

Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation

Displasia broncopulmonar: um velho problema de cara nova

Eduardo Bancalari*

A utilização mais freqüente de esteróides pré-natais, terapia com surfactantes e melhor cuidado respiratório modificaram a apresentação da displasia broncopulmonar (DBP) em relação à descrição feita originalmente por Northway et al. em 1967¹. A forma grave de DBP foi substituída por uma forma clínica mais branda, observada em bebês que, inicialmente, não apresentam nenhum ou apenas leves sintomas de síndrome do desconforto respiratório (SDR)². Esses bebês respondem ao tratamento com surfactante e demandam ventilação mecânica prolongada devido à presença de apnéia ou esforço respiratório precário³⁻⁵. Assim, esses bebês não são expostos a ventilação agressiva ou a altas concentrações de oxigênio inspirado, que são os dois principais fatores tradicionalmente implicados na patogênese da forma típica de DBP⁶. Atualmente, essa forma mais branda da doença é mais comumente encontrada em bebês com peso extremamente baixo ao nascer.

Uma vez que tenha havido dano pulmonar, esses bebês podem vir a necessitar de ventilação mecânica e maior concentração de oxigênio por longos períodos, com desmame gradual do ventilador e oxigenoterapia durante muitas semanas ou meses. Os bebês com formas mais graves de DBP ainda podem evoluir para falência respiratória progressiva, ou mesmo morte, como resultado de dano pulmonar mais grave e de hipertensão pulmonar com potencial para causar *cor pulmonale*.

A incidência relatada de DBP varia grandemente, sendo essa variação relacionada a diferenças na suscetibilidade e manejo de cada paciente, mas também a inconsistências na definição de DBP. Os critérios diagnósticos para DBP são baseados na dependência de oxigênio, a qual pode variar em função de diferenças de altitude, uso de outros métodos de suporte respiratório, como pressão aérea positiva contínua ou intermitente, e uso de drogas que influenciem a troca gasosa, como diuréticos, estimulantes respiratórios e corticosteróides. É possível que o principal problema de utilizar

a quantidade requerida de oxigênio para definir DBP seja a variação nos níveis de oxigenação que são considerados como aceitáveis pelos clínicos⁷. Para evitar que a variabilidade induzida por essa falta de uma indicação estabelecida para a terapia com oxigênio, existe um esforço para padronizar os critérios relativos ao requerimento de oxigênio. Essa prova fisiológica é baseada em medidas de saturação de oxigênio por oximetria de pulso na presença de uma concentração reduzida da fração inspirada de oxigênio⁸.

A incidência de DBP, definida como dependência de oxigênio à idade pós-menstrual de 36 semanas em bebês com peso ao nascer entre 500 e 1.500 g, varia de 3 a 43% em diferentes centros da Rede de Pesquisa Neonatal NICHD⁹.

A incidência de 24% relatada pelo Grupo Colaborativo NEOCOSUR fica dentro desse intervalo, embora o diagnóstico de DBP nesse artigo tenha se baseado na necessidade de oxigênio aos 28 dias¹⁰. A sobrevivência cada vez maior de bebês extremamente prematuros aumenta o número de pacientes em risco para o desenvolvimento de DBP¹¹. Embora o uso generalizado de esteróides pré-natais tenha essencialmente eliminado a DBP grave nos bebês mais maduros, aumentou a sobrevivência de bebês mais imaturos, aqueles com maior risco para DBP. Uma situação semelhante ocorreu com a terapia de reposição de surfactante. Embora essa terapia esteja associada com a diminuição da mortalidade por SDR, não há evidência de que possa afetar independentemente a incidência de DBP. Contudo, quando os desfechos combinados "morte" e "DBP" são analisados em relação à administração de surfactante, o número de bebês que sobrevivem sem DBP é maior¹²⁻¹⁴.

Diversos estudos epidemiológicos que buscaram identificar os principais fatores de risco que predispõem os bebês com peso extremamente baixo ao nascer para DBP mostraram que, depois da prematuridade, a persistência do canal arterial e as infecções sistêmicas estão associadas com um risco significativamente maior para DBP^{2,15,16}. O shunt esquerda-direita no canal arterial patente produz um aumento no fluxo sanguíneo pulmonar e na quantidade de fluido pulmonar, o que afeta negativamente a função pulmonar e a troca gasosa, e conseqüentemente aumenta o risco para DBP. Também há fortes evidências de que as infecções e inflamações têm um papel na patogênese de DBP¹⁷⁻²⁰. O fluxo mais intenso de entrada de neutrófilos e

**Veja artigo relacionado
na página 15**

* MD. Professor of Pediatrics. Director, Division of Newborn Medicine, University of Miami School of Medicine, Miami, USA.

a atividade das citocinas no líquido de lavagem broncoalveolar durante os primeiros dias depois do nascimento têm sido associados com uma probabilidade maior de DBP em bebês prematuros dependentes de ventilação. A presença de infecção sistêmica em bebês prematuros também afeta adversamente o fechamento do canal, muitas vezes levando à abertura tardia e à falha na resposta ao tratamento com indometacina. É provável que isso se deva ao elevado nível sérico de prostaglandinas e fator de necrose tumoral observado em bebês com infecções¹⁶. Embora o fechamento profilático do canal arterial com indometacina logo depois do nascimento não esteja associado com a redução na incidência de DBP, a forte associação entre o tempo de persistência do canal arterial e a DBP sugere que o fechamento farmacológico ou cirúrgico imediato do canal tem um papel importante na prevenção da DBP. O mesmo vale para as infecções hospitalares, que emergem como um fator importante na patogênese da DBP.

O artigo do Grupo Colaborativo NEOCOSUR¹⁰ descreve o resultado de um amplo estudo epidemiológico para identificar alguns dos fatores de risco associados ao desenvolvimento da DBP em bebês de peso extremamente baixo ao nascer na América do Sul. Nesse estudo, os autores confirmam o papel significativo da idade gestacional e do peso ao nascer, sexo, persistência de canal arterial e infecções pós-natais na patogênese de DBP. A definição de DBP nesse estudo se baseou na exigência de oxigenoterapia na idade corrigida de 28 dias ou 36 semanas; porém, não está claro se os critérios diagnósticos incluíram exposição continuada a oxigênio durante esses períodos ou apenas nesses dois momentos específicos. Essa indefinição pode influenciar de forma marcante a incidência de DBP³. A associação relatada entre enterocolite necrotizante e o risco aumentado para DBP é interessante e não foi descrita anteriormente. A enterocolite necrotizante é normalmente associada a reações inflamatórias sistêmicas graves e à deterioração na função respiratória. Assim, não surpreende que possa aumentar o risco para DBP da mesma forma como ocorre com a sepsis.

Perguntas importantes acerca da patogênese e prevenção da DBP que permanecem sem resposta incluem os mecanismos específicos que causam a formação capilar e alveolar diminuída que se observa nesses bebês. Também não está claro qual é o mecanismo que causa a deterioração progressiva na função pulmonar, freqüentemente observada em bebês com peso extremamente baixo ao nascer nos primeiros dias depois do nascimento. Os mecanismos pelos quais a persistência do canal arterial sintomático e as infecções sistêmicas aumentam o risco de DBP não estão bem compreendidos. Os resultados desse estudo do NEOCOSUR são muito relevantes e enfatizam a importância de evitar a persistência prolongada do canal arterial e as infecções hospitalares como forma de reduzir a incidência e a gravidade de DBP em bebês suscetíveis.

Infelizmente, a DBP é claramente o resultado de múltiplos fatores que podem influenciar negativamente o desenvolvimento do pulmão imaturo. Por essa razão, não é provável que sejamos capazes de reduzir significativa-

mente a sua incidência na medida em que continuam a aumentar as taxas de sobrevivência de bebês extremamente prematuros.

Referências

1. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357-68.
2. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 1995;126:605-10.
3. Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary Dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003;8:63-71.
4. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics.* 1999;103:759-65.
5. Collaborative European Multicenter Study Group: surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics.* 1990;82:683-90.
6. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 1991;119:285-92.
7. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Klein JM. Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2002;140:247-9.
8. Walsh M, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003;23:451-6.
9. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics.* 2001;107:E1.
10. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a very low birth weight infant South-American population. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:15-20.
11. Parker RA, Pagano M, Allred EN. Improved survival accounts for most, but not all of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1992;90:663-8.
12. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med.* 1993;328:861-8.
13. Kendig JW, Notter RH, Cox C, Aschner JL, Benn S, Bernstein RM, et al. Surfactant replacement therapy at birth: final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials. *Pediatrics.* 1988;82:756-62.
14. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, Kellog RJ. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in newborn infants weighing 500 to 1500g. *N Engl J Med.* 1994;330:1476-80.
15. del Moral T, Claire N, Van Buskirk S, Bancalari E. Duration of patent ductus arteriosus as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2001;49:282A.
16. Gonzalez A, Sosenko IRS, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in premature infants < 1000g. *J Pediatr.* 1996;128:470-8.
17. Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics.* 1994;93:712-18.
18. Pierce MR, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1995;19:371-8.
19. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung Inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996;97:210-5.
20. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park RH, Park JD, Ghezzi F, et al. 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.* 1997;177:825-30.