

Hospital Municipal Maternidade-Escola Vila Nova Cachoeirinha
“Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva”

Projeto de Pesquisa

Projeto de pesquisa para realização do trabalho de conclusão
da Residência Médica em Neonatologia

Autoras: **Cristina A. M. de Oliveira**
Marcella G. de S. Caires
Natália Sousa N. dos Santos

Médicas Residentes em Neonatologia
Hospital Municipal e Maternidade-Escola Vila Nova Cachoeirinha
“Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva”

Orientador: **Dr. Marco Antônio Cianciarullo**
Mestre e Doutor pela FMUSP
Médico Neonatologista

Hospital e Maternidade-Escola Vila Nova Cachoeirinha
“Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva”

São Paulo
2020

**CRISTINA ARARUNA MARTINS DE OLIVEIRA
MARCELLA GUIMARÃES DE SANTANA CAIRES
NATÁLIA SOUSA NUNES DOS SANTOS**

**DIAGNÓSTICO, PREVENÇÃO E CONDUTAS NA DISPLASIA
BRONCOPULMONAR: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS**

Projeto apresentado ao Hospital Municipal e Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha "Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva" como requisito parcial para conclusão do curso de Residência Médica em Neonatologia.

Orientador: Dr. Marco Antonio Cianciarullo

São Paulo

2020

HOSPITAL MUNICIPAL MATERNIDADE-ESCOLA
"DR. MÁRIO DE MORAES ALTENFELDER SILVA"
(MATERNIDADE-ESCOLA DE VILA NOVA CACHOEIRINHA)

MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEONATOLOGIA

Diretor Técnico do Hospital
Dr. Paulo Fernando Constâncio de Souza

Coordenadora da COREME
Dra. Raquel Doria Ramos Richetti

Coordenadora da Residência Médica em Neonatologia
Dra. Marina da Rosa Faria

RESUMO

Introdução: A displasia broncopulmonar (DBP) é a complicação pulmonar mais frequente no recém-nascido (RN) pré-termo extremo, sendo uma das sequelas mais prevalentes e importantes da prematuridade. É a principal causa de doença pulmonar crônica em lactentes e responsável pelo aumento do tempo de internação hospitalar com elevada morbidade e mortalidade.

Nos lactentes sobreviventes com DBP está associada a hospitalizações frequentes e prolongadas, especialmente por doenças pulmonares. Estes pacientes apresentam também alterações no desenvolvimento psicomotor (DNPM), no crescimento pondero-estatural e comprometimento na função pulmonar ao longo da vida.

Socialmente traz ônus na estrutura familiar e impacto negativo na saúde pública.

O principal fator de risco associado à DBP é a prematuridade. Nela, observamos, mais especificamente, uma parada no desenvolvimento pulmonar, que estagnado e associado a eventos perinatais vão influenciar e comprometer o desenvolvimento e a função deste pulmão. A intensidade no suporte ventilatório, principalmente na ventilação invasiva (ventilação mecânica) induzindo a inflamação pulmonar através de cascata inflamatória, o “excesso” de oxigênio levando a sua toxicidade, patência do canal arterial, excesso de fluidoterapia são fatores relevantes na patogênese da DBP.

A prevenção, o diagnóstico e a conduta nestes pacientes com DBP tem sido revistas e reavaliadas com a evolução da neonatologia, mas ainda traz controvérsias. Este trabalho propõe a realização de uma revisão dos estudos clínicos relacionados ao assunto. Esta revisão tem como **objetivo** ampliar os conhecimentos sobre esta importante condição clínica através de uma revisão da literatura dos ensaios clínicos relacionados ao diagnóstico, à prevenção e conduta.

Metodologia. A seleção dos artigos para revisão foi realizada na base de dados PUBMED. Como estratégia de busca utilizamos as palavras chaves: "BronchopulmonaryDysplasia"[title] AND (prevention OR prophylaxis) AND diagnosis AND treatment. Apenas ensaios clínicos randomizados realizados em seres humanos foram selecionados, considerando apenas os artigos publicados entre os anos 2000 e 2020. Resultados preliminares: A busca ocorreu no dia 08 de setembro

de 2020. Inicialmente foram identificados 22 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Nesta primeira fase, os títulos e os resumos dos 22 artigos foram lidos e selecionados de acordo com os objetivos e metodologia. Sendo assim, os artigos foram baixados, lidos na íntegra e organizados de acordo com diagnóstico, prevenção e conduta e que serão apresentados na próxima fase desta pesquisa em ordem cronológica da data de publicação.

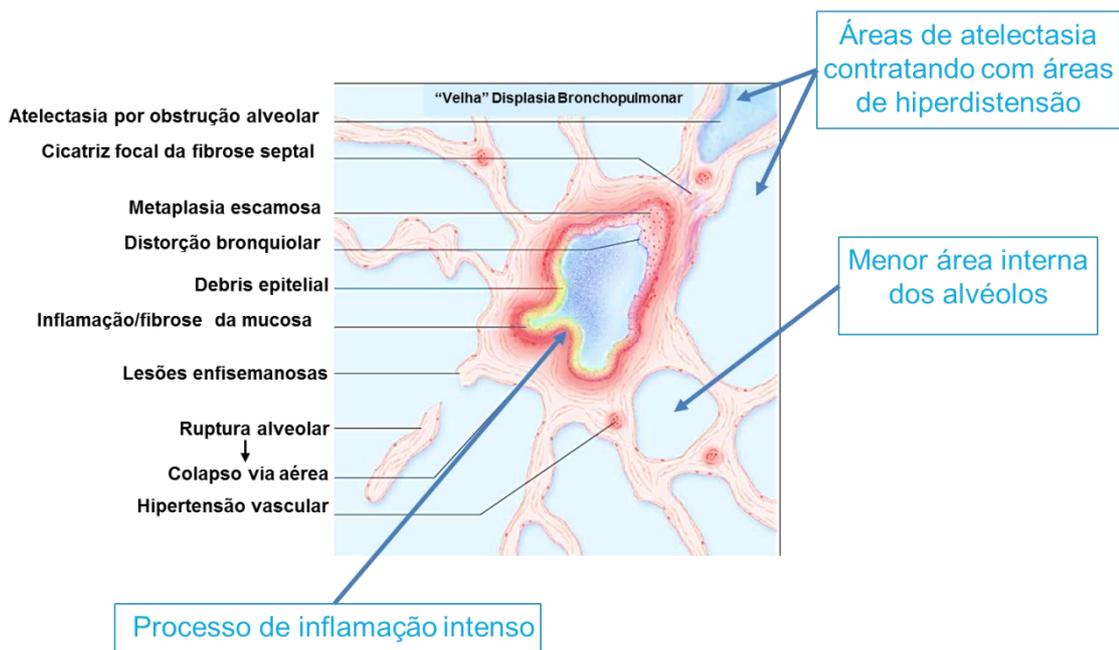
Palavras-chave: Neonatologia; Broncodisplasia; Pneumologia; Recém-nascidos.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	6
OBJETIVO.....	9
MÉTODO.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSSÃO.....	13
CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

INTRODUÇÃO

Northway, Rosen e Porter¹, em 1967, descreveram uma nova doença pulmonar em recém-nascidos pré-terms (RNPT). Observaram uma doença pulmonar crônica, em 32 RNPT, com idade gestacional de 32 semanas (que embriologicamente corresponde ao período de alveolarização pulmonar), e que desenvolveram Doença de Membranas Hialinas grave (atualmente denominada Síndrome do Desconforto Respiratório - SDR), de acordo com os achados histopatológicos. Na época, para o tratamento da SDR não existia surfactante exógeno (descoberto somente em 1980) e, estes pacientes eram submetidos à ventilação mecânica prolongada e agressiva, com pressão inspiratória elevada e altas concentrações de oxigênio, acima de 80%. Esta condição levava a alta mortalidade e, os sobreviventes, poucos recém-nascidos pré-terms, conseguiam se recuperar de forma lenta e prolongada, porém com graves alterações na arquitetura pulmonar, secundária a ventilação mecânica pulmonar e altas concentrações de oxigênio. Os achados histopatológicos mostravam uma forma de lesão heterogênea, com processo inflamatório significativo, com lesão grave do epitélio das grandes vias aéreas, com áreas de atelectasias contrastando com hiperdistensão e a musculatura lisa das vias aéreas com hiperplasia (figura 1)².

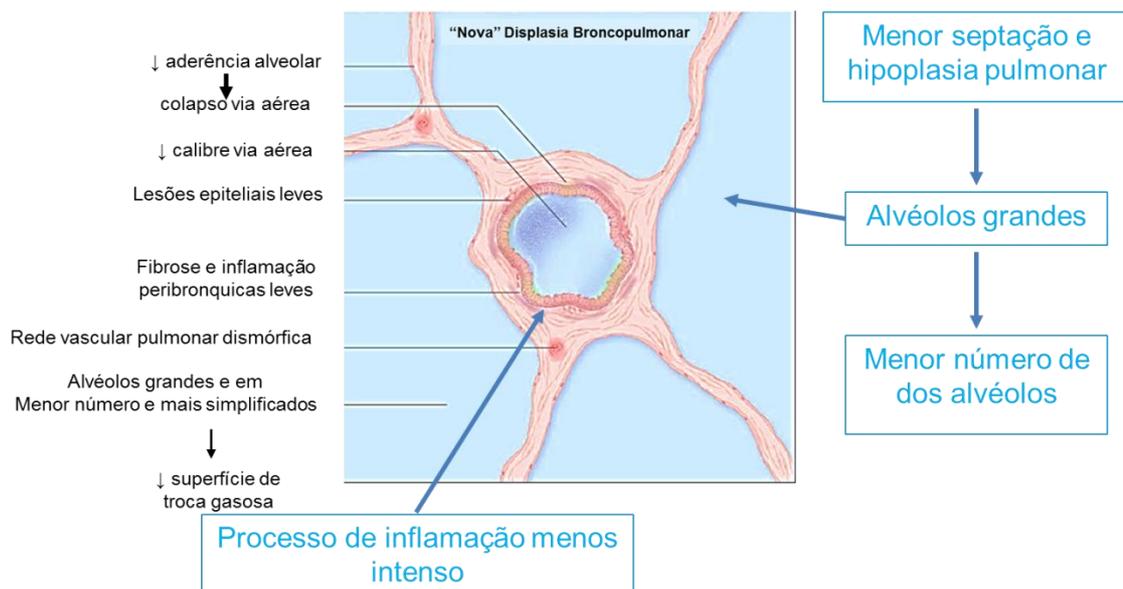


Baraldi, E; Filippone, M. N Engl. J Med. 2007; 357:1946-55

Figura 1: Aspectos patológicos da DBP clássica ou velha.

A doença foi denominada displasia broncopulmonar (DBP) com base nestas características histológicas das vias aéreas^{2,3}. Portanto, a DBP é uma condição pulmonar que resulta da alteração na arquitetura pulmonarem decorrência de eventos de suporte ventilatórios, ditos agressivos^{2,4}.

A DBP é uma das poucas doenças da medicina neonatal que continua a evoluir nas suas definições, nos seus diagnósticos, na sua prevenção e nas suas condutas, desde sua primeira descrição⁴, há cerca de 50 anos¹. Ao longo desses anos, os avanços na medicina neonatal, como a terapia com surfactante exógeno, utilização de esteroides pré-natais e abordagem mais conservadora na assistência respiratória reduziram significativamente a mortalidade neonatal. Como consequência, recém-nascidos entre 23 e 26 semanas de idade gestacional, ou seja 8 a 10 semanas mais jovem que os com DBP clássica descritas na época, sobrevivem, aumentando os limites de viabilidade para RNPT. Embora a incidência de DBP continue elevada, principalmente em recém-nascidos de extremo baixo peso, o quadro clínico evoluiu para uma doença mais branda, com baixa mortalidade ou morbidades significativas⁴. No entanto, estes avanços propiciaram novo tipo de padrão de lesão pulmonar, a nova DBP e que trouxe implicações clínicas, patológicas e de definições, que se tornaram imprecisas e obsoletas. As lesões encontradas nesta nova BDP foram alterações na arquitetura pulmonar secundária à interrupção do desenvolvimento normal do pulmão e, por isso, apresentaram-se, na histopatologia, de forma homogênea. Há menor septação e hipoplasia pulmonar, há menor número de alvéolos, menor área de troca gasosa. O processo inflamatório e de fibrose são menos proeminentes e as lesões do epitélio das vias aéreas são variáveis. A musculatura lisa das vias aéreas apresenta hiperplasia². (Figura 2)



Baraldi, E; Filippone, M. N Engl. J Med. 2007; 357:1946-55

Figura 2: Aspectos patológicos da Nova DBP

Por isso, a DBP ainda é uma das condições mais devastadoras em prematuros, com consequências duradouras que envolvem vários órgãos, incluindo efeitos adversos na função pulmonar e do desenvolvimento neuro psicomotor⁵.

O determinante mais importante da incidência de DBP é o grau de prematuridade, sendo a doença mais comum nos menores de 29 semanas de idade gestacional (IG) ou peso ao nascer abaixo de 1.000g. A incidência de DBP em RN americanos que nasceram abaixo das 29 semanas foi de aproximadamente 42% entre os anos de 2003-2007⁶. Estudos multicêntricos também realizados nos Estados Unidos, relataram que a incidência de DBP em aqueles com peso ao nascer abaixo de 1.500g diminuiu de 50-60% na década de 1990, para cerca de 40% até meados da década de 2000⁷. No Brasil, estima-se que a incidência de DBP varie entre 3-30%, atingindo em média 18% dos RN com menos de 1500g ao nascer, e cerca de 70-85% dos com peso entre 500-750g⁸.

A "nova" DBP é o resultado de interações complexas entre o desenvolvimento alveolar e vascular alterados, lesão por fatores patogênicos pré e pós-natais, e processos reparadores no pulmão. Apesar de um progresso significativo na compreensão dos fatores de risco para DBP, vários desafios ainda persistem, especialmente à busca de estratégias preventivas e terapêuticas precoces que sejam eficazes, como por exemplo, a utilização de células-tronco mesenquimais,

exossomos, imunomoduladores e fatores de crescimento, todavia ainda em estágio pré-clínico de investigação⁴.

A inflamação, uma via final comum na evolução da DBP, tem sido estudada. A proposta é a prevenção através da inibição da expressão de determinadas interleucinas e do bloqueio da ativação do Fator Nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$), utilizando macrolídeos, como a azitromicina, antagonistas de receptores de interleucina-1, com intuito de retardar a progressão do processo inflamatório e, de esteroides com intuito de minimizar os processos inflamatórios.

Em relação a suporte ventilatório, o uso de ventilação de alta frequência, óxido nítrico tem sido avaliado como estratégias. O uso do citrato de cafeína de forma precoce, vitamina A também tem sido colocada como coadjuvantes na prevenção da DBP.

Diante do exposto, e com base nos novos conhecimentos e avanços da neonatologia surgem novos paradigmas relacionados ao diagnóstico, à prevenção, e conduta nos pacientes com DBP. Este trabalho propõe a realização de uma revisão dos estudos clínicos relacionados ao tema. Pretende-se, portanto, fornecer material recente, compilado, resumido e em língua portuguesa, que poderá ser utilizado especialmente por médicos neonatologistas no intuito de ampliar e consolidar o conhecimento adquirido até o momento sobre esta patologia para orientar uma melhor assistência ao recém-nascido broncodisplásico.

OBJETIVO

Realizar uma revisão da literatura dos ensaios clínicos relacionados ao diagnóstico, à prevenção, e conduta frente aos recém-nascidos com Displasia Broncopulmonar.

Metodologia

Trata-se de um estudo exploratório, baseado no método de revisão da literatura, considerando material já publicado, especialmente artigos científicos e livros⁹. A seleção dos artigos para revisão foi realizada nas bases de dados PUBMED e MEDLINE¹⁰. Como estratégia de busca utilizamos as palavras chaves: "BronchopulmonaryDysplasia"[title] AND (prevention OR prophylaxis) AND diagnosis AND treatment. Apenas ensaios clínicos randomizados realizados em seres humanos foram selecionados, considerando apenas os artigos publicados entre os anos 2010 e 2020.

Inicialmente, a seleção dos trabalhos e coleta dos dados baseou-se em uma leitura exploratória de todo o material selecionado, de forma rápida e objetiva, buscando avaliar a pertinência de cada estudo ao tema escolhido. Após a seleção inicial, foi conduzida uma leitura seletiva, de forma mais aprofundada, considerando os trechos que efetivamente contribuíam para a presente revisão. Em seguida, realizou-se um registro das informações importantes de cada trabalho, considerando seus autores, ano de publicação, método utilizado na pesquisa, resultados e principais conclusões. Por fim, foi realizada uma revisão analítica, que buscou apresentar um resumo de cada trabalho, de forma ordenada, possibilitando assim responder ao problema de pesquisa previamente elencado.

RESULTADOS

A busca pelos artigos em ambas bases de pesquisa, PUBMED e MEDLINE, ocorreu no dia 19 de outubro de 2020. Inicialmente foram identificados 15 artigos na base PUBMED (Figura 3) e 9 artigos na base MEDLINE (Figura 4), totalizando 24 artigos que atenderam os critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Título	Autor	Ano	Publicação
> Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo control...	Ballard et al.	2011	Pediatric Pulmonology
> Systemic Hydrocortisone To Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants (the STOp-BPD study): a multicenter randomized pl...	Onland et al.	2011	BMC pediatrics
> Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial respo...	Viscardi et al.	2013	Antimicrobial Agents and Chemothe...
> Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial	Chang et al.	2014	The Journal of Pediatrics
> Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysp...	Meyer et al.	2014	Neonatology
> Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants wi...	Han et al.	2015	Journal of Korean Medical Science
> Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a do...	Baud et al.	2016	Lancet (London, England)
> The N3RO trial: a randomised controlled trial of docosahexaenoic acid to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants < 29 ...	Collins et al.	2016	BMC pediatrics
> Early Cumulative Supplemental Oxygen Predicts Bronchopulmonary Dysplasia in High Risk Extremely Low Gestational Age Newborns	Wai et al.	2016	The Journal of Pediatrics
> Two-Year Follow-Up Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Phase I Trial of Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Bronch...	Ahn et al.	2017	The Journal of Pediatrics
> Enteral vitamin A for reducing severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: a randomised controlled trial	Rakshasbhuvan...	2017	BMC pediatrics
> Prophylactic Sildenafil in Preterm Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia: A Pilot Randomized, Double-Blinded, Placebo-Control...	Abounahia et al.	2019	Clinical Drug Investigation
> Human amnion cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a protocol for a phase I dose escalation study	Baker et al.	2019	BMJ open
> Childhood Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Exhaled Nitric Oxide Levels: Outcomes following Neonatal Treatment with Inhale...	Kilbride et al.	2019	American Journal of Perinatology
> Effect of Hydrocortisone Therapy Initiated 7 to 14 Days After Birth on Mortality or Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm In...	Onland et al.	2019	JAMA

Figura 3 – Título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos identificados na base PUBMED.

Fonte:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Bronchopulmonary+Dysplasia%22%5Btitle%5D+AND+%28prevention+OR+prophy*%29+AND+diagnosis+AND+%28treatment+OR+conduct%29&filter=pubt.clinicalstudy&filter=datesearch.y_10&filter=age.newborn&sort=date&size=100

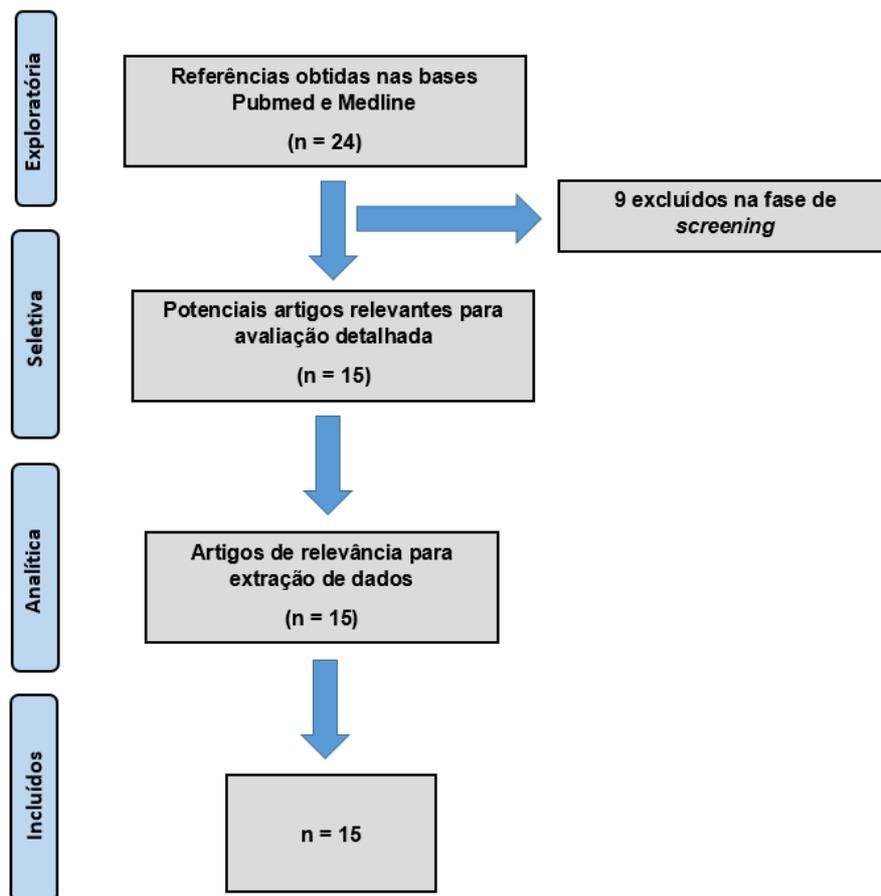
Título	Autor	Ano	Publicação
> Amelioration of bronchopulmonary dysplasia after vitamin E administration. A preliminary report	Ehrenkranz et al.	1978	The New England Journal of Medicine
> The effect of vitamin E prophylaxis on the incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia	Saldanha et al.	1982	The Journal of Pediatrics
> Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study	Denjean et al.	1998	European Journal of Pediatrics
> Early chest radiographs in very low birth weight babies receiving corticosteroids for lung disease	Clark et al.	2001	Pediatric Pulmonology
> Randomized Trial of Liberal Versus Restrictive Guidelines for Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants	Bell et al.	2005	Pediatrics
> Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial o...	Kabra et al.	2007	The Journal of Pediatrics
> Economic evaluation of recombinant human copper zinc superoxide dismutase administered at birth to premature infants	McBride et al.	2009	Journal of Perinatology
> Preventing Preterm Birth with Progesterone in Women with a Short Cervical Length from a Low-Risk Population: A Multicenter Double-B...	Os et al.	2015	American Journal of Perinatology
> Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis	Schuit et al.	2015	BJOG: An International Journal of Ob...

Figura 4 – Título, autores, ano de publicação e periódico dos artigos identificados na base MEDLINE.

Fonte: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>

Na fase de leitura exploratória, todos os 15 artigos da base PUBMED foram mantidos na seleção, enquanto os 9 artigos da base MEDLINE foram eliminados por terem sido publicados antes de 2010, ou por não discutirem o tema proposto. Sendo assim, os 15 artigos restantes foram incluídos na fase de leitura seletiva, quando então identificou-se que todos poderiam contribuir, de certa forma, com a presente

revisão. Realizou-se então a leitura analítica destes 15 trabalhos, que foram resumidos e apresentados na seção a seguir em ordem cronológica da data de publicação. O fluxograma de seleção de estudos para esta revisão é apresentado na Figura 5.



Fonte: produzido pelos próprios autores.

Figura 5 - O fluxograma de seleção de estudos para esta revisão.

DISCUSSÃO

Definições e diagnósticos da DBP

A partir de 1990, a melhoria na assistência neonatal promoveu aumento da sobrevivência de recém-nascidos com idade gestacional cada vez menor. Houve avanços no tratamento da síndrome do desconforto respiratório (SDR) com a descoberta do surfactante e o uso de corticoides antenatais associado a abordagem mais conservadora na assistência respiratória fez com que recém-nascidos entre 23 e 26 semanas de idade gestacional, ou seja 8 a 10 semanas mais jovem que os com DBP clássica descritas na época, sobrevivessem.

Porém, surgiu um novo tipo de padrão de lesão pulmonar, a nova DBP², e que trouxe implicações clínicas, patológicas e de definições, que se tornaram imprecisas e obsoletas.

As definições de DBP iniciaram por Northway e colaboradores, em 1967 quando descreveram uma doença pulmonar crônica em sobreviventes de SDR grave, que se apresentavam como enfisema progressivo e fibrose atribuídos à toxicidade ao oxigênio e altas pressões na ventilação mecânica¹.

Em 1979, Bancalari¹¹ et al. definem a DBP nos RN submetidos a ventilação mecânica por 3 dias na 1ª semana de vida, porém com necessidade de oxigênio complementar para manter $PaO_2 > 50$ mmHg por pelo menos 28 dias de vida ou alterações clínicas e radiológicas características de RN pré-termos ventilados nas duas primeiras semanas. Nesta definição, não se considerava a idade gestacional.

Em 1988, Shennan¹² et al. redefiniram a DBP. Incluíram a Idade Gestacional à definição de Bancalari. Definindo-se DBP nos RN com dependência de oxigênio com Idade Gestacional pós-concepção (IGPc) de 36 semanas e alterações clínicas e radiológicas em recém-nascidos que necessitaram de ventilação mecânica nos primeiros dias de vida, independentemente do número de dias em ventilação mecânica

Em 2001, Jobe H.A. e Bancalari, E¹³. publicaram o consenso sobre DBP. Neste, modificou as definições pré-existentes de requerimento de oxigênio e propôs um novo critério para diagnóstico e gravidade da DBP que incluía idade gestacional e gravidade da doença. É a definição que atualmente está sendo mais utilizada (Tabela 1). Deste consenso saiu a estratificação quanto à idade gestacional (IG < 32

semanas ou IG \geq 32 semanas) e a classificação de gravidade da DBP (leve, moderada ou grave).

Recomendou-se também a substituição do termo Doença Pulmonar Crônica da infância por Displasia Broncopulmonar pelo caráter distinto a outras pneumopatias crônicas da infância¹³.

Tabela 1: Diagnóstico, estratificação quanto à idade gestacional e classificação de DBP.

Diagnóstico	Tratamento com O₂ > 21% por pelo menos 28 dias	
Estratificação	Idade Gestacional (nascimento)	
	< 32 semanas	\geq 32 semanas
Quando avaliar?	36 semanas de IGc ou alta hospitalar (o que vier primeiro)	28 a 55 dias de vida ou alta hospitalar (o que vier primeiro)
DBP leve	Respiração em ar ambiente	
DBP Moderada	Necessidade de FiO ₂ < 30%	
DBP Grave	Necessidade de FiO ₂ \geq 30% e/ou VNI/VM	

Jobe, H.; Bancalari, E. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1723 - 9

FiO₂: fração inspirada de oxigênio; IG: idade gestacional; VNI: ventilação não invasiva; VM: ventilação mecânica

Em 2002, Makhoul propõe o termo pneumopatia crônica da prematuridade ou doença pulmonar crônica da prematuridade. A proposta deste autor é a omissão do termo bronco, enfatizando a cronicidade e a prematuridade. A explicação seria que enquanto a velha DBP (clássica) a principal lesão pulmonar era a metaplasia escamosa das vias aéreas, com fibrose peribrônquica e septal alveolar e mudanças vasculares hipertensivas, a nova DBP, o que se observa é uma hipoplasia alveolar, fibrose sacular e mínima lesão da via aérea. Portanto, a lesão pulmonar é distal e a lesão brônquica, mínima.

Em 2018, Higgins¹⁴ et al, no Workshop do NICHD sobre DBP, publicaram uma revisão da definição da DBP. Removeram o requisito de 28 dias de oxigenioterapia antes de 36 semanas de Idade gestacional corrigida, adicionou um quesito de

confirmação radiológica da doença pulmonar parenquimatosa e usou uma classificação de gravidade de I – III que incorporou novos modos de ventilação não invasiva (tabela 2)¹⁴.

Tabela 2: Diagnóstico, classificação de acordo com a gravidade e suporte ventilatório.

Graus	IPPV Invasivo	CPAP, NIPPV ou Cânula ≥ 3 L/min	Fluxo de cânula nasal de 1 a < 3 L/min	Hood O ₂	Fluxo de cânula nasal de < 1 L/min
I	-	21%	22 – 29 %	22 – 29 %	22 – 70 %
II	21%	22 – 29 %	≥ 30 %	≥ 30 %	> 70 %
III	$> 21\%$	≥ 30 %			
III A	Morte precoce (entre 14 dias pós-natal e 36 semanas) devido a doença pulmonar parenquimatosa persistente e insuficiência respiratória que não podem ser atribuídas a outras morbidades (ECN; HIV, Sepses , etc)				

CPAP – Pressão Positiva contínua nas vias aéreas IPPV– Ventilação com Pressão Positiva intermitente
NIPPV– Ventilação Não invasiva por Pressão Positiva

Fonte: Higgins, R.D. et al. J Pediatr, 2018: 197: 300-308

Em 2019, Jensen¹⁵ et al, propõem a modificação da definição do workshop NICHD. Propõem usar a pressão positiva em vez de oxigênio suplementar para classificar a gravidade da DBP em Idade gestacional corrigida de 36 semanas (tabela 3)¹⁵

Tabela 3: Classificação da DBP de acordo com a utilização de suporte ventilatório.

Graus	Suplemento de O ₂ ou O ₂ e suporte respiratório às 36 semanas de IGPC
Sem DBP	Sem Suporte ventilatório
I	Cânula nasal ≤ 2 l/min
II	Cânula nasal > 2 l/min ou pressão positiva não invasiva das vias aéreas
III	Ventilação mecânica invasiva

Fonte: Jensen,EA et al. Am J RespirCritCare Med, 2019: 200 (6): 751 - 759

Portanto, com os avanços nos conhecimentos dos mecanismos envolvendo a fisiopatologia da DBP associados a novas tecnologias, sobretudo no suporte ventilatório, cada vez menos invasivos, as definições vão se atualizando e conseqüentemente novas abordagens vão surgindo. Mas, ainda não existe uma definição totalmente precisa e que possa ser empregada em todos os casos de DBP.

Como por exemplo, a DBP atípica descrita em 1999 por Charafeddine¹⁶ et al, caracterizada por um DBP de desenvolvimento. São recém-nascidos pré-termos que apresentam desconforto respiratório agudo, mas que passam por período assintomático, porém até no mínimo 28 dias de vida necessitam de oxigênio suplementar. São recém-nascidos que não desenvolvem SDR, porém desenvolvem DBP, por indução de infecção neonatal¹⁶.

Prevenção e Intervenções precoces da DBP

A estratégia mais eficaz para prevenir a DBP é evitar o nascimento prematuro extremo. No entanto, se o nascimento prematuro for inevitável, deve-se dar atenção às intervenções maternas e pós-natais precoces que possam diminuir o risco ou a gravidade da DBP em recém-nascidos extremamente prematuros¹⁴

E para realmente “prevenir” a DBP, as intervenções devem ocorrer no período pré-natal, ou dentro de um curto período após o nascimento (por exemplo, 7 dias). A corticoterapia antenatal pode melhorar a maturidade pulmonar e reduzir a mortalidade e as complicações neonatais¹⁷.

Tem sido relatado que a corticoterapia antenatal diminui as taxas de mortalidade em recém-nascidos de 23 a 25 semanas de idade gestacional; no entanto, os sobreviventes apresentam maiores taxas de DBP¹⁸.

A restrição de crescimento intrauterino é outro importante fator de risco para DBP. A prevenção da restrição do crescimento intrauterino pode ser um caminho para diminuir a taxa de DBP¹⁴.

Dentro das intervenções para prevenir a DBP em sala de parto e início da vida incluem clampeamento tardio do cordão umbilical, técnicas menos invasivas de administração de surfactante, abordagens de suporte ventilatório gentis, incluindo insuflação sustentada, pressão expiratória final positiva e uso de monitores de função respiratória para orientar os cuidados período pós-natal imediato. Monitores de função respiratória podem incluir medições de pressão, fluxo e volume. A melhor estratégia para o suporte respiratório dependerá do estágio de desenvolvimento pulmonar e o grau de lesão pulmonar (SDR, infecção, hipoplasia e outras doenças pulmonares) e é de caráter individualizado. Os recém-nascidos desenvolvem com menor frequência a DBP, quando não são submetidos a intubação e suporte ventilatório invasivos durante a internação na UTIN¹⁹.

As infecções pós-natais também aumentam o risco de desenvolver DBP. Recém-nascidos com sepse neonatal tardia normalmente cursam com duração maior na ventilação mecânica e, portanto, tem maior probabilidade de desenvolver DBP. Por outro lado, a diminuição de infecções, do número de dias de ventilação mecânica pulmonar podem diminuir as taxas de BPD.

Estratégias preventivas

Corticoide antenatal

O corticoide antenatal em gestantes de risco de parto prematuro (idade gestacional entre 24 e 34 semanas) utilizando betametasona na dosagem de 12 mg, intramuscular com duas doses a cada 24 horas ou dexametasona na dosagem de 6 mg, intramuscular, com 4 doses com intervalo de 12 horas é suficiente para promover o amadurecimento dos pneumócitos tipo 2. Existe consenso literário sobre esse amadurecimento pulmonar^{20,21,22}.

O corticoide antenatal diminui a incidência de Síndrome do Desconforto Respiratório em 50%, o que leva a menor necessidade de ventilação mecânica pulmonar e menor necessidade de oxigênio, dois importantes fatores de risco para DBP. No entanto, não houve queda da incidência de DBP. Porém, houve queda da mortalidade e da hemorragia intracraniana grave.

Os efeitos do corticoide antenatal no pulmão fetal estão mostrados na tabela 4.

Tabela 4: Efeitos do corticoide antenatal no pulmão fetal

<ul style="list-style-type: none">• Afina o mesênquima das estruturas alveolares capilares• Aumenta o volume gasoso nos estágios sacular e alveolar• Diminui a septação alveolar• Aumenta as enzimas antioxidantes• Aumenta a produção de surfactante
2) Fisiológicos
<ul style="list-style-type: none">• Aumenta a complacência pulmonar• Diminui a permeabilidade epitelial• Protege o pulmão do prematuro da lesão na reanimação
3) Interação com surfactante exógeno
<ul style="list-style-type: none">• Melhora as respostas ao tratamento com surfactante exógeno• Melhora a curva-resposta da dose do surfactante exógeno• Diminui a inativação do surfactante
4) Epidemiologia
<ul style="list-style-type: none">• Diminui a incidência de SDR• Diminui a mortalidade• Diminui a incidência de Hemorragia intracraniana grave• Não afeta a incidência de DBP

Fonte: Jobe, AH et al. Perinatal Events and Their Influence on Lung Development and Function. In The newborn lung: neonatology and controversies. Edited by Bancalari, E. Consulting editor Polin, RA. 2nd ed Elsevier Saunders

Porém, o uso de corticoide antenatal tem também efeito deletério ao pulmão, pois inibe o desenvolvimento pulmonar, promove a simplificação alveolar, o que favorece o aumento da susceptibilidade a lesões por outros estímulos, como por exemplo, a ventilação mecânica^{23,24}.

Progesterona vaginal

O nascimento prematuro pode ser atribuível a múltiplos processos patológicos, como infecção, distúrbios vasculares, senescência decidual, superdistensão uterina, mas também ao declínio na ação da progesterona e doença cervical²⁵.

Um colo do útero curto, tradicionalmente definido como um comprimento cervical ultrassonográfico transvaginal (CL) ≤ 25 mm em no meio do trimestre da gravidez, é um importante fator de risco para nascimento prematuro. Este dado emergiu como um dos mais fortes preditores mais consistentes de nascimento prematuro em mulheres assintomáticas com gestação única²⁵.

Em 2012, Romero et al, em meta-análise de dados individuais do paciente (IPD) avaliaram eficácia e segurança da progesterona vaginal administrada para a prevenção de parto prematuro e morbidade e mortalidade neonatal em mulheres com colo uterino curto ultrassonográfico (CL ≤ 25 mm) assintomáticas. Num total de 723 mulheres com uma gestação única foram incluídos no estudo de quatro ensaios clínicos (RCTs). No geral, a administração de progesterona vaginal reduziu significativamente o risco de nascimento prematuro que ocorrem em mulheres com menos de 28 a menos de 35 semanas de gestação, bem como síndrome do desconforto respiratório (RDS), morbidade e mortalidade neonatal composta, nascimento com peso inferior a 1500 g e admissão na Unidade de terapia intensiva neonatal. Desde então, recomenda-se o uso de progesterona vaginal em pacientes com gestação única e colo uterino curto²⁶.

Melanie A van Os²⁷ et al., em 2015, desenharam um ensaio clínico cujo objetivo foi avaliar a eficácia da progesterona vaginal na redução do resultado neonatal adverso devido ao parto prematuro (PTB) em gestantes de baixo risco com comprimento cervical curto (CL). Desenho do estudo foi com mulheres com gravidez única sem história de parto prematuro e submetidas à medição do CL na 18^a a 22^a semanas. Mulheres com CL ≤ 30 mm receberam progesterona vaginal ou placebo. O desfecho primário foi o desfecho neonatal adverso, definido como um composto de

síndrome do desconforto respiratório, displasia broncopulmonar, hemorragia intracerebral superior a grau II, enterocolite necrosante superior a estágio 1, sepsis comprovada ou morte antes da alta. Os desfechos secundários incluíram tempo até o parto, PTB antes de 32, 34 e 37 semanas de gestação. A análise foi por intenção de tratar. E concluíram que não houve benefício significativo da progesterona na redução de resultados neonatais adversos e PTB.

Corioamnionite: como o pulmão fetal é exposto a inflamação/infecção

A ideia de que a corioamnionite pudesse desenvolver a DBP consiste na hipótese que o processo inflamatório levaria a aumento de mediadores inflamatórios (IL-6; IL-1; IL-8) ao líquido amniótico e a partir daí desenvolveria a DBP.

Hartling, L et al, 2012, em revisão sistemática e metanálise²⁸ sobre corioamnionite como fator de risco para DBP, mostrou alguma associação. Porém, o estudo apresentava muitas variáveis, muitos vieses: desenhos de estudo diferentes, idade gestacional diferentes, com ou sem intervenção terapêutica com corticoide antenatal, e pelas próprias definições de DBP e corioamnionite diferentes em cada estudo.

A corioamnionite tem um papel importante no desenvolvimento a DBP quando está associada ao comprometimento fetal. O feto com infecção apresenta Síndrome da Resposta inflamatória fetal (FIRS), e terá um contexto mais amplo de resposta inflamatória. Esses elementos inflamatórios interagem com o endotélio do feto ativando o sistema complemento (C3a e C5a), promovendo o aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de proteínas. Há aumento da expressão molecular de adesão das células endoteliais com migração de leucócitos para os espaços intersticiais e alveolares. E, ainda liberam radicais livres, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.

Nessa FIRS, a inflamação agride um pulmão imaturo em crescimento e em desenvolvimento alterando os fatores de crescimento²⁹ (Diminui VEGF – fator de crescimento endotelial vascular; Aumenta TGF- β – fator de crescimento transformador beta e CTGF – fator de crescimento do tecido conectivo) e promovendo desequilíbrio na matriz extracelular entre as metaloproteinases (MMP) e seus inibidores (TIMP – inibidor tissular das metaloproteinases)²⁹. Tudo isso, leva a menor alveolarização e vascularização e ao aumento da fibrose e da remodelagem vascular²⁹.

Portanto, a monitorização materna no intuito de prevenir corioamnionite e seu seguimento na suspeita é importante como fator na tentativa de minimizar uma possível DBP.

Conduta - Manejo e tratamento da DBP estabelecida

Suporte ventilatório

É consenso da literatura que suporte ventilatório não invasivo é menos deletério que a ventilação mecânica. Duas horas de suporte ventilatório invasivo induz a inflamação pulmonar.

- **Ventilação mecânica**

Aventilação mecânica às vezes é uma terapia salvadora de vida, porém tem implicação na patogênese da DBP.

O mecanismo de lesão pulmonar ocorre pela resposta inflamatória causada pela ventilação mecânica: Aumenta a concentração de proteínas, aumenta o número de neutrófilos ativados; aumenta a expressão de RNA mensageiro de citocinas pró-inflamatórias que vão interagir com o endotélio ativando todo o processo inflamatório e liberando radicais livres, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e elastases e collagenases.

Nos pacientes que necessitam da ventilação mecânica, ventilar a volume é melhor. Deve-se manter volume tidal de 4 a 6 ml/Kg para um alvo de SatO₂ de 90 a 95% e permitir hipercapnia (hipercapnia permissiva com PaCO₂ de 50 a 55 mmHg, se pH normal). Manter pulmão aberto com PEEP entre 5 e 7 cmH₂O. Reduzir progressivamente os parâmetros do ventilador para transicionar para suporte não invasivo.

- **Suporte ventilatório não invasivo**

Nos recém-nascidos cujas mães receberam corticoide antenatal deve-se escolher pelo CPAP nasal (Pressão positiva contínua de vias aéreas) ou pela NIPPV (Ventilação com pressão positiva não invasiva).

Havendo necessidade do uso de surfactante exógeno, deve-se fazer por métodos minimamente invasivos, como a LISA (administração de surfactante minimamente invasiva) que tem sido superior ao INSURE.

Uso de Oxigênio

É uma constante no tratamento da DBP. Altas concentrações de oxigênio podem lesar os pulmões e o nível exato e a duração da exposição ao oxigênio segura não é conhecido e deve variar de acordo com cada recém-nascido. No entanto, sabe-se que oxigênio suplementar nas primeiras semanas de vida aumenta a incidência de DBP.

Portanto, o objetivo do uso de oxigênio nestes pacientes é de alcançar a oxigenação tecidual generalizada, sem criar toxicidade ou estresse oxidativo. Lembrando que a administração excessiva de oxigênio é tão deletéria quanto a hipóxia no período neonatal³⁰. Devemos tratar a hipoxemia sem induzir a hiperóxia³⁰.

Tratamento da Hipertensão pulmonar com vasodilatadores

A DBP pode cursar com hipertensão pulmonar em decorrência das alterações na formação dos vasos pulmonares e pela própria lesão pulmonar pela ventilação mecânica. E as alternativas de tratamento são os vasodilatadores como o óxido nítrico, milrinone e sildenafil.

- **Óxido Nítrico**

O óxido nítrico (NO) é um potente vasodilatador e vem sendo utilizado por via inalatória durante a ventilação mecânica com o objetivo de diminuir o shunt pulmonar e a inflamação. Vários estudos vêm sendo conduzidos utilizando precocemente o óxido nítrico em baixas doses em recém-nascidos prematuros com hipertensão pulmonar, visando a prevenção da DBP³¹.

Kilbride³² et al, em 2019, objetivaram determinar se o óxido nítrico inalado (NOi) por 3 semanas, durante o cuidado neonatal de prematuros de alto risco, estaria associado à melhora da função pulmonar e da capacidade de exercício ou níveis alterados de óxido nítrico exalado (FeNO) na infância. Foram selecionados 34 RNPT previamente inscritos em um ensaio neonatal randomizado e que utilizaram NOi para prevenir doença pulmonar crônica. Estes pacientes foram avaliadas no seguimento com 7 a 9 anos de idade, onde foram incluídos os testes de função pulmonar (TFP), de esforço, e medição de FeNO. Os resultados apontaram que não houve diferenças nos TFP ou na capacidade de exercício entre os tratados com NOi e os controles. Ainda, os níveis de FeNO mostraram grande variabilidade entre os pacientes, mas tenderam a ser mais baixos no NOi tratado. Sendo assim, os autores

concluíram que não houve diferenças gerais na função pulmonar ou capacidade de exercício para crianças que receberam tratamento neonatal com NOi em comparação com placebo.

- **Sildenafil**

Sildenafil é um inibidor da fosfodiesterase 5 com maior seletividade para o leito vascular pulmonar, no manuseio da hipertensão pulmonar do recém-nascido.

O sildenafil demonstrou aumentar a alveolarização e vascularização pulmonar em modelos animais recém-nascidos após lesão pulmonar e tem possível potencial terapêutico para a prevenção de DBP.

Abounahia³³ et al., 2019, em estudo clínico piloto randomizado duplo cego, estudaram a eficácia do sildenafil na prevenção de DBP em RN pós-natais (com mais de 24h). Foram elegíveis para o estudo RNPT com idade gestacional entre 24^{0/7} - 29^{6/7} semanas, e que precisassem de suporte respiratório ou de oxigênio maior ou igual a 25% na randomização. 40 RN que foram aleatoriamente designados para receber sildenafil oral *off-label* (0,5 mg/kg a cada 6 horas) ou uma solução de placebo, por uma semana. Os desfechos primários foram a incidência de DBP e morte na 36ª semana de idade pós-menstrual (PMA), além dos efeitos colaterais da medicação. Os desfechos secundários incluíram a incidência de DBP e o suporte respiratório no dia 28º dia de vida, duração do uso de oxigênio, fração do uso de oxigênio inspirado em 36 semanas e 28 dias de vida, duração da hospitalização e a incidência de retinopatia significativa da prematuridade, grave hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, enterocolite necrosante, persistência do canal arterial e sepse tardia. Como resultados, os avaliadores não observaram nenhuma diferença significativa entre os grupos sildenafil e placebo na mortalidade em 36 semanas de PMA, suporte respiratório em 36 semanas, e efeitos colaterais. Para todos os outros resultados secundários, não foram detectadas diferenças significativas, permitindo aos autores concluir que, embora não esteja associado a efeitos colaterais, o sildenafil oral *off-label* não demonstrou benefícios na prevenção de DBP ou morte destes RNPT.

Uso de cafeína

É considerada como estratégica para o desmame da ventilação mecânica em prematuros. Foi reconhecida como droga protetora contra DBP.

No estudo multicentrico³⁴, randomizado, duplo cego conduzido por Barbara Schmidt, em 2006, numa primeira fase, foram observados 2006 recém-nascidos, com peso entre 500g e 1250g e divididos em dois grupos, sendo 1.006 RN com tratamento com cafeína e 1.000 RN, com placebo. Na primeira fase do estudo, nos primeiros 10 dias observou-se:

- Diminuição da ocorrência de apneia
- Menor duração de oxigenação
- Menor pressão contínua das vias aéreas
- Menor tempo de ventilação mecânica
- Menor incidência de Canal arterial patente com necessidade de tratamento farmacológico ou cirúrgico
- Incidência de enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade e mortalidade não foram significativos
- Porém, o ganho de peso nas 1^{as} três semanas foi mais lenta

Dos mecanismos do efeito benéfico da cafeína foram encontrados:

- Melhora na ventilação mecânica
- Melhora nas trocas gasosas do pulmão imaturo lesado
- Estimula o centro respiratório evitando apneias frequentes e recorrentes
- Efeito diurético que reduz o fluido pulmonar, melhorando as trocas gasosas.

Doseamento de citrato de cafeína

- Dose de ataque: 20 mg/Kg
- Dose de manutenção: 5 mg/Kg
- Via: endovenosa ou oral
- Intervalo: 24/24 horas

No estudo com camundongos, Dumpa³⁵ et al, em 2019, confirmaram a hipótese de que a cafeína modula a expressão da angiogênese e que utilizada no início do desenvolvimento pulmonar poderia restaurar a microvasculatura e a alveolarização. Com esses dados, a terapia com cafeína para apneia da prematuridade, aumentando a angiogênese do pulmão promove também o crescimento pulmonar, minimizando a DBP.

Restrição hídrica como fator de proteção da sobrecarga hídrica

O fluxo sanguíneo pulmonar aumentado através do canal arterial, por excesso de administração de fluidos endovenosos pode levar a edema pulmonar.

A congestão pulmonar reduz a complacência pulmonar, promovendo necessidade de aumento do suporte ventilatório. Há aumento da pressão de filtração microvascular ativando a cascata de inflamação.

A restrição hídrica, principalmente na 1ª semana de vida, está associada a menor incidência de persistência de canal arterial e ao menor desenvolvimento de DBP.

Estratégia:

- Para os primeiros 5 a 7 dias de vida
 - Volume: de 70 a 80 ml/kg – 1º dia
 - Acréscimos de 10 a 20 ml/kg/dia
- Na 1ª semana de vida
 - Volume: de 120 a 150 ml/kg/dia

É importante lembrar que a restrição hídrica às vezes compromete as calorias, podendo levar a desnutrição.

Uso de antimicrobianos

Existem evidências de que a infecção pré e pós-natal possam contribuir para o desenvolvimento da DBP, em decorrência da liberação de mediadores inflamatórios e afluxo de células inflamatórias no pulmão. Alguns estudos correlacionam corioamnionite com o desenvolvimento da DBP, enquanto outros estudos sugerem que a infecção por *Ureaplasma urealyticum* também determina

DBP. Mas, é fato que a infecção pulmonar corrobora para necessidade de suporte ventilatório invasivo, que aumento mais o dano pulmonar.

Em 2011, Ballard³⁶ et al., com as limitações das terapias preventivas para displasia broncopulmonar (DBP) na época, os autores iniciaram tratamento de RNPT com azitromicina objetivando diminuir a incidência da doença. Selecionaram RN com peso inferior a 1.250g, que foram randomizados em dois grupos, um para receber azitromicina e outro, placebo associado ao tempo de ventilação mecânica, 12 horas após o início da ventilação mecânica, e 72 horas após o nascimento. O grupo de tratamento recebeu azitromicina na dosagem de 10 mg/kg/dia por 7 dias, seguida de 5 mg/kg/dia por um máximo de 6 semanas. Os resultados do estudo demonstraram que, dentre as 220 crianças selecionadas (111 para receber azitromicina e 109 para no placebo, a taxa de mortalidade foi de 18% e 22% para ambos os grupos, respectivamente, embora sem significância do ponto de vista estatístico. Além disso, a incidência de BPD foi de 76% para o grupo azitromicina *versus* 84% para o grupo placebo, também sem diferença estatística. Os resultados de uma análise de regressão logística múltipla também não apresentaram diferenças entre os grupos. Na conclusão dos autores o uso rotineiro de azitromicina para a prevenção de DBP não é recomendado.

Viscardi³⁷ et al, em 2013, iniciaram seu estudo afirmando que a colonização do trato respiratório por *Ureaplasma urealyticum* está associada à DBP em prematuros. Os autores citaram que uma única dose intravenosa (IV) de azitromicina (10 mg/kg de peso corporal) seria segura, entretanto inadequada para erradicar *Ureaplasma spp.* em prematuros. Sendo assim, realizaram um estudo aberto, não randomizado da farmacocinética e segurança da azitromicina em dose única intravenosa de 20 mg/kg em 13 RN ventilados mecanicamente, com idade gestacional entre 24^{0/7}semanas a 28^{6/7}semanas. Os dados farmacocinéticos de 25 recém-nascidos (12 dosados com 10 mg/kg, IV e 13 dosados com 20 mg/kg IV) foram analisados utilizando uma abordagem de modelagem populacional. Em resumo, focando especialmente na parte clínica do estudo, não houve evidência de desvio da proporcionalidade da dose na exposição à azitromicina ao longo do intervalo de dose testado. A área calculada sob a curva de concentração-tempo ao longo de 24h no estado estacionário, dividida pelo MIC90 (AUC24/MIC90) para a dose única de azitromicina (20 mg/kg) foi de 7,5h. Simulações sugeriram ainda que 20 mg/kg por 3 dias seriam capazes de manter as concentrações de azitromicina >

MIC50 de 1 µg/ml para o grupo de isolados de *Ureaplasma urealyticum* por um período maior ou igual a 96 horas após a primeira dose. Ainda, a azitromicina foi bem tolerada pelos participantes, sem eventos adversos relacionados ao medicamento. Apenas um RN Ureaplasma-positivo, e 3 Ureaplasma-negativos desenvolveram DBP fisiológica. Na conclusão do estudo o *Ureaplasma urealyticum* foi erradicado em todos os pacientes positivos tratados, e afirmam que tais simulações sugeriam que um regime de dose múltipla poderia ser eficaz para a depuração microbiana, mas o efeito sobre o BPD ainda precisava ser determinado.

Uso do corticoide sistêmico

A inflamação pulmonar tem papel importante na DBP e durante muito tempo foi utilizado o corticoide de forma sistêmica para prevenir e tratar a DBP estabelecida. No entanto, Doyle, LW et al, em 2010³⁸, publicaram em revisão sistemática e meta-análise mostrando que os resultados foram favoráveis ao uso da dexametasona porque diminuía a DBP com 28 dias, com 36 semanas, diminuía a mortalidade, a persistência de canal arterial patente e também a retinopatia da prematuridade. Porém, os efeitos adversos como hiperglicemia, hipertensão, perfuração gastrointestinal, sangramento gastrointestinal e principalmente paralisia cerebral foram descritos. E como conclusão, os autores relataram que os benefícios não superam os efeitos adversos e que seu uso exige a necessidade de acompanhamento neurológico em longo prazo desses recém-nascidos. Seu uso somente é recomendado em situações clínicas excepcionais, quando, por exemplo, recém-nascido em ventilação mecânica pulmonar por mais de duas semanas.

Aqui vale a premissa de que quanto menos é mais.

Estratégia:

Critérios de utilização

- Peso de nascimento < 1.250g
- Idade cronológica: 7 a 21 dias
- Canal arterial fechado
- Hidratação adequada
- Sem sepse neonatal ou suspeita de sepse (ou que receberam 48 horas de antimicrobianos e a sepse está controlada com PCR normal e Hemocultura parcial negativa).

- RN intubado com $FiO_2 > 50\%$ por mais de 24 horas para manter $SatO_2$ preconizadas (90 a 92%)

Doseamento de dexametasona

- Dose de ataque: 0,1 mg/Kg/dose
- 12 horas depois, dose de manutenção: 0,05 mg/Kg/dose
- Total de doses: 4
- Intervalo de 12 horas
- Via endovenosa ou oral

Em outro estudo conduzido por Onland³⁹ et al., em 2011, RNPT em ventilação crônica após a primeira semana de vida, o uso de dexametasona seria capaz de reduzir a incidência do desfecho combinado de morte ou DBP. No entanto, pelos riscos apontados na literatura de que a dexametasona poderia aumentar o risco de resultados adversos no desenvolvimento neurológico, sugerindo a hidrocortisona como uma terapia alternativa à dexametasona, os autores fizeram um estudo com a hidrocortisona. O desenho do estudo foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, e incluiu 400 recém-nascidos de muito baixo peso (idade gestacional maior do que 30 semanas e / ou peso ao nascer maior do que 1250g), todos dependentes de ventilador, e em idade pós-natal de 7 a 14 dias. A hidrocortisona (dose cumulativa de 72,5 mg/kg) ou o placebo foram administrados durante um cronograma de redução gradual de 22 dias. A medida de desfecho primário foi o combinado de mortalidade ou DBP em 36 semanas de idade pós-menstrual. Os desfechos secundários foram os efeitos de curto prazo na condição pulmonar, efeitos adversos durante a hospitalização e sequelas do neurodesenvolvimento de longo prazo, avaliados aos 2 anos de idade gestacional corrigida. Segundo os autores, este ensaio seria capaz de determinar a eficácia e a segurança da administração de hidrocortisona pós-natal em um início pós-natal moderadamente precoce, em comparação com placebo, para a redução do resultado combinado de mortalidade e DBP em 36 semanas de idade pós-menstrual em bebês prematuros dependentes de ventilador.

Após 8 anos, Onland⁴⁰ et al., em 2019, apresentaram os resultados do seu estudo anterior. Entre os 372 pacientes randomizados (idade gestacional média, 26 semanas; 55% do sexo masculino), 371 completaram o ensaio. Morte ou DBP ocorreu em 128 de 181 RN (70,7%) randomizados para hidrocortisona, e em 140 de

190 neonatos (73,7%) randomizados para placebo, diferença não estatisticamente significativa. Dos 29 desfechos secundários, 8 mostraram diferenças significativas, incluindo morte na idade pós-menstrual de 36 semanas (15,5% com hidrocortisona *versus* 23,7% com placebo). A hiperglicemia que exigiu terapia com insulina foi o único efeito adverso relatado com mais frequência no grupo da hidrocortisona (18,2%) do que no grupo do placebo (7,9%). Os autores concluíram que, entre RN muito prematuros e ventilados mecanicamente, a administração de hidrocortisona entre 7 e 14 dias após o nascimento, em comparação com o placebo, não melhorou o desfecho composto de morte ou DBP às 36 semanas de idade pós-menstrual, não apoiando, portanto, o uso de hidrocortisona para essa indicação.

Outro estudo conduzido por Baud⁴¹ et al., em 2016, conhecido como estudo PREMILOC, os autores avaliaram se a hidrocortisona em baixas doses melhoraria a sobrevida sem DBP em prematuros extremos. Tratou-se de um estudo duplo-cego, controlado por placebo e randomizado, realizado em 21 unidades de terapia intensiva neonatal terciária (UTIN) francesas, incluindo prematuros extremos com menos de 28 semanas de gestação, para receber hidrocortisona em baixa dose intravenosa ou placebo, durante os primeiros 10 dias pós-natal. RN aleatoriamente designados para o grupo de hidrocortisona receberam 1 mg/kg de hemissuccinato de hidrocortisona por dia, dividido em duas doses, por dia por 7 dias, seguido por uma dose de 0,5 mg/kg por dia por 3 dias. A randomização foi estratificada por idade gestacional e todos os pacientes foram inscritos 24h após o nascimento. O desfecho primário foi a sobrevida sem a DBP com 36 semanas de idade pós-menstrual. Dos 1.072 neonatos examinados entre maio de 2008 e janeiro de 2014, 255 RN receberam hidrocortisona e 266 RN, placebo. Dos 255 RN atribuídos à hidrocortisona, 153 (60%) sobreviveram sem DBP, em comparação com 136 (51%) dos bebês atribuídos ao placebo. O número de pacientes que foi necessário tratar para ganhar uma sobrevida livre de DBP foi de 12 (IC 95% 6-200). A taxa de sepse não foi significativamente diferente na população do estudo como um todo, mas as análises de subgrupos mostraram uma taxa mais alta apenas em bebês nascidos com 24-25 semanas de idade gestacional que foram tratados com hidrocortisona. Outros eventos adversos potenciais, incluindo perfuração gastrointestinal, não diferiram significativamente entre os grupos. Após a avaliação dos resultados, os autores concluíram que, em RN pré-termos extremos, a taxa de sobrevivência sem DBP às 36 semanas de idade pós-menstrual foi significativamente aumentada pela

hidrocortisona profilática em baixas doses. Essa estratégia, baseada em uma lógica fisiológica, poderia levar a melhorias substanciais no manejo da maioria dos neonatos prematuros.

No entanto, a recomendação da Academia Americana de Pediatria, em 2010, não recomenda o uso nem como prevenção e nem como tratamento com corticoide.

Uso do corticoide inalatório

Os estudos além de não mostrarem redução significativa na incidência de DBP, houve aumento na mortalidade no grupo intervenção. Não deve ser utilizado de rotina.

Diuréticos

Outra opção para diminuir o fluido pulmonar são os diuréticos.

A **furosemida** além de ter efeito diurético, tem efeito direto na reabsorção de fluido pulmonar causando melhora na função pulmonar por curto período de tempo.

Em recém-nascidos com menos de 3 semanas de idade e desenvolvendo DBP, os resultados da administração da furosemida foram inconsistentes ou não detectáveis. Além disso, o uso precoce de furosemida está associado ao aumento da incidência de PCA, em prematuros, pois estimula a produção de prostaglandina E₂ nos rins.

Em prematuros com mais de 3 semanas de idade com DBP com uso crônico de furosemida demonstra melhora na oxigenação e complacência pulmonar.

No entanto, o seu uso de forma prolongada causa distúrbios eletrolíticos decorrentes da excreção de sódio, potássio e cálcio, além de nefrocalcinose, desmineralização óssea e ototoxicidade. Mas, nos casos em que o edema pulmonar está presente como consequência da permeabilidade da microvasculatura pulmonar e que se manifesta clinicamente por estertores finos e sibilos, o uso da furosemida está bem difundido.

Outros diuréticos comumente utilizados no tratamento de recém-nascidos com DBP são os **tiazídicos**. Os exemplos são **hidroclorotiazida** e **espironolactona**. Atuam no túbulo distal inibindo a ação da aldosterona.

Há pouca ou nenhuma evidência que sustente a administração destes diuréticos quanto a necessidade de suporte ventilatório, tempo de hospitalização em resultados a longo prazo. E esses dois diuréticos podem também causar perdas excessivas de cálcio, nefrocalcinose e desmineralização óssea em prematuros.

No Brasil a furosemida, a hidroclorotiazida e a espironolactona não possui especialidade farmacêutica líquida de uso oral. Para o tratamento dos pacientes são manipuladas soluções extemporâneas.

Vitamina A

Recém-nascidos com extremo baixo peso são mais propensos a ter deficiência de vitamina A. Apresenta baixa reserva ao nascimento, baixa absorção e recebem baixa oferta enteral logo após o nascimento.

A deficiência de vitamina A no desenvolvimento da doença pulmonar crônica impede a cicatrização pulmonar, aumenta a perda ciliar e promove metaplasia escamosa, diminuindo o número de alvéolos, favorecendo aumento na susceptibilidade a infecção^{42,43}.

Tyson⁴⁴, JE et al, 1999, em ensaio clínico randomizado e multicêntrico avaliaram 807 recém-nascidos com peso inferior a 1.000 g que receberam vitamina A. A dose administrada foi de 5.000 UI, intramuscular, três vezes por semanas por 4 semanas. Segundo os autores houve uma redução de desenvolvimento de DBP de 62% para 55%. No entanto, a literatura coloca como resultados conflitantes, sendo a recomendação de suplementação somente aos RN com extremo baixo peso e que requerem suporte ventilatório pulmonar⁴⁴.

Células tronco mesenquimais

Em estudos animais com lesão pulmonar induzida por hiperóxia levando a alveolarização prejudicada, aumento da resposta inflamatória, apoptose e fibrose, o xenotransplante com células troncos mesenquimais (MSCs) apresentaram atenuação das lesões pulmonares. Com estes estudos, Chang⁴⁵ et al, em 2014, avaliaram a segurança e a viabilidade do transplante de células-tronco mesenquimais derivadas de sangue do cordão umbilical humano alogênico em

prematturos. Para tal, desenham um ensaio de escalonamento de dose de fase I, no qual avaliaram a segurança e a viabilidade de um único transplante intratraqueal de MSCs derivadas de sangue umbilical humano em pré-termos (hUCB) com alto risco de DBP. Os primeiros 3 pacientes avaliados pelos autores receberam uma dose baixa (1×10^7) células / kg) de células, e os próximos 6 pacientes receberam uma dose alta (2×10^7) células / kg). Foram comparados os resultados adversos, incluindo a gravidade da DBP, com aqueles do grupo de comparação de casos históricos pareados. O transplante intratraqueal de MSC foi realizado em 9 prematturos, com idade gestacional média de $25,3 \pm 0,9$ semanas e peso médio ao nascer de 793 ± 127 g, com média de $10,4 \pm 2,6$ dias após o nascimento. Os tratamentos foram bem tolerados, sem efeitos adversos graves ou toxicidade limitante da dose atribuível ao transplante. Os níveis de interleucina-6, interleucina-8, metaloproteinase-9 da matriz, fator de necrose tumoral α e fator de crescimento transformador $\beta 1$ em aspirados traqueais no dia 7 foram significativamente reduzidos em comparação com aqueles no início ou no dia 3 pós-transplante. A gravidade da DBP foi menor nos receptores de transplante, e as taxas de outros resultados adversos não diferiram entre o grupo de comparação e os receptores de transplante. Com base nestes resultados, os autores do estudo concluíram que o transplante intratraqueal de MSC alogênicas derivadas de hUCB em prematturos se mostrava seguro e viável, justificando à época a realização de estudos clínicos complementares maiores e controlados.

No estudo de Ahn⁴⁶ et al, em 2017, buscou-se determinar a segurança em longo prazo e os resultados das células-tronco mesenquimais (MSC) para DBP em prematturos. Foram avaliados os eventos adversos graves, o crescimento somático, e os resultados respiratórios e neurodesenvolvimentais na visita 1 (4-6 meses de idade corrigida), na visita 2 (8-12 meses de idade corrigida) e na visita 3 (18-24 meses de idade corrigida) em um estudo de acompanhamento longitudinal prospectivo de até 2 anos de idade corrigida de RN que receberam MSC (grupo MSC). Ainda, como método, os autores compararam os resultados obtidos com aqueles de um grupo contendo casos históricos correspondentes. Os resultados obtidos pelos autores demonstraram que 1 dos 9 RN no grupo MSC morreu de sepse por *Enterobacter cloacae* em 6 meses de idade corrigida, os 8 RN restantes sobreviveram sem quaisquer resultados adversos relacionados ao transplante, incluindo tumorigenicidade. Nenhum lactente no grupo MSC recebeu alta com

oxigênio suplementar em casa, em comparação com 22% no grupo utilizado como parâmetro. A taxa média de reinternação no grupo MSC foi de 1,4/paciente por causa de infecções respiratórias durante 2 anos de acompanhamento. O peso corporal médio do grupo MSC na visita 3 foi significativamente maior em comparação com ao grupo parâmetro. Nenhum RN no grupo MSC foi diagnosticado com paralisia cerebral, cegueira ou atraso de desenvolvimento, enquanto no grupo de comparação, 1 criança foi diagnosticada com paralisia cerebral e 1 com atraso de desenvolvimento. Os autores concluíram que o transplante intratraqueal de MSC em prematuros parece ser seguro, sem efeitos adversos respiratórios, de crescimento e de neurodesenvolvimento após 2 anos de idade corrigida.

Ácido Docosaexaenoico (DHA)

O ácidodocosaexaenoico (DHA) é um ácido graxo essencial, uma forma de ômega 3 e questiona-se se a suplementação com este ácido graxo estaria associada a proteção no desenvolvimento da DBP.

No estudo conduzido por Collins⁴⁷ et al., em 2016, caracterizado por ensaio clínico randomizado, buscou-se determinar a eficácia do ácido docosaexaenoico (DHA) suplementar na redução da taxa de DBP em RN com menos de 29 semanas de gestação. Tratou-se de um estudo multicêntrico, de grupo paralelo, randomizado, cego e controlado, que incluiu RN com menos de 29 semanas de idade gestacional e no período de 3 dias depois da primeira alimentação enteral, que foram randomizados para receber uma emulsão enteral contendo DHA ou emulsão controle (soja) sem DHA. A emulsão com DHA forneceu 60 mg/kg/dia de DHA e as emulsões do estudo controle foram administradas até 36 semanas de idade gestacional corrigida (Igc). O desfecho primário avaliado foi a DBP, com base na necessidade de oxigênio suplementar e/ou ventilação assistida na IGc de 36 semanas. Os desfechos secundários incluíram o composto de morte ou DBP, duração do suporte respiratório e hospitalização, além das principais morbidades neonatais. A porcentagem (49,1% vs 43,9%). Em conclusão, os resultados mostram que a suplementação com DHA não reduziu o risco do desenvolvimento de DBP, em pré-termos, e pode estar associado, na verdade à elevação desse risco.

Células epiteliais de âmnio humano (hAEC)

A DBP cursa com inflamação, inibição da septação secundária e o desenvolvimento insuficiente vascular. As células epiteliais do âmnio humano (hAECs) são células semelhantes a tronco, derivadas de tecidos da placenta, e são capazes de modular o meio inflamatório e, em estudos pré-clínicos de lesão semelhante ao BPD, restaurar a arquitetura e a função pulmonar.

Baker⁴⁸ et al., em 2019, conduziram um estudo de escalonamento de dose de células de fase I em dois centros, buscando avaliar a segurança das infusões de hAEC intravenosas em prematuros com alto risco de DBP grave. No ensaio, 24 bebês nascidos com menos de 29 semanas de gestação receberam cada um hAECs intravenoso começando no dia 14 de vida. As doses de células foram aumentadas em uma única infusão intravenosa de hAEC em incrementos de 2 milhões de células/kg a 10 milhões de células/kg. Um escalonamento adicional da dose foi alcançado com infusões repetidas administradas em intervalos de 5 dias, até uma dose total máxima de 30 milhões de células/kg (três infusões). Os RN foram acompanhados até a idade corrigida de 2 anos, e medidas de desfecho adicionais incluíram uma descrição do perfil de citocinas dos RN após infusão de hAEC, desfechos respiratórios incluindo DBP e hipertensão pulmonar, além de outras morbidades neonatais, incluindo avaliação do neurodesenvolvimento em 2 anos. Os lactentes serão acompanhados até a idade corrigida de 2 anos.

HAECsalogênicos podem representar uma nova terapia preventiva e reparadora para DBP.

CONCLUSÃO

Quanto ao diagnóstico...

A DBP é uma doença complexa, multifatorial e, por isso, desafiadora desde a definição e seus aspectos etiofisiopatológicos até a prevenção e tratamento.

Houve progressos significativos na compreensão dos fatores de risco da doença, mas os desafios de uma definição mais completa que responda as questões (dúvidas clínicas) de todos os casos firmando o diagnóstico e, a partir daí, propiciar estratégias preventivas eficazes e tratamentos precoces que possam minimizar morbidades ainda existem e persistem.

Portanto, quanto ao diagnóstico da DBP o desafio futuro inclui encontrar maneiras de definir a DBP com base em evidências buscando a reversão da gravidade da patologia pulmonar para prover resultados a longo prazo.

Quanto a prevenção e tratamento...

A melhor maneira de prevenir a lesão pulmonar é evitar o parto prematuro.

Uma vez que o parto é inevitável, ainda no período pré-natal, é importante o acompanhamento destas gestantes para diagnóstico e tratamento precoces de retardo de crescimento intrauterino, corioamnionite, evitar tabagismo e álcool e, se exequível, avaliar uma possível genética.

Deve-se fazer o uso de corticoide antenatal para o amadurecimento dos pneumócitos tipo II para a produção de surfactante destes recém-nascidos. Evita na maior parte dos casos a ventilação invasiva.

Logo após o nascimento, procedimentos rápidos e corretos devem ser realizados para oferecer a esses prematuros uma transição segura da vida fetal para a neonatal, e aqui, inclui aquecimento, clampeamento tardio do cordão umbilical.

Disponibilizar surfactante ao nascimento e fazê-lo na necessidade (No Consenso atual Europeu, $FiO_2 > 30\%$ para manter $SatO_2$ entre 90 e 95, com dose de surfactante (Curosurf[®]) de 200 mg/kg).

Adotar suporte não invasivo, preferencialmente. Quando não possível, utilizar ventilação mecânica gentil e procurar a extubação mais breve possível.

Monitorar os níveis de O_2 : devemos tratar a hipoxemia sem induzir a hiperóxia e tolerar PCO_2 maiores.

Administrar a cafeína não só como estratégia de desmame da ventilação, mas como droga protetora e que possivelmente modula a expressão da angiogênese

restaurando a microvasculatura e a alveolarização, promovendo o crescimento pulmonar, minimizando a DBP.

Evitar sobrecarga hídrica, abertura de canal arterial

Se conseguir evitar a sobrecarga hídrica e a abertura do canal arterial também terá sucesso no **não** uso de diuréticos. Além de não termos evidências quanto ao seu uso na DBP, há os efeitos colaterais como distúrbios hidroeletrólíticos, nefrocalcinose, abertura de canal arterial, desmineralização óssea e ototoxicidade. Mas, se realmente for utilizá-lo, fazê-lo com parcimônia e inteligência.

O uso de corticoides não é recomendado, nem sistêmico, nem inalatório. Os benefícios não superam os efeitos adversos. Porém, na necessidade, em casos excepcionais com os RN sob ventilação mecânica e de difícil desmame, vale a premissa de quanto menos é mais.

Novas terapêuticas estão surgindo, células tronco mesenquimais, células epiteliais de âmnio humano, fatores de crescimento entre outras. Elas são prioridades futuras.

E o melhor conhecimento dos fatores genéticos que determinam o desenvolvimento alveolar e vascular poderá servir de base para obtermos novas terapias genéticas para diminuir a incidência de DBP

Portanto, a prevenção e tratamento da DBP requer a minimização das múltiplas variáveis que contribuem para um desenvolvimento não adequado de seu pulmão e a maximização dos fatores que facilitam o desenvolvimento pulmonar mais próximo do normal. Tudo para diminuir a incidência de DBP nesses prematuros extremos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357–68.
- 2) Baraldi, E.; Filippone, M. Chronic Lung Disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
- 3) Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primer.* 2019;5(1):78.
- 4) Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115(4):384–91.
- 5) Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung.* 2018;196(2):129–38.
- 6) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443–456.
- 7) Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993–2006. *Pediatrics.* 2010;126(2):291–297.
- 8) Rocha T de O, Santos LL dos, Soares RB. Epidemiologia e recursos fisioterapêuticos nos recém nascidos com displasia broncopulmonar: revisão de literatura / Epidemiology and physiotherapeutic resources in newborns with bronchopulmonary dysplasia: review of literature. *Braz J Health Rev.* 2019;2(4):2835–46.

- 9) Gil AC. Métodos e técnicas de pesquisa social [Internet]. 6o ed. São Paulo: Atlas; 2008 [citado 19 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://biblioteca.isced.ac.mz:443/handle/123456789/707>
- 10) Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2007;22(2):338–42.
- 11) Bancalari, E.; Abdenour, GE. Et al. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979 Nov;95(5 Pt 2):819-23)
- 12) Shennan, AT; Dunn, MS; Ohlsson, A. et al Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-532).
- 13) Jobe H.A. e Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1723-9).
- 14) Higgins, R; Jobe, AH et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*, 2018: 197: 300-308
- 15) Jensen, E.A. et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach *Am J Respir Crit Care Med*, 2019: 200 (6): 751 – 759
- 16) Charafeddine et al. Atypical Chronic Lung Disease Patterns in Neonates. *Pediatrics*, 1999: 103: 759
- 17) Roberts, D. Brown, J. Medley, N. et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3).

- 18) Onland, W; de Laat, MW; Mol, BW; Offringa, M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Perinatol*. 2011;28: 33-44.
- 19) Fischer, HS; Buhner, C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013. 132: e1351-60.
- 20) Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses National Consensus Development Conference Statement. *Obstet Gynecol*. 2001; 98 (1): 144-5).
- 21) Consensus Development panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes *JAMA*. 1995; 273: 413- 8.
- 22) Roberts, D.; Brown, J. Medley, N. Dalziel, SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for woman at risk of preterm birth. *Cochrane Database Sys Rev* . 2017: Mar (3).
- 23) Willet, KE, Jobe, AH et. al. Lung morphometry after repetitive antenatal glucocorticoid treatment in preterm sheep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1437-43
- 24) Jobe, AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatal*. 2003; 8: 9-17.
- 25) Romero, R; Nicolaides, K. H.; Agudelo, A.C., O'Brien, J. M.; Cetingoz, E.; Fonseca, E; Creasy, G.W.; Hassan, S.S. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016p:1-10 Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.15953
- 26) Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C,

Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1–19.

27)Os MA van, Ven AJ van der, Kleinrouweler CE, Schuit E, Kazemier BM, Verhoeven CJ, et al. Preventing Preterm Birth with Progesterone in Women with a Short Cervical Length from a Low-Risk Population: A Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. *Am J Perinatol*. agosto de 2015;32(10):993–1000.

28)Hartling, L et al. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012: 97 (1): F8-F17

29)Shu WU. Molecular Bases for Lung Development, Injury, and Repair. In *The newborn lung: neonatology and controversies*. Edited by Bancalari, E. Consulting editor Polin, RA. 2nd ed Elsevier Saunders. P 3- 27; 2012

30)Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999;340:1962-8

31)Jobe, AH; Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001: 163: 1723-9.

32)Kilbride H, Escobar H, Holmes A, Teson K, Truog W. Childhood Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Exhaled Nitric Oxide Levels: Outcomes following Neonatal Treatment with Inhaled Nitric Oxide to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*. 2019;36(4):360–5.

33)Abounahia FF, Abu-Jarir R, Abounahia MF, Al-Badriyeh D, Abushanab D, Abu-Ghalwa M, et al. Prophylactic Sildenafil in Preterm Infants at Risk of

Bronchopulmonary Dysplasia: A Pilot Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Clin Drug Investig.* novembro de 2019;39(11):1093–107.

- 34) Schmidt, B.; Roberts, RS et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21)
- 35) Dumpa, V. et al. , Caffeine is associated with improved alveolarization and angiogenesis in male mice following hyperoxia induced lung injury *BMC Pulmonary Medicine*, 2019 19: 138
- 36) Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* fevereiro de 2011;46(2):111–8.
- 37) Viscardi RM, Othman AA, Hassan HE, Eddington ND, Abebe E, Terrin ML, et al. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose. *Antimicrob Agents Chemother.* maio de 2013;57(5):2127–33.
- 38) Doyle, LW; Ehrenkranz; Halliday, HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010; 98: 217-24
- 39) Onland W, Offringa M, Cools F, De Jaegere AP, Rademaker K, Blom H, et al. Systemic Hydrocortisone To Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants (the SToP-BPD study); a multicenter randomized placebo controlled trial. *BMC Pediatr.* 9 de novembro de 2011;11:102.
- 40) Onland W, Cools F, Kroon A, Rademaker K, Merkus MP, Dijk PH, et al. Effect of Hydrocortisone Therapy Initiated 7 to 14 Days After Birth on Mortality or Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants Receiving

Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 29 de 2019;321(4):354–63.

- 41) Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 30 de abril de 2016;387(10030):1827–36.
- 42) Massaro, GD; Massaro, D. Postnatal treatment with retinoic acid increases the number of pulmonary alveoli in rats. *Am J Physiol* 1996; 270: L305-10
- 43) Shenai, JP.; Kennedy, KA. Et al. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;111:269-77
- 44) Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999;340:1962-8.
- 45) Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr*. maio de 2014;164(5):966-972.e6.
- 46) Ahn SY, Chang YS, Kim JH, Sung SI, Park WS. Two-Year Follow-Up Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Phase I Trial of Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2017;185:49-54.e2.
- 47) Collins CT, Gibson RA, Makrides M, McPhee AJ, Sullivan TR, Davis PG, et al. The N3RO trial: a randomised controlled trial of docosahexaenoic acid to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants < 29 weeks' gestation. *BMC Pediatr*. 01 de 2016;16:72.

48) Baker EK, Malhotra A, Lim R, Jacobs SE, Hooper SB, Davis PG, et al. Human amnion cells for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a protocol for a phase I dose escalation study. *BMJ Open*. 01 de 2019;9(2):e026265.