atraso no

desenvolvimento, paralisia cerebral e exames neurológicos alterados, que foram observadas, principalmente, após a terapia sistêmica precoce com corticosteróides (Halliday HL, et al., 2003).

Sendo assim, a evidência não suporta o uso de corticosteróides para a prevenção de DBP em populações de RN prematuros com um risco relativamente baixo de desenvolver a doença. A Academia Americana de Pediatria (2002) não recomenda o uso de corticosteróides sistêmicos fora do contexto de um ensaio clínico.

No entanto, pode haver populações com um risco de base elevado, em que uma redução na DBP seria acompanhada por uma sobrevivência melhorada, sem comprometimento do neurodesenvolvimento. Neste caso o uso de corticosteróides deve ser excepcional e na menor dose e no mínimo de tempo possível e com consentimento informado dos pais. Infelizmente, neste momento, não temos um mecanismo para identificar essas populações. Portanto, as estratégias para o uso de corticosteróides para a prevenção da DBP não são apoiadas pelas evidências.

### **3. CORTICOSTERÓIDE INALADO PÓS-NATAL PRECOCE**

Associado à terapia sistêmica, os corticosteróides podem também ser administrados por nebulização.

O uso precoce de corticosteróides inalados (budesonida, beclometasona, fluticasona) é uma opção terapêutica atraente devido ao seu potencial de adquirir benefícios na prevenção da DBP com redução dos efeitos colaterais sistêmicos. Alguns estudos observacionais apontam o seu efeito benéfico sobre a actividade quimiotática e mediadores inflamatórios (Zimmerman JJ, et al., 1998).

Numa revisão da Cochrane (Shah V, et al. 2007), onze estudos foram analisados para entender o efeito do tratamento precoce com corticosteróides inalados sobre a incidência

de DBP, iniciando esse tratamento em crianças com menos de 2 semanas de idade pós-natal e dependentes do ventilador. Os resultados mostraram não existir um efeito significativo, dos corticosteróides inalados, na incidência de DBP ou na mortalidade. Também não são conhecidas as doses ideais a serem utilizadas nestas crianças, nem a deposição eficaz no pulmão. Sendo assim a evidência não apoia o uso de corticosteróides inalados para a prevenção da DBP.

#### **4. SURFACTANTE**

Com o desenvolvimento de surfactante exógeno para a prevenção e tratamento do SDR, havia a expectativa de que a utilização deste também reduzisse a incidência de DBP.

Está provado que a terapêutica com surfactante é eficaz na diminuição da necessidade de suporte ventilatório imediato e da morbidade e mortalidade do recém-nascido pré-termo (Proença E, et al. 2009).

A terapêutica com surfactante exógeno promove um recrutamento alveolar mais homogêneo, estabiliza as vias áreas terminais, reduzindo as atelectasias e favorecendo a diminuição dos parâmetros ventilatórios.

Mais de 20 000 RN foram estudados, em estudos randomizados e controlados por Soll RF, (2000). A análise sistemática das diferentes abordagens da terapêutica surfactante mostrou que reduz significativamente a mortalidade, particularmente quando usada imediatamente a seguir ao nascimento, como uma estratégia profilática, (em comparação com o tratamento após SDR estabelecido) e também reduz a incidência de lesão pulmonar, mas não reduz a incidência de DBP entre os sobreviventes. Isso também pode resultar do aumento da sobrevivência dos prematuros.

A meta-análise sugere que a administração profilática de surfactante sintético leva a uma diminuição significativa do risco de pneumotórax, enfisema intersticial pulmonar, e

mortalidade neonatal. Nenhum impacto é observado sobre na incidência de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante ou retinopatia da prematuridade.

Todas as evidências disponíveis suportam o seu uso para todos os bebês prematuros intubados com SDR (Soll RF, 2000).

## **5. CAFEÍNA**

A cafeína é uma metilxantina usada para tratar a apneia da prematuridade, definida como a cessação da respiração com duração superior a 15 segundos e acompanhada por hipoxia e bradicardia, que atinge pelo menos 85% dos RN que nasceram com menos de 34 semanas de gestação. As metilxantinas (aminofilina, teofilina e cafeína) reduzem a frequência da apneia e a necessidade de ventilação mecânica durante os primeiros sete dias da terapêutica.

Num ensaio controlado e randomizado (Schmidt B, et al., 2006) com 2006 crianças com peso ao nascer entre 500 a 1250g, que durante os primeiros 10 dias de vida receberam cafeína ou placebo para o tratamento da apneia da prematuridade até às 34 semanas de idade corrigida. Foram avaliados os efeitos secundários a curto prazo e a longo prazo da cafeína.

Os resultados mostraram que a terapêutica com cafeína reduziu significativamente o risco de DBP, definida como a necessidade de oxigénio suplementar às 36 semanas de idade corrigida, com taxas de DBP de 36% no grupo da cafeína versus 47% no grupo placebo. Oxigenoterapia, pressão positiva contínua e ventilação mecânica foram interrompidos uma semana antes, com o uso da cafeína, em comparação com o placebo. A cafeína parece ainda reduzir a frequência da persistência do canal arterial, diminuindo o risco de exigir encerramento farmacológico ou cirúrgico. Houve também, uma redução temporária no ganho de peso durante as primeiras três semanas da terapêutica com cafeína, mas não houve qualquer efeito adverso sobre o crescimento no momento da alta hospitalar.

Este grande estudo também forneceu a garantia de que a cafeína não aumenta o risco de mortalidade, nem de complicações neonatais, incluindo enterocolite necrosante ou evidências ecográficas de lesões cerebrais, como tinha sido relatado por alguns estudos observacionais anteriores.

O *follow-up* dos dados deste estudo permitiram ainda, avaliar a longo prazo, os efeitos da cafeína, revelando que a terapêutica com cafeína melhora a taxa de sobrevivência sem deficiência do neurodesenvolvimento nas crianças entre os 18 e os 21 meses de idade corrigida. O tratamento com cafeína também reduziu significativamente a incidência de paralisia cerebral e de atraso cognitivo (Schmidt B, et al., 2007).

O mecanismo pelo qual a cafeína reduz a incidência de DBP é duvidoso. A oxigenoterapia, a pressão positiva contínua e a ventilação mecânica foram interrompidas, uma semana antes, nas crianças que receberam cafeína. Portanto, é possível que a cafeína reduza a exposição à ventilação mecânica, reduzindo assim a lesão pulmonar induzida pelo ventilador.

Em suma, a evidência suporta o uso da cafeína para o tratamento da apneia da prematuridade em RN muito prematuros, com a probabilidade de haver um benefício secundário, como seja a redução da incidência de DBP.

## **6. ÓXIDO NÍTRICO INALADO (NOI)**

O óxido nítrico é um potente vasodilatador, sendo que, através da formulação inalada pode produzir vasodilatação pulmonar selectiva sem redução da pressão arterial sistémica. Pode ser utilizado para melhorar as trocas gasosas em RN prematuros com hipoxémia causada pelo síndrome de dificuldade respiratória com hipertensão pulmonar. Estudos em animais também sugerem que o NOi reduz a inflamação pulmonar precoce e o stress oxidativo, melhora a função do surfactante e promove a maturação pulmonar, por isso terá potencial para oferecer benefícios terapêuticos na redução do risco de desenvolvimento de DBP em

prematturos. Esses achados têm estimulado a investigação do potencial benefício do NOi para redução do risco ou da gravidade da DBP em prematturos (Finer NN, Barrington KJ, 2006).

As evidências não sustentam um papel claro para NOi na prevenção da DBP. É possível que certas populações definidas pela idade pós-natal e por risco de base possam beneficiar, mas neste momento ainda não é possível identificar essas populações.

## **7. SUPERÓXIDO DISMUTASE**

A superóxido dismutase é uma enzima que catalisa os radicais livres de superóxido em oxigénio e peróxido de hidrogénio. O superóxido é tóxico e promove lesão oxidativa pulmonar. Em modelos animais com lesão pulmonar aguda causada pela hiperóxia e barotrauma, a administração intra-traqueal de superóxido dismutase melhorou a complacência pulmonar e as secreções traqueais revelaram diminuição da actividade quimiotática de neutrófilos e da actividade da elastase.

A superóxido dismutase foi ainda investigada em dois ensaios clínicos randomizados para avaliar seu efeito na prevenção da DBP, não tendo havido redução na sua incidência, e por isso, a evidência não suporta a utilização da superóxido dismutase para a prevenção de DBP (Suresh G, et al., 2001).

## **8. VITAMINA A**

Os derivados da vitamina A pertencem a um grupo de compostos lipossolúveis, chamados retinóides e parecem desempenhar um papel importante na doença pulmonar, pois estão envolvidos na regulação e promoção do crescimento e diferenciação das células epiteliais do pulmão, particularmente durante a reparação após lesão pulmonar. Os prematturos têm deficiência em vitamina A, o que está associado a um risco elevado de desenvolver DBP.

Numa revisão da Cochrane (Darlow BA e Graham PJ., 2007) oito estudos analisaram a eficácia da suplementação com vitamina A na redução do risco de desenvolver DBP. Em lactentes de muito baixo peso, a suplementação reduziu a incidência de DBP, definida como a necessidade de oxigénio às 36 semanas de idade corrigida. No maior estudo da revisão, entre os RN com peso ao nascer <1000g, a mortalidade e a DBP foi menor no grupo que recebeu suplementos de vitamina A em comparação com o grupo placebo. O neurodesenvolvimento entre os 18 e os 22 meses de idade não foi diferente entre os grupos.

O ensaio sugere a administração de Vitamina A por via intramuscular com regimes de dosagens para lactentes com peso entre as 401g e as 1000 g, ventilados ou com necessidade de oxigénio suplementar após as 24 horas de vida, com uma dose óptima que parece ser de 5000 UI, três vezes por semana durante quatro semanas. No entanto, a aplicação intramuscular frequente limita o seu uso na maioria dos grandes prematuros.

As evidências recomendam o uso de suplementação de vitamina A em crianças com peso ao nascer <1000g para a prevenção da DBP.

## **9. VITAMINA E**

A vitamina E é constituída por vários tipos de tocoferóis com actividade antioxidante. Funciona como um removedor de radicais livres, que pode, potencialmente limitar os processos que conduzem ao desenvolvimento de DBP.

A vitamina E tem sido extensivamente estudada em prematuros com a expectativa de que poderia ajudar a prevenir danos relacionados com o stress oxidativo de múltiplos órgãos. No entanto, revisão sistemática mostrou que esta terapia não reduzia a incidência de DBP (Brion LP, et al., 2003).

## **10. GLUTATIONA**

A inflamação pulmonar durante a ventilação mecânica, principalmente com a exposição a concentrações elevadas de oxigênio, resulta na produção de espécies reativas citotóxicas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias. Estes mediadores podem danificar o tecido pulmonar assim como prejudicar o seu desenvolvimento e maturação.

A glutatona é um antioxidante que pode inibir algumas dessas mudanças. As concentrações de glutatona encontram-se em níveis baixos nos prematuros, sendo que essa deficiência pode ocorrer devido à disponibilidade limitada do seu precursor aminoácido, a cisteína.

A suplementação com glutatona tem sido sugerida como uma estratégia para minimizar os efeitos da lesão oxidativa. No entanto como a glutatona não consegue atravessar as membranas celulares e a cisteína é instável em solução, os investigadores analisaram a capacidade da N-acetilcisteína, um precursor da cisteína, para evitar DBP. Num estudo multicêntrico com 391 crianças de muito baixo peso ao nascer, não se verificou nenhuma diferença na incidência de DBP ou na mortalidade nos grupos que receberam N-acetilcisteína em comparação com o grupo placebo. Sendo assim, não se recomenda o tratamento com glutatona ou com os seus precursores para a prevenção de DBP (Ahola T, et al., 2003).

## **11. ENCERRAMENTO DO CANAL ARTERIAL**

A persistência do canal arterial (PCA) após o nascimento prematuro é comum e está associada a morbidade neonatal, incluindo DBP. O shunt esquerdo-direito pode ter um efeito adverso sobre as propriedades mecânicas do pulmão, como uma diminuição da complacência do pulmão, o que conduz a um suporte ventilatório mais agressivo e subsequentemente um aumento do risco de desenvolver DBP.

Os inibidores da ciclo-oxigenase, como a indometacina e o ibuprofeno são as duas terapêuticas mais comumente utilizadas na prevenção ou tratamento de PCA. É razoável assumir que um regime de tratamento que impede a PCA deverá reduzir o risco de DBP nesta população, embora a relação causal entre a PCA e a DBP ainda não esteja totalmente estabelecida, muitos clínicos optam por tratar a PCA sob o pressuposto de que o encerramento precoce diminui a probabilidade de DBP e outras morbidades.

Nos vários estudos realizados, as evidências ainda não suportam a prevenção ou tratamento da PCA, com o objectivo de prevenir o desenvolvimento de DBP (Cooke L, et al., 2003). No entanto, é fundamental um rastreio ecocardiográfico precoce nos RN de alto risco (entre as 24 e as 72 horas de vida). O diagnóstico de canal arterial patente hemodinamicamente significativo deve ser tratado entre o segundo e o quinto dia de vida, uma vez que aumentam as possibilidades de êxito do tratamento médico, diminuindo a eventual necessidade de requerer cirurgia (Proença E, et al. 2009).

## **12. RESTRIÇÃO DE FLUIDOS**

Um equilíbrio de fluidos positivo é definido como uma falha na perda de peso, durante o período pós-natal imediato, e tem sido proposto como um factor de risco para a BPD.

O excesso de líquidos a nível pulmonar pode interferir com a respiração, ao alterar a mecânica pulmonar e aumentando assim a necessidade de oxigénio e de um suporte ventilatório mais agressivo. Por esses mecanismos, o excesso de líquidos no pulmão pode desempenhar um papel no desenvolvimento de DBP.

A restrição hídrica, durante este período crítico de tempo, pode reduzir o edema, que contribui para a DBP, minimizando a lesão pulmonar. Uma revisão da Cochrane (Bell EF e Acarregui MJ, 2008) comparou grupos com administração restrita de fluidos versus administração de rotina com o objectivo de avaliar a morbidade e a mortalidade em

prematturos. Os resultados mostraram uma redução na incidência da persistência do canal arterial e na enterocolite necrosante no grupo com administração restrita de fluidos. No entanto, a diferença na incidência de DBP não foi estatisticamente significativa entre os grupos.

Como a suplementação de sódio também favorece a expansão de fluidos no compartimento extracelular, pensou-se que a administração precoce de sódio também podia afectar adversamente o risco de desenvolver DBP. Realizou-se um estudo (Hartnoll G, et al., 2000) com 46 crianças que foram randomizadas para suplementação tardia de sódio (após a perda de 6% do seu peso após o parto) e suplementação precoce (início no segundo dia de vida). Os resultados concluíram que embora tenha havido uma menor proporção de crianças sob oxigenoterapia, aos 28 dias pós-natais, no grupo com suplementação tardia de sódio, não houve diferenças na mortalidade ou incidência de DBP em ambos os grupos.

Apesar dos resultados sobre o efeito da restrição de fluidos ao nível da incidência de DBP, parece prudente minimizar a ingestão de fluidos, tanto quanto possível. A prevenção de fluido pulmonar excessivo é uma estratégia que limita o desenvolvimento de edema pulmonar ou da persistência do canal arterial sintomático que contribuem para a patogenia da DBP.

### **13. OXIGENOTERAPIA**

O oxigénio suplementar é frequentemente usado em prematturos com SDR e DBP, juntamente com outros auxiliares terapêuticos. O objectivo final da oxigenoterapia é obter a oxigenação adequada dos tecidos, sem que haja toxicidade pelo oxigénio e stress oxidativo.

A exposição directa a elevadas concentrações de oxigénio pode danificar o epitélio pulmonar, tendo sido a toxicidade do oxigénio reconhecida como uma causa importante de DBP desde a primeira descrição por Northway et al. (1967). A maioria dos estudos publicados recentemente tem sugerido que, em comparação com a “abordagem liberal” de aceitar valores

elevados de saturação de oxigénio, uma “abordagem restritiva” com valores mais baixos de saturação de oxigénio estava associado a uma menor incidência de DBP e retinopatia da prematuridade, sem um risco aumentado de mortalidade.

Não há nenhuma evidência suficiente para sugerir, até à data, o nível ideal de saturação em prematuros que recebem oxigénio suplementar no período neonatal precoce (Silverman WA, 2004).

Um esforço colaborativo internacional foi montado desde 2003 para realizar grandes estudos multicêntricos e ensaios clínicos randomizados para responder à pergunta, “Qual o nível de saturação de oxigénio deve ser utilizado em bebés muito prematuros?”

Estes estudos ainda estão a decorrer, mas têm o objectivo de revelar a incidência da mortalidade ou deficiência grave neurossensorial, necessidade cirurgia da retina para a retinopatia da prematuridade, incidência de BPD, persistência do canal arterial e enterocolite necrosante.

As recomendações actuais são baseadas na idade corrigida dos RN, sendo assim as saturações de oxigénio em crianças com menos de 29 semanas de idade corrigida devem estar entre os 88% e 92%; crianças entre as 29 e as 40 semanas de idade corrigida devem ter saturações entre os 88% e 95%; crianças com mais de 40 semanas de idade corrigida e maturidade retiniana documentada devem ter valores de saturação entre os 92% e os 95%; crianças com hipertensão pulmonar devem ter saturações de 95% a 99%.

#### **14. ESTRATÉGIAS DE VENTILAÇÃO**

Apesar de a ventilação mecânica ser uma componente chave na sequência da lesão pulmonar, não nos podemos esquecer que esta é multifactorial.

O objectivo da ventilação mecânica deve abranger a minimização da lesão pulmonar, através do recrutamento de áreas colapsadas e optimização da capacidade residual funcional,

sem promover hiperdistensão das áreas já recrutadas. Dessa forma, tenta-se minimizar o barotrauma e volutrauma. Sendo assim, várias estratégias ventilatórias visando a redução da lesão pulmonar e, conseqüentemente, da DBP, têm sido descritas.

a) HIPERCAPNIA PERMISSIVA

A ventilação mecânica com volumes correntes aumentados resulta em lesão pulmonar e o uso de volumes correntes mais baixos protege da lesão mecânica.

A hipercapnia permissiva consiste na limitação deliberada do suporte ventilatório para impedir a hiperdistensão pulmonar (global ou regional), permitindo que a pressão parcial de gás carbônico ( $\text{PaCO}_2$ ) aumente a valores não convencionais e não fisiológicos, com valores de  $\text{PaCO}_2$  entre 50 e 60 mmHg. O aumento dos níveis de  $\text{CO}_2$  para além da gama fisiológica (35 a 45 mmHg) tem sido proposto como uma estratégia potencial de protecção para os RN em ventilação mecânica e como moderador da resposta inflamatória. Sendo assim, a justificação para a hipercapnia permissiva, é que esta pode diminuir o volutrauma e a lesão pulmonar, diminuir a duração da ventilação mecânica, reduzir a ventilação alveolar e as complicações da hipocapnia (fluxo sanguíneo cerebral reduzido), por vasoconstrição.

Uma observação retrospectiva de Kraybill et al., em 1989, com uma análise multicêntrica de 235 RN prematuros de muito baixo peso, demonstrou uma maior incidência de DBP nos RN com  $\text{PaCO}_2$  mais baixos. Concluiu que a ventilação mecânica que resulta em níveis de  $\text{PaCO}_2$  acima da faixa fisiológica pode diminuir o risco de doença pulmonar crónica em RN de extremo baixo peso e que diminui a incidência de DBP.

Dois estudos prospectivos, randomizados e controlados, de Woodgate e Davies em 2001, não demonstraram qualquer benefício significativo global da utilização de estratégias de ventilação mínima como a hipercapnia permissiva em comparação com as estratégias ventilatórias de rotina. Embora a prática de hipercapnia permissiva tenha sido amplamente

adoptada, a evidência de que a hipercapnia permissiva é eficaz para a prevenção da DBP é inconclusiva.

#### b) VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA

Durante quase três décadas a ventilação mecânica convencional do recém-nascido consistiu numa ventilação ciclada a tempo e limitada a pressão (TCPLV – *time-cycled pressure-limited ventilation*). Os ciclos mandatórios aconteciam em qualquer altura das fases respiratórias espontâneas do recém-nascido podendo contrariar o esforço realizado por este, resultando em assincronia entre o recém-nascido e o ventilador (os bebés podem expirar contra uma pressão positiva ou pelo contrário inspirar na fase expiratória do ciclo mecânico), conduzindo a trocas gasosas ineficazes, o que pode conduzir a volutrauma e barotrauma com lesão pulmonar e a uma maior incidência de hemorragia intraventricular por pressões arteriais e velocidades de fluxo sanguíneo cerebral irregulares.

Durante a década de 1990, a capacidade de detectar actividade respiratória espontânea levou ao desenvolvimento da ventilação sincronizada ou “*Patient-triggered Ventilation*” (PTV). Modos de ventilação utilizando PTV incluem a ventilação sincronizada mandatória intermitente (SIMV), ventilação assistida-controlada (A/C) e ventilação com pressão de suporte (PSV).

A PTV é um modo ventilatório que procurou tornar a ventilação mecânica mais fisiológica para o recém-nascido, respeitando o seu esforço respiratório e sincronizando-o com o ventilador, ou seja, a fase inspiratória é iniciada em resposta ao esforço respiratório do recém-nascido, sincronizando o início do ciclo espontâneo e mecânico. Os transdutores detectam algum grau de esforço respiratório espontâneo, tais como alterações no fluxo aéreo, e responde com uma respiração mecânica programada que começa quase imediatamente.

Os primeiros ensaios clínicos sugeriram uma tendência para uma redução na incidência de DBP, no entanto um estudo multicêntrico não mostrou diferenças na incidência de DBP, mas devido a algumas falhas metodológicas a interpretação dos resultados deve ser limitada. A metanálise de quatro estudos demonstrou redução significativa na duração da ventilação, com uma diferença média de -34,8 horas na ventilação sincronizada. Também no estudo de Beresford MW, et al. (2000), a incidência de canal arterial patente com necessidade de tratamento médico e/ou cirúrgico foi superior no grupo submetido a ventilação convencional não sincronizada. Embora, benefícios da PTV tenham sido demonstrados a curto prazo são necessários mais estudos para lidar com o impacto sobre a DBP (Gupta S, et al., 2009).

O crescente reconhecimento da importância do volutrauma e do barotrauma na patogenia da DBP reforçou ainda o interesse de uma apertada monitorização do volume corrente na ventilação invasiva. O objectivo primordial será sempre o de ventilar o RN com parâmetros o mais aproximado possível dos valores fisiológicos e para isso desenvolveu-se um nova estratégia de ventilação denominada como ventilação com volume garantido, centrando-se sobre o volume corrente e permitindo que a pressão possa variar.

Segundo os Consensos Nacionais em Neonatologia de 2004, neste tipo de ventilação existe um volume corrente obrigatório calculado em função do peso. De acordo com as medições obtidas na expiração do ciclo respiratório imediatamente anterior, por um sensor de fluxo colocado à entrada do tubo endotraqueal (TET), o ventilador calcula a pressão inspiratória necessária para atingir aquele objectivo. Esta medição de fluxo expiratório permite compensar a fuga de volta do TET, assim como o espaço morto e a complacência do sistema de ventilação. Se houver variações súbitas da complacência, o ventilador ajusta progressivamente a pressão necessária para atingir o volume garantido marcado, evitando deste modo alterações bruscas na distensão pulmonar. Este tipo de ventilação está

especialmente indicada em RN que necessitem de ventilação mecânica, quando se prevê uma mudança rápida na mecânica pulmonar, o esforço respiratório é variável ou existe respiração periódica ou apneia e pode ser utilizado com qualquer outro modo de ventilação sincronizada - PSV e SIMV - combinando assim as vantagens da ventilação limitada por pressão com a ventilação controlada em volume.

Uma meta-análise da ventilação com volume garantido relatou uma redução na duração total da ventilação com tendência para um desmame mais rápido, redução da incidência de hemorragia intraventricular grave, pneumotórax e diminuição da DBP favorecendo assim uma melhor sobrevivência (Gupta S, et al., 2009).

### c) VENTILAÇÃO DE ALTA FREQUÊNCIA

Introduzida na prática neonatal no início de 1980, a ventilação de alta frequência (VAF) usa volumes correntes extremamente pequenos entregues a taxas rápidas para efectuar as trocas gasosas com pressões alveolares mais baixas que na ventilação mecânica convencional. Existem duas formas principais de VAF: ventilação a jacto de alta frequência (VJAF) e ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF).

Este tipo de ventilação de alta frequência foi muito utilizado, em vez da ventilação mecânica convencional, em RN seleccionados, sob a suposição de que com a VAF o risco de lesão pulmonar seria menor. Os mecanismos pelos quais a VAF reduziria a lesão pulmonar, diminuindo assim a incidência de DBP, incluem a redução da pressão excessiva regional do pulmão, minimização do volutrauma e das mudanças de pressão a nível alveolar, e diminuição das exigências de oxigénio.

Uma revisão da Cochrane, que incluiu estudos de comparação entre a ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) com a ventilação mecânica convencional, demonstrou uma pequena redução no risco relativo de morte ou de DBP em RN tratados com VOAF.

Estudos posteriores com VOAf produziram resultados mistos, não tendo sido demonstrado efeito significativo na mortalidade, alterações neurológicas a curto prazo e hemorragia intraventricular. Outros estudos sobre o impacto da ventilação mecânica de alta frequência na incidência da DBP têm sido inconclusivos pelo que a evidência actual não suporta o uso rotineiro deste tipo de ventilação para a prevenção da DBP (Gupta S, et al., 2009).

#### *d) SUPORTE VENTILATÓRIO NÃO INVASIVO*

O uso de suporte ventilatório não invasivo tem aumentado recentemente, utilizando a ventilação com pressão positiva contínua (CPAP) ou a ventilação nasal intermitente de pressão positiva (VNIPP). Na ventilação não invasiva, a ausência de um tubo endotraqueal reduz o risco de volutrauma e barotrauma, reduz o risco de infecção e provoca menos danos pulmonares.

O uso de CPAP (Gupta S, et al., 2009) parece ser uma estratégia eficaz, evitando a necessidade de ventilação mecânica invasiva em algumas crianças, com o suposto benefício na redução do risco de desenvolver DBP. Estudos randomizados abordaram a questão de saber se a utilização de CPAP logo após o nascimento reduz a mortalidade e morbidade de RN muito prematuros. No entanto as meta-análises desses estudos não mostraram nenhuma diferença nas taxas de mortalidade, de DBP, da necessidade posterior de intubação traqueal, ou da hemorragia intraventricular, mas salientaram que o uso de nCPAP desde a sala de partos associou-se a menor necessidade de oxigénio suplementar às 40 semanas de idade corrigida (Proença E, et al. 2009). Assim, a evidência sugere que, embora o uso de CPAP seja possivelmente uma alternativa aceitável para entubação endotraqueal e ventilação invasiva em alguns RN de baixo peso, não há nenhuma evidência convincente de que este tipo de ventilação reduza a incidência de DBP. O desafio continua a ser a identificação de estratégias que preservem o benefício do uso do CPAP e simultaneamente reduzam a taxa de

complicações, como o pneumotórax. Têm sido explorados os benefícios da utilização do CPAP em simultâneo com o tratamento com surfactante exógeno profilático seguido de extubação, no entanto limitações metodológicas desses estudos impedem qualquer conclusão significativa.

É provável que o uso prudente de CPAP imediatamente após o nascimento, em vez de ventilação mecânica invasiva, ou após um breve período de ventilação, em grupos de RN cuidadosamente seleccionados minimize a probabilidade de desenvolvimento de DBP. Este potencial benefício pode ser reforçado por um breve período de ventilação para a administração de surfactante, seguido de extubação. No entanto, o método para seleccionar a população não é certo neste momento.

A ventilação nasal intermitente de pressão positiva (VNIPP) (Gupta S, et al., 2009) parece aumentar o sucesso da extubação da ventilação mecânica e a redução da necessidade de re-intubação, em comparação com o CPAP nasal. No entanto, não houve nenhum benefício da utilização da VNIPP em relação ao risco de desenvolver DBP. Maios ensaios clínicos randomizados são necessários para estabelecer a segurança e a eficácia da VNIPP. Embora a ventilação não-invasiva esteja a ser cada vez mais utilizada, seja como estratégia principal de suporte respiratório ou para facilitar a extubação, não há nenhuma evidência conclusiva de que impeça o desenvolvimento de DBP.

Em resumo,

A prevenção da DBP tem sido investigada intensivamente, embora ainda não tenha sido definido um esquema capaz de reduzir significativamente esta patologia, o que se deve provavelmente à multifactoriedade da patologia, sendo pouco provável a sua prevenção a partir de uma única abordagem, conforme têm demonstrado a maioria dos estudos.

Assim, a prevenção necessita de uma abordagem multidisciplinar. **Prevenir o parto pré-termo** será a intervenção mais eficaz, na diminuição da incidência de DBP e a mais difícil. A estimulação da maturação pulmonar do feto, através da utilização de **corticoesteróide pré-natal**, a grávidas com um risco elevado de ter um recém-nascido prematuro, leva à redução da mortalidade neonatal e do síndrome de dificuldade respiratória. A terapêutica com **surfactante exógeno** reduz a taxa de mortalidade por DBP, mas não reduz a incidência de DBP, isso pode ser devido ao aumento da sobrevivência de RN muito imaturos com alto risco de DBP.

A associação do barotrauma e do volutrauma com DBP levou à **otimização de estratégias de ventilação**, tais como hipercapnia permissiva, ventilação oscilatória de alta frequência ou ventilação com pressão positiva contínua, para reduzir a lesão pulmonar. A ventilação sincronizada não mostrou ser eficaz na redução da incidência da DBP e a ventilação com volume garantido permite um desmame mais rápido da ventilação e redução nas taxas de DBP. O nCPAP é usado preferencialmente (quando possível) à intubação e ventilação assistida, sendo interpretado como um modo ventilatório menos agressivo. O uso de nCPAP desde a sala de partos foi associado a uma menor necessidade de oxigénio suplementar. O uso de nCPAP/ventilação não invasiva imediatamente após o nascimento ou após um período curto de ventilação mecânica, em pacientes seleccionados, pode minimizar a probabilidade de virem a desenvolver DBP, mas as meta-análises não mostram diferenças na incidência de DBP.

Nenhum modo ideal de ventilação surgiu até agora, e por isso as estratégias de ventilação devem ser de acordo com a experiência dos serviços de neonatologia, mas sempre com o objectivo final de diminuir a iatrogenia da ventilação mecânica.

O **oxigénio** é a única constante no tratamento da DBP, mas ainda não está suficientemente estudado. Os limites óptimos de oxigenação para o pré-termo ainda não foram definidos com precisão, mas a maioria dos estudos aponta para margens seguras de saturação O<sub>2</sub> entre 88 e 93% (máximo 95%) nas primeiras semanas de vida, para menor risco de lesão da retina, pulmão e cérebro por hiperóxia.

A **restrição de fluidos** após o nascimento não reduz a DBP, mas é importante para evitar o desenvolvimento de edema pulmonar. O **tratamento da persistência do canal arterial** reduz a gravidade da DBP, mas não há evidências de que reduza a sua incidência.

A suplementação com **Vitamina A** reduz a incidência de DBP pelo que é recomendada, assim como o uso da **cafeína**.

A **corticoterapia** reduz a inflamação pulmonar, melhorando assim a mecânica pulmonar e as trocas gasosas o que contribui para a redução da dependência crónica de oxigénio durante 28 dias e às 36 semanas de idade corrigida, mas há preocupações importantes quanto aos inúmeros efeitos adversos em especial a nível do neurodesenvolvimento, pelo que a sua utilização é desencorajada, excepto em situações cujo benefício seja superior ao risco, mas em doses mínimas e pelo menor tempo possível.

Outras terapêuticas, como o **óxido nítrico**, a **superóxido dismutase**, a **vitamina E** e a **glutathione** têm sido amplamente estudadas, mas até à data não houve resultados significativos na redução da incidência de DBP.

Actualmente, as únicas estratégias preventivas baseadas na evidência, que reduzem a incidência de DBP são a Vitamina A, a cafeína e a ventilação com volume garantido.

### **1. CORTICOSTERÓIDE PÓS-NATAL “TARDIO”**

O tratamento “tardio” com corticosteróides sistêmicos foi definido por Halliday HL, et al. (2003), como o começo às 3 semanas ou mais de idade pós-natal, para a DBP já estabelecida, não tendo apresentado nenhum efeito sobre a mortalidade e apenas um efeito limítrofe na redução da incidência de DBP às 36 semanas de idade corrigida, aumento da taxa de sucesso de extubação e redução da necessidade de oxigenoterapia à data de alta. Não houve aumento na ocorrência de hiperglicemia, infecção, ou complicações gastrointestinais, nomeadamente enterocolite necrosante ou perfuração intestinal, mas a hipertensão arterial foi significativamente mais comum. Embora tenha havido um aumento da taxa de alterações ao exame neurológico, não houve, até á data, aumentos na taxa de paralisia cerebral e de deficiências neurossensoriais graves.

Assim, o corticosteróide pós-natal deve ser reservado para RN de alto risco para DBP em que o desmame da ventilação mecânica falha, utilizando uma dose baixa e um esquema de curta duração.

### **2. CORTICOSTERÓIDE INALADO PÓS-NATAL “TARDIO”**

Embora os corticoesteróides inalados sejam utilizados para tratar RN com DBP que permanecem dependentes da ventilação mecânica e da oxigenoterapia, a meta-análise de dois estudos (Shah V, et al., 2007) do tratamento inalado mostrou que, em comparação com a terapêutica sistêmica, os corticosteróides inalados não oferecem qualquer vantagem.

Não se conhece a dose ideal a ser usada, nem a deposição eficaz no pulmão e não existem dados em relação à segurança a longo prazo do tratamento, por estes motivos não é justificável usar corticoesteróides inalados para tratar a BPD já estabelecida.

### **3. SILDENAFIL**

O sildenafil (Tin e Wiswell, 2009) tem vindo lentamente a ganhar atracção como uma terapêutica potencialmente útil em crianças que são difíceis de oxigenar devido a DBP severa associada a hipertensão pulmonar. Embora estudos em animais tenham revelado que o sildenafil melhora o crescimento alveolar e reduz a hipertensão pulmonar, actualmente ainda não existem dados clínicos disponíveis em RN, e por isso a sua utilização deve ser limitada a RN com DBP severa com características ecocardiográficas de hipertensão pulmonar.

### **4. BRONCODILATADORES**

Broncodilatadores, tais como os agonistas adrenérgicos beta-2 (salbutamol) e os bloqueadores muscarínicos (brometo de ipatrópio), são uma terapêutica potencialmente atraente na DBP pois diminui a resistência das vias aéreas, a hiper-reatividade brônquica e aumenta a complacência. Estudos randomizados que utilizaram o salbutamol inalado em prematuros com DBP, não revelaram nenhuma evidência na redução da mortalidade, na dependência de oxigénio aos 28 dias de idade e na duração da ventilação ou da necessidade de suplementação com oxigénio. Como até à data ainda não existem resultados clínicos significativos, a utilização de broncodilatadores por rotina não é recomendada no tratamento da DBP (Tin e Wiswell, 2009).

### **5. DIURÉTICOS**

Edema pulmonar e persistência do canal arterial (PCA) são situações que podem complicar o síndrome de dificuldade respiratória em prematuros.

Os diuréticos são muito usados para melhorar a mecânica pulmonar em RN com doença estabelecida. As duas situações referidas, juntamente com a insuficiência renal, são as principais razões para a utilização da furosemida no período neonatal. No entanto, o uso

prolongado aumenta a perda de renal de sódio, potássio e pode provocar cálculos renais por hipercalciúria e tem também risco de ototoxicidade. O uso precoce da furosemida está também associado a um aumento da incidência da PCA em prematuros, uma vez que estimula a produção de prostaglandina E2.

Duas análises da Cochrane analisaram o uso de diuréticos da ansa (furosemida) e diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida associada a espironolactona), no entanto o potencial destes medicamentos para o tratamento da DBP não pode ser determinado e por isso a evidência não apoia o uso de diuréticos por rotina na DBP (Tin e Wiswell, 2009). A sua utilização deve ser reservada para o tratamento do edema pulmonar na fase de evolução para DBP (entre os 7 e os 14 dias de vida).

## **6. SUPORTE NUTRICIONAL**

A nutrição desempenha um papel fundamental na prevenção e tratamento da DBP (Biniwale e Ehrenkranz, 2006). A estratégia nutricional nos RN de muito baixo peso deve ser abordada a partir do primeiro dia de vida para promover um crescimento adequado e minimizar a morbidade respiratória. A restrição hídrica, nutrição parenteral com introdução precoce de proteínas e lípidos, e alimentação enteral precoce pode ajudar a diminuir a incidência de DBP. Os prematuros são muito vulneráveis aos efeitos da desnutrição, pois nascem com reservas mais baixas de glicogénio e gordura corporal em comparação com as crianças nascidas de termo. Para além disso uma pobre ingestão calórica durante a doença respiratória pode levar a maior fadiga muscular respiratória e subsequentemente a um aumento da duração da ventilação mecânica.

Os estudos, em que as crianças receberam um aporte nutricional com elevado teor calórico, mostraram um crescimento mais rápido mas os resultados a nível pulmonar, incluindo a duração da ventilação mecânica, o desenvolvimento de DBP e a necessidade de

oxigénio suplementar não foram estatisticamente significativos em comparação com as crianças com aporte nutricional padrão. Sendo assim, não parece ser uma estratégia nutricional com elevado teor calórico que diminua a probabilidade de desenvolvimento de DBP. Uma abordagem prudente seria então, assegurar a ingestão de proteínas e calorias suficientes para evitar a desnutrição e alcançar um crescimento adequado (Tin e Wiswell, 2009).

O objectivo nutricional consiste em tentar obter o maior aporte calórico sem sobrecarga hídrica ou de produção de CO<sub>2</sub>. Durante o internamento do RN o balanço entre estas cargas é mais facilmente manuseável através da nutrição parenteral (Tabela III). Deve-se ter em conta a sobrecarga de fluidos (agravamento da função cardio-respiratória), excesso de hidratos de carbono (aumento da produção de CO<sub>2</sub>), e excesso de lípidos endovenosos (considerados precursores de DBP em RNMBP em ventilação com pressão positiva intermitente e aumentam o risco de sépsis por *Staphylococcus*).

**Tabela III.** Recomendações para Nutrição Parenteral nos RNMBP internados. (Adaptado de Manoj A. Biniwale, MD, and Richard A. Ehrenkranz, MD., 2006. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 30:200-208).

	Período Transitório		Manutenção
	Início	Aumentos	
<b>Fluidos (ml/kg/dia)</b>	80 – 100	10 – 20	120 – 150
<b>Calorias (Kcal/kg/dia)</b>	40 – 60	10 – 15	120
<b>Hidratos de Carbono (Taxa de infusão de Glucose) (mg/kg/min)</b>	4 – 6	1	10 – 12
<b>Proteínas (Aminoácidos) (g/kg/dia)</b>	3	0,5 – 1	4
<b>Lípidos (g/kg/dia)</b>	0,5 – 1	0,5 – 1	3
<b>Sódio (meq/kg/dia)</b>	Mínimo	2	3

Quando se passa à alimentação enteral deve-se tentar alimentar estas crianças com leite materno e/ou leite adaptado para pré-termo. A alimentação enteral com leite materno deve ser iniciada o mais precocemente possível.

O leite materno é preferido inicialmente para os prematuros, pois é bem tolerado e está associado a uma diminuição da incidência de enterocolite necrosante e sépsis.

Um estudo de Duara et al. (2004) demonstrou que a incidência de DBP e de mortalidade foi significativamente menor nos prematuros alimentados com leite materno, comparados com os que não receberam leite materno. Esse resultado deve-se provavelmente à qualidade imunológica e à alta concentração de antioxidantes do leite materno.

O leite humano é um verdadeiro simbiótico, o primeiro e o melhor, uma fonte natural de lactobacilos e bífidobactérias (pró-bióticos) e uma fonte natural de oligossacáridos (pré-bióticos). Entre os inúmeros componentes do leite humano é de realçar como protectores ou agentes activos contra a infecção os componentes anti-microbianos, os anti-inflamatórios, os anti-oxidantes e os factores de crescimento.

Normalmente inicia-se a alimentação com 10 a 20 mL/kg/dia, através de um tubo nasogástrico. A suplementação do leite materno é necessária para compensar as deficiências de proteínas e minerais.

## **7. FOTOTERAPIA AGRESSIVA**

A evidência sobre a influência potencial da bilirrubina e fototerapia no desenvolvimento de DBP deve-se a um estudo, que foi realizado em lactentes, com o objectivo de avaliar o efeito da fototerapia sobre a morte e o neurodesenvolvimento. Neste estudo, os RN foram randomizados para fototerapia agressiva (a partir de níveis de bilirrubina de 5 mg/dL para todas as crianças) ou fototerapia conservadora (a partir de níveis de bilirrubina de 8 mg/dL, para crianças com peso de nascimento inferior a 750g e 10 mg/dL

para crianças com peso de nascimento entre as 751g e as 1000g). Não houve diferença na mortalidade entre os RN que realizaram fototerapia agressiva (21%) em comparação com os que realizaram fototerapia conservadora (20%).

Embora a DBP não fosse o objectivo primário do estudo, as taxas de incidência foram descritas como resultado secundário. Contrariamente às expectativas, com base na hipótese do papel da bilirrubina na lesão oxidativa (removedor eficiente de oxigénio e radicais peroxila), a taxa de DBP foi significativamente menor no grupo com fototerapia agressiva em comparação com o grupo com fototerapia conservadora (Morris BH, et al., 2008).

As evidências apontam para o uso da fototerapia agressiva em crianças com peso de nascimento inferior a 1000g, com a probabilidade de que um benefício secundário será uma redução na DBP.

## **8. ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS NA DBP ESTABELECIDADA**

A gestão ventilatória dos RN com DBP estabelecida não foi estudada adequadamente, e o papel das diferentes estratégias ventilatórias para estas crianças não é claro. O objectivo final é reduzir a duração da ventilação mecânica com a esperança de que a extubação precoce possa evitar mais lesão pulmonar e, portanto, reduzir a gravidade da DBP.

Em crianças com DBP já estabelecida que ainda requerem ventilação mecânica são preferidos pequenos volumes correntes para evitar lesão pulmonar adicional. Manter uma pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 a 7 cm H<sub>2</sub>O pode minimizar a formação de atelectasias e contrariar o desenvolvimento de edema pulmonar.

A hiper-reatividade das vias aéreas pode resultar num aumento da resistência pulmonar e esta situação deve ser tratada com ajustes na estratégia ventilatória, tais como o aumento do fluxo de ar, ou usando uma modalidade com fluxo inspiratório variável, como a ventilação com pressão de suporte (PSV) ou ventilação assistida-controlada (A/C).

Para utilizar os parâmetros mínimos durante a ventilação mecânica e tentar fornecer o oxigênio da forma mais adequada é necessário monitorizar de forma regular a ventilação. A gasometria arterial monitoriza as trocas gasosas pulmonares e confirma os valores de  $paO_2$ . Os valores aceitáveis de  $paO_2$  no RN pré-termo podem variar entre 50-70mmHg. Métodos não invasivos de monitorização de  $O_2$  como a oximetria de pulso oferecem resultados em tempo real e podem ser úteis em RN com oscilações frequentes na  $PaO_2$  e na  $satO_2$ .

Devem ser feitas tentativas progressivas, sob estreita vigilância, para o desmame do suporte ventilatório. Para facilitar o desmame, a  $paCO_2$  entre 55 a 65 mmHg, em lactentes com DBP severa, é aceitável desde que o pH se encontre dentro dos parâmetros normais. Em crianças com estes níveis de  $paCO_2$ , a ar ambiente, pode-se optar pela ventilação com pressão positiva contínua (nCPAP) e em seguida, o oxigênio suplementar isolado (Proença E, et al. 2009).

A evidência científica a favor de tais intervenções é bastante variável, devendo-se otimizar as estratégias de ventilação mecânica de acordo com a experiência dos serviços.

## **9. ANTIBIOTERAPIA E IMUNIZAÇÃO**

As crianças com DBP severa podem ter episódios agudos de descompensação pulmonar e que estão associados muitas vezes a infecções. Se houver a suspeita de uma infecção bacteriana deve-se iniciar tratamento antibiótico imediatamente, enquanto se espera pelos resultados das culturas. Após os resultados das culturas estarem concluídos devemos adaptar a antibioterapia ao microorganismo tendo em conta a sua sensibilidade aos antibióticos.

As crianças com DBP estão particularmente sujeitas a infecções recorrentes do aparelho respiratório nos dois primeiros anos de vida, nomeadamente por bactérias e vírus: *Influenza* e *Sincicial respiratório*. Ao esquema vacinal do Programa Nacional de Vacinação

(PNV), associa-se a vacina pneumocócica conjugada; recomenda-se vacinação contra a gripe, se tiver mais de 6 meses de idade cronológica, anualmente no Outono, e realização da profilaxia com o anticorpo monoclonal intramuscular anti-VSR (Palivizumab®), a todas as crianças com DBP no primeiro ano de vida e no segundo ano de vida se, nos 6 meses anteriores ao início da época de risco, necessitarem de terapêutica com oxigénio suplementar durante mais de uma semana (Proença E, et al. 2009).

*Em resumo,*

No caso da DBP as **estratégias de ventilação** devem ser optimizadas para é reduzir a duração da ventilação mecânica com a esperança de que a extubação precoce possa evitar mais lesão pulmonar, e para isso é fundamental utilizar um volume corrente baixo e manter os níveis de PEEP adequados, para evitar as lesões causadas pelo volutrauma. A monitorização dos níveis de **oxigénio** para oferecer um suporte adequado e a tolerância de níveis de PaCO<sub>2</sub> mais elevados também são estratégias importantes.

A **fototerapia agressiva** mostrou eficácia na redução da incidência da DBP.

A **corticoterapia** deve ser usada em situações excepcionais, em crianças de alto risco para extubação mais fácil, utilizando uma dose baixa e de curta duração. A **nutrição** adequada tem um papel fundamental, pois poderá promover um crescimento pulmonar mais adequado. O uso de **diuréticos** não traz benefício evidente em crianças com DBP, excepto quando existirem indicações adicionais (edema pulmonar). Devido às infecções recorrentes do aparelho respiratório, nestas crianças, é recomendada a **antibioterapia** imediata após a suspeita de uma infecção e a **imunização** prévia para alguns microorganismos que não estão preconizados no plano de vacinação.

Os **broncodilatadores** não são utilizados nestas crianças por não existirem evidências que suportem o seu uso assim como o **sildenafil**.

### **III. PROGNÓSTICO**

---

## **MORBILIDADE E MORTALIDADE**

---

O prognóstico das crianças com DBP é variável, dependendo da gravidade da doença.

A **morbilidade** e **mortalidade** são maiores no primeiro ano de vida, diminuindo nos anos seguintes. Apesar de todos os avanços na terapêutica intensiva neonatal, muitos RN prematuros permanecem cronicamente dependentes de oxigénio por, pelo menos, 28 dias após o nascimento. De facto, o aumento da sobrevivência dos RN muito prematuros, resultou num número crescente de crianças que são cronicamente dependentes de oxigénio suplementar. As crianças nascidas na década de 1970 e no início de 1980 tiveram maus resultados a nível do desenvolvimento neurológico e da função pulmonar. A “nova” DBP caracteriza-se por uma forma mais ligeira, mas actualmente as crianças com DBP, nascem mais imaturas por isso, os resultados a longo prazo para a “nova” DBP precisam de ser continuamente revistos. Os resultados de maior interesse são a nível neurológico e respiratório (Greenough A, 2006).

### ▪ **PARALISIA CEREBRAL E ATRASO DO DESENVOLVIMENTO**

Atraso no desenvolvimento é mais comum em crianças com DBP, assim como um risco aumentado de paralisia cerebral, sendo que a gravidade da DBP identifica o grupo de risco a desenvolver sequelas a nível do neurodesenvolvimento. Os problemas neurosensoriais ocorrem mais frequentemente em prematuros com a “nova” DBP comparados com os prematuros sem DBP.

A DBP é um importante factor de risco para paralisia cerebral. A DBP é também associada ainda a problemas cognitivos, visuais e auditivos. Crianças com DBP apresentam resultados inferiores em testes de desenvolvimento.

As alterações neurológicas e a sua frequência são bastante variáveis e reflectem as divergências quanto à definição utilizada e diferentes práticas na assistência perinatal, além do

espectro de gravidade da doença. Sabe-se que os RN com doença mais grave, especialmente os que necessitaram de ventilação mecânica, durante um longo período de tempo, e de corticosteróides sistêmicos pós-natais, evoluem de forma menos satisfatória.

O efeito da DBP a nível do neurodesenvolvimento persiste pela idade escolar, com distúrbios da linguagem, memória e aprendizagem (Doyle LW e Anderson PJ, 2009).

#### ▪ **PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS**

Nos primeiros dois anos após o nascimento, as crianças com DBP apresentam elevada resistência das vias aéreas, obstrução do fluxo respiratório, evidência de aprisionamento de gás por hiperinsuflação, diminuição da capacidade residual funcional, hiper-reatividade brônquica, complacência pulmonar diminuída e relação ventilação/perfusão anormal.

Na maioria das crianças a maturação e remodelação pulmonar durante a infância conduzem a uma melhoria progressiva da função pulmonar e desmame da oxigenoterapia, mas as anormalidades do fluxo de ar podem permanecer. Poucas crianças com DBP permanecem dependentes do oxigénio para além dos 2 anos de idade.

Persiste no entanto a evidência científica de hiper-reatividade das vias aéreas e aprisionamento de gás em adultos jovens que tiveram DBP “clássica”. O resultado a longo prazo das crianças afectadas pela “nova” DBP ainda não é conhecido. Mas resultados de estudos de função pulmonar em crianças, com um ano de idade, que tiveram DBP sugerem que podem sofrer apenas de ligeira obstrução do fluxo respiratório em comparação com aquelas que tiveram a DBP “clássica” (Greenough A, 2006).

As radiografias torácicas destas crianças mostram alterações inespecíficas como hiperinsuflação com espessamento peribrônquico e infiltrados intersticiais dispersos ou focais compatíveis com fibrose ou atelectasia. No entanto estes achados tendem a desaparecer com a idade e são marcadores de baixa sensibilidade para as alterações na função pulmonar.

Estudos de acompanhamento mostraram uma incidência aumentada de tosse, pieira e outros sintomas respiratórios persistentes, pelo menos, até a adolescência.

Aproximadamente 50% das crianças com DBP necessitam de readmissão no hospital durante a primeira infância por dificuldade respiratória. A taxa de readmissão é maior em crianças que desenvolveram infecção por vírus *Sincicial respiratório* (VSR) ou que necessitaram de oxigênio suplementar em casa. As altas taxas de hospitalizações geralmente declinam durante o segundo ano e com poucas readmissões no terceiro ano após o nascimento (Greenough A, 2006).

- **MÁ PROGRESSÃO ESTATUROPONDERAL**

As crianças com DBP também apresentam má progressão estaturoponderal. Em estudos de acompanhamento de curto prazo, há descrições de crescimento estaturoponderal inferior ao percentil 5 em crianças com DBP quando comparadas ao grupo sem a doença, verificando-se uma recuperação das curvas de crescimento aos 24 meses, porém essa recuperação pode ocorrer mais tarde (até aos 10 anos de idade) ou permanecer.

Actualmente, considera-se que o atraso no crescimento relaciona-se mais com a prematuridade, baixo peso ao nascer e restrição do crescimento intra-uterino, do que com o facto de essas crianças serem portadoras de DBP.

Em relação à **mortalidade** na DBP, a doença severa acarreta maior risco do que doença moderada ou inexistência da mesma, tendo em conta a mesma idade gestacional.

A morte geralmente é causada por insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar com *cor pulmonale* ou sépsis. O risco de mortalidade é superior com o aumento da duração da ventilação mecânica. Em crianças que ainda necessitaram de ventilação aos 60 dias de idade

corrigida, a pressão média nas vias aéreas e a concentração de oxigénio inspirado foram os melhores factores de prognóstico de mortalidade (Doyle LW e Anderson PJ, 2009).

## CONCLUSÃO

---

Nas últimas décadas desde a descoberta por Northway et al. da DBP, que esta constitui uma das principais preocupações por parte dos neonatologistas e tem sido o motivo de inúmeras pesquisas em relação aos seus mecanismos fisiopatológicos e, principalmente, à utilização de novos recursos terapêuticos e profiláticos. São ainda inúmeras as controvérsias a esse respeito e também em relação ao prognóstico dessas crianças, especialmente quando se trata da evolução a longo prazo da “nova DBP”.

A DBP é actualmente **definida** como a dependência de oxigénio suplementar durante 28 dias ou mais e a sua gravidade é classificada de acordo com o suporte respiratório exigido e/ou necessidade de oxigénio suplementar, às 36 semanas de idade corrigida.

Embora a DBP aconteça como resultado da ventilação mecânica agressiva e das elevadas concentrações de oxigénio, a sua **etiologia** é multifactorial e ocorre sobretudo, como consequência da prematuridade extrema, da infecção perinatal, dos défices de antioxidantes e antiproteases, das alterações do surfactante, da genética e da persistência do canal arterial (PCA), factores que determinam uma resposta inflamatória pulmonar e sistémica exagerada.

Embora o **mecanismo fisiopatológico** exacto da lesão pulmonar não seja completamente conhecido, existem cada vez mais evidências de que todos estes factores desencadeiam uma resposta inflamatória levando a broncoconstrição, hiper-reatividade das vias aéreas, lesão vascular (hipertensão pulmonar), edema pulmonar e lesão pulmonar crónica, cujo processo de reparação culmina com fibrose do tecido pulmonar, enfisema e atelectasia.

A DBP “clássica” está directamente relacionada com a agressão pulmonar pelo baro e

volutrauma da ventilação mecânica e com a toxicidade do oxigénio, enquanto que as formas actuais (“nova” displasia) resultam essencialmente da imaturidade, inflamação/infecção perinatal, persistência do canal arterial e anomalias no desenvolvimento alveolar e capilar.

A **incidência** de DBP é influenciada por múltiplos factores de risco sendo o mais determinante, provavelmente, o da imaturidade pulmonar. Nas últimas décadas, a incidência de DBP aumentou devido há melhoria da sobrevivência dos recém-nascidos (RN) muito prematuros e de muito baixo peso.

A incidência encontrada na literatura é muito variável (4% a 40% nos EUA e 10,5% a 21,5% na Europa), o que revela a falta de uniformização de critérios no seu diagnóstico entre os vários centros. Em Portugal, a Rede Nacional de Registo de Muito Baixo Peso revela uma incidência de cerca de 21% entre 2005 e 2011.

A “bala de prata” para a DBP está na sua **prevenção** ou no **tratamento precoce**. A estratégia ideal de tratamento passa pela prevenção e atendendo à complexidade da etiopatogenia da DBP, a prevenção deve ser dirigida aos vários factores de risco envolvidos.

No período pré-natal a prevenção do parto pré-termo e a aceleração da maturação pulmonar (pela administração de corticosteróide pré-natal) constituem atitudes fundamentais.

No período pós-natal, diversas medidas na abordagem do RN pré-termo têm sido preconizadas, contudo na maioria não tem sido possível comprovar uma relação directa na redução da incidência de DBP. A terapêutica com surfactante é eficaz na diminuição da necessidade de suporte ventilatório imediato e da morbilidade e mortalidade. Os corticosteróides sistémicos pós-natais na prevenção e tratamento da DBP constiuem uma das mais polémicas terapêuticas em neonatologia, devido aos seus efeitos adversos a curto e longo prazo, sendo as alterações do neurodesenvolvimento as mais preocupantes. Não é recomendado o seu uso por rotina, estando reservado para casos em que o risco de evolução

para DBP é elevado; devem ser evitados nos primeiros 7-14 dias de vida e a dose deve ser a mais baixa possível, por um período de tempo curto.

O início de cafeína nos primeiros dez dias de vida e a suplementação com vitamina A durante o primeiro mês nos RN com risco de evolução para DBP têm apontado para uma redução na incidência de DBP nos RNMBP. Contudo, a administração intramuscular frequente da vitamina A limita o seu uso. A persistência de canal arterial é frequente nos RN prematuros e está habitualmente associada a um aumento de DBP, mas o encerramento precoce não diminui a incidência de DBP.

A introdução precoce da alimentação parentérica e entérica com leite materno contribui para fornecer o aporte nutricional adequado, sendo essencial evitar a desnutrição. A restrição hídrica deve ser uma preocupação pela tendência que estes RN têm em desenvolver edema pulmonar e a utilização de diuréticos deve ser reservada para o tratamento da fase de edema pulmonar.

A otimização das estratégias ventilatórias foi amplamente estudada para diminuição da incidência da DBP, mas só a ventilação com volume garantido foi associada à sua diminuição. O nCPAP pode ser vantajoso, mas em casos seleccionados.

O uso de oxigénio é a única constante no tratamento da DBP, embora os dados actuais sejam insuficientes para determinar um nível óptimo de saturação de oxigénio a manter no prematuro, a maioria dos estudos aponta para margens de segurança de saturação de oxigénio entre 88% e 93% (máximo 95%) nas primeiras semanas de vida.

As únicas terapêuticas preventivas, baseadas na evidência, que reduzem a incidência de DBP são a cafeína, a vitamina A e a ventilação com volume garantido.

Terapêuticas promissoras que incluem antioxidantes e óxido nítrico em baixas doses estão em curso.

São várias as intervenções terapêuticas actuais que parecem modular a ocorrência de DBP, no entanto ainda são muitas as discussões e as incertezas e portanto é prioridade futura a identificação de novas estratégias para prevenção e tratamento do processo desencadeante da DBP e sendo esta uma patologia multifactorial, uma compreensão da sequência da lesão pulmonar pode permitir o desenvolvimento de estratégias para contornar esta cascata.

A **morbilidade** e **mortalidade** das crianças com DBP são significativas. Os prematuros com DBP apresentam um curso clínico e alterações funcionais proporcionais à gravidade da doença. Crianças com DBP têm um risco aumentado de sequelas do neurodesenvolvimento, nomeadamente atraso global do desenvolvimento e paralisia cerebral. Têm também maior morbilidade respiratória, especialmente nos primeiros 2 anos de vida, com um aumento da incidência de infecções respiratórias, e por isso é fundamental a imunização prévia de todas as crianças. A capacidade residual funcional, a complacência pulmonar e o volume residual melhoram progressivamente e tendem a normalizar-se, enquanto a resistência das vias aéreas pode permanecer aumentada até à adolescência.

As crianças com DBP apresentam má progressão estaturoponderal quando comparadas com crianças sem a doença, verificando-se habitualmente, uma recuperação progressiva das curvas de crescimento.

No primeiro ano de vida a mortalidade é elevada e a doença severa acarreta maior risco do que doença moderada ou inexistência da mesma. Está frequentemente associada a situações de insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar com *cor pulmonale* ou sépsis.

Estas crianças e as suas famílias devem ser acompanhadas por uma equipa multidisciplinar. Os problemas de saúde crónicos associados à DBP provocam um impacto na vida diária das crianças e famílias que persiste além do período neonatal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Abman, SH (2000). **Pulmonary hypertension in chronic lung disease of infancy. Pathogenesis, pathophysiology and treatment.** In Bland RD, Coalson JJ (eds): *Chronic Lung Disease of Infancy*. New York, NY, Dekker
- Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. (2003). **N-Acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial.** *J Pediatr* 143:713 –9.
- Allison BJ, Crossley KJ, Flecknoe SJ, et al (2008). **Ventilation of the very immature lung in utero induces injury and BPD-like changes in lung structure in fetal sheep.** *Pediatr Res* 64(4):387-92.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Canadian Pediatric Society, Fetus and Newborn Committee (2002). **Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants.** *Pediatrics* 109:330–8.
- Apkon M, Nehgme RA, Lister G (2000). **Cardiovascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia.** In *Chronic lung disease of Infancy*, Bland RD and Coalson JJ, eds. New York: Marcel Dekker 321-56.
- Attar MA, Donn SM. (2002). **Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants.** *Semin Neonatol* 7:353 – 60

- Bacchi A, Viscardi RM, Tacrak V, et al (1994). **Increased activity of interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia.** *Pediatr Res* 36:244-52.
- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J (1979). **Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation.** *J Pediatr* 95:819-23.
- Bancalari E, Claure N (2006). **Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia.** *Semin Perinatol* 30:164-167
- Bancalari E (1998). **Corticosteroids and neonatal chronic lung disease.** *Eur J Pediatr* 157(Suppl. 1):S31-7.
- Baraldi E, Filippone M (2007). **Chronic lung disease after premature birth.** *N Engl J Med* 357:1946
- Bell EF, Acarregui MJ (2008). **Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants.** *Cochrane Database Syst Rev* CD000503.
- Beresford MW, Shaw NJ, Manning D (2000). **Randomised controlled trial of patient triggered and conventional fast rate ventilation in neonatal respiratory distress syndrome.** *Arch Dis Child* 82: F14-18.
- Biniwale MA and Ehrenkranz RA, MD (2006). **The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia.** *Semin Perinatol* 30:200-208

- Bose CL, Dammann CE, Laughon MM (2008). **Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93:F455–61.
- Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, et al (2009). **Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation.** *Pediatrics* 124:e450.
- Brion LP, Bell EF, Rughuveer TS (2003). **Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants.** *Cochrane Database Syst Rev* CD003665.
- Chauhan M, Bombell S, McGuire W (2009). **Tumour necrosis factor ( $\_308A$ ) polymorphism in very preterm infants with broncho-pulmonary dysplasia: meta-analysis.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94:F257 – 9.
- Coalson JJ (2000). **Pathology of chronic lung disease of early infancy.** In, Bland RD, Coalson JJ, eds. *Chronic lung disease of early infancy*. New York: Marcel Dekker, 85-124
- Cooke L, Steer P, Woodgate P (2003). **Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.** *Cochrane Database Syst Rev* CD003745.
- Crowley P (2000). **Prophylactic corticosteroids for preterm birth.** *Cochrane Database Syst Rev* CD000065.

- Darlow BA, Graham PJ (2007). **Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants.** *Cochrane Database Syst Rev* CD000501.
- Doyle LW, Anderson PJ (2009). **Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia.** *Fetal Neonatal Med* 14(6): 391-5
- Duara S, Poindexter B, Saha S, Ehrenkranz R, Higgins R, Poole K (2004). **Human milk as protection against bronchopulmonary dysplasia (BPD) in extremely low birth weight infants.** *Pediatr Res* 55:527A.
- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al (2007). **Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants.** *Am J Obstet Gynecol* 196:147 e1–8.
- Finer NN, Barrington KJ (2006). **Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term.** *Cochrane Database Syst Rev* CD000399.
- Frank L, Sosenko IR, (1987). **Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant.** *J Pediatr*, 110:9.
- Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, et al (2008). **The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants.** *Am J Obstet Gynecol* 198 43e1–5.

- Goldman SL, Gerhardt T, Sonni R, et al. (1983). **Early prediction of chronic lung disease by pulmonary function testing.** *J Pediatr* 102: 613-17.
- Greenough A (2006). **Bronchopulmonary dysplasia – long term follow up.** *Paediatr Respir Rev Suppl* 1:S189-91
- Guimarães H, (2003). **Displasia Broncopulmonar – O que há de novo.** *Boletim Informativo da Secção de Neonatologia da S.P.P.*, ano VIII, nº20, 1:15
- Guimarães H, Rocha G, Vasconcellos G, Proença E, Carreira ML, Sossai MR, Morais B, Martins I, Rodrigues T, Severo M (2010). **Displasia Broncopulmonar: Práticas em cinco unidades de cuidados intensivos neonatais.** *Rev Port Pneumol* 16(2): 273-86
- Gupta S, Sinha SK, Donn SM (2009). **Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.** *Semin Fetal Neonatal Med* 14(6): 367-73
- Haataja R, Rova M, Marttila R, et al (2005). **TDT analysis of surfactant protein B gene intron 4 deletion variants in Finnish preterm infants with bronchopulmonary dysplasia.** *ATS 2005 International Conference, San Diego, CA. Proceedings of the American Thoracic Society.*
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW (2003). **Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.** *Cochrane Database Syst Rev* CD001145.

- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW (2003). **Early (<96 hours) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.** *Cochrane Database Syst Rev* CD001146.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW (2003). **Moderately early (7–14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants.** *Cochrane Database Syst Rev* 2003 CD001144.
- Hartnoll G, Betremieux P, Modi N (2000). **Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on oxygen dependency and body weight in 25–30 week gestational age infants.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82:F19 – 23.
- Husain A, Siddiqui N, Stocker J (1998). **Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia.** *Hum Pathol* 29:710–7.
- Jobe AH, Bancalari E (2001). **Bronchopulmonary dysplasia.** *Am J Resp Crit Care Med* 163:1723-1729
- Jobe AH (1999). **The new bronchopulmonary dysplasia: an arrest of lung development.** *Pediatr Res* 46: 641-43.
- Kotecha S, Wilson L, Wangoo A, et al (1996). **Increase in interleukin (IL)-1 beta and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity.** *Pediatr Res* 40:250-56.

- Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH (1989). **Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams.** *J Pediatr* 115:115–20.
- Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Legutko M, Pietrzyk JJ (2008). **Genetic risk factors of bronchopulmonardysplasia.** *Pediatr Res.* 64(6): 682-8.
- Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE, (2009). **Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13 year hospital cohort study.** *Pediatrics* 123:1314
- Laughon M, Bose C, Moya F, Aschner J, Donn SM, Morabito C, Cummings JJ, Segal R, Guardia C, Liu G (2009). **A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia.** *Pediatric* 123(1): 89-96.
- Lavoie PM, Pham C, Jang KL (2008). **Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the National Institutes of Health.** *Pediatrics* 122:479 – 85.
- Margraf LR, Tomashefski JF Jr, Bruce MC, Dahms BB (1991). **Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia.** *Am Rev Respir Dis* 143:391-400.
- Martin J, Hamilton B, Sutton P, et al (2009). **Births: final data for 2006.** *Natl Vital Stat Rep* 57:1–102.

- Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, Hibbs AM, Godinez RI, Godinez MH, Truog WE, Ballard PL (2004). **Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants.** *Pediatr Res* 56(6):918-26.
  
- Mirro R, Armstead W, Leffler C (1990). **Increased airway leukotriene levels in infants with severe bronchopulmonary dysplasia.** *Am J Dis Child* 144:160-61.
  
- Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al (2008). **Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight.** *N Engl J Med* 359:1885–96.
  
- Northway Jr WH (1990). **Bronchopulmonary dysplasia: then and now.** *Arch Dis Child* 65:1076–81.
  
- Northway Jr WH, Moss RB, Carlisle KB, et al (1990). **Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia.** *N Engl J Med* 323:1793–9.
  
- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY (1967). **Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia.** *N Engl J Med* 276:357-68.
  
- Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, Herva R, Kaukola T, Hallman M (2009). **Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia.** *J Pediatr* 154(1):39–43.e3.
  
- Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB (1992). **Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia.** *Pediatrics* 90:663–8.

- Parker TA, Abman SH (2003). **The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia.** *Sem Neonatol* 8: 51-61.
- Payne NR, LaCorte M, Karna P, et al (2006). **Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative.** *Pediatrics* 118(Suppl. 2):S73-7.
- Payne NR, LaCorte M, Sun S, Karna P, Lewis-Hunstiger M, Goldsmith JP (2006). **Evaluation and development of potentially better practices to reduce bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants.** *Pediatrics* 118(Suppl. 2):S65-72
- Proença E, Almeida A, Mesquita S, Miguez M, (2003). **Displasia Broncopulmonar – Análise de 5 anos na Maternidade Júlio Dinis. Nacer e Crescer.** *Revista do hospital de crianças Maria Pia*, vol. XII, nº4, 257:260
- Proença E, Vasconcellos G, Rocha G, et al. 2009. **Displasia Broncopulmonar – Revisão do Consenso Nacional.** *Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria.*
- Registo Nacional do Recém-Nascido de Muito Baixo Peso, 2002. **Nacer Prematuro em Portugal: Estudo Multicêntrico Nacional 1996-2000.** *Prémio Bial de Medicina Clínica* pp131-135
- Rennie JM (2005). **Roberton's Textbook of Neonatology, 4th Edition.** *Elsevier.*

- Rocha G, Proença E, Areias A, Freitas F, Lima B, Rodrigues T, Alves H, Guimarães H (2011). **HLA and bronchopulmonary dysplasia susceptibility: a pilot study.** *Dis Markers* 31(4):199-203
- Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G (1995). **Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease.** *J Pediatr* 126(4):605-10.
- Sauve RS, Singhal N (1985). **Long-term morbidity of infants with bronchopulmonary dysplasia.** *Pediatrics* 76:725–33.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. (2006). **Caffeine therapy for apnea of prematurity.** *N Engl J Med* 354:2112–21.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. (2007). **Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity.** *N Engl J Med* 357:1893–902.
- Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M (2007). **Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates.** *Cochrane Database Syst Rev* CD001969
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al (1988). **Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirements in the neonatal period.** *Pediatrics* 82:527-532

- Silverman WA (2004). **A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine.** *Pediatrics* 113:394–6.
- Soll RF (2000). **Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants.** *Cochrane Database Syst Rev* CD001079.
- Suresh G, Davis JM, Soll R (2001). **Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated infants.** *Cochrane Database Syst Rev* CD001968.
- Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM (1988). **Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia.** *J Pediatr* 109: 1040-46.
- Thibeault D, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE (2000). **Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease.** *Pediatrics* 106:1452–9.
- Tin W, Wiswell TE (2009). **Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths.** *Semin Fetal Neonatal Med* 14(6): 383-90
- Tomashefski JF, Opperman HC, Vawter GF (1984). **Bronchopulmonary dysplasia, a morphometric study with emphasis on the pulmonary vasculature.** *Pediatr Pathol* 2: 469-87.

- Valido AM, Guimarães H, Amaral JM, Januário L, Carrapto R, Tomé T, Martina V, et al., (2004). **Consensos Nacionais em Neonatologia.** *Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria.* Coimbra
- Van Marter LJ, Ammann O, Allred EN, et al (2002). **Chorioamnionitis, mechanical ventilation and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants.** *J Pediatr* 140:171–6
- Viscardi RM, Hasday JD (2009). **Role of ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence.** *Pediatr Res* 65:84R
- Walsh MC, Szeffler S, Davis J, et al (2006). **Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group.** *Pediatrics* 117:S52
- Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, et al (1996). **Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops.** *Pediatrics* 97:210–5.
- Woodgate PG, Davies MW (2001). **Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants.** *Cochrane Database Syst Rev* CD002061.
- Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. (1997). **Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia.** *Am J Obstet Gynecol* 177:825

- Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, et al (2008). **Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort.** *Pediatrics* 121:e936–44.
  
- Zimmerman JJ (1995). **Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia.** *Clin Perinatol* 22:429-56.
  
- Zimmerman JJ, Gabbert D, Shivpuri C (1998). **Meter-dosed, inhaled beclomethasone attenuates bronchoalveolar oxyradical inflammation in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia.** *Am J Perinatol* 15:567–76.