

Efetividade das intervenções para prevenção de displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros sob ventilação mecânica invasiva: overview de revisões sistemáticas

Osmar Clayton Person^I, Ana Cristina Ribeiro Zollner^{II}, Luene Maia Mayoral^{III}, Rosane Garcia Rodrigues^{IV},
Letícia Leite Guariglia^V, Maria Eduarda dos Santos Puga^{VI}, Álvaro Nagib Atallah^{VII}

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{II}Mestre em Saúde Materno-Infantil pela Universidade Santo Amaro (UNISA) e professora de Pediatria, Ética e Bioética da UNISA, São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0003-0393-635X>

^{III}Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0002-9765-1146>

^{IV}Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0001-7627-6036>

^VAcadêmica do curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0002-0140-4547>

^{VI}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{VII}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brasil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina (APM), São Paulo (SP), Brasil.

● <https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor; síntese de resultados e redação. Zollner ACR: redação; Mayoral LM: extração de dados. Rodrigues RG: extração de dados. Guariglia LL: revisão de dados e revisão de conteúdo. Puga MES: estratégia de busca e revisão metodológica. Atallah AN: revisão do texto e orientação. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brasil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina (APM), São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Osmar Clayton Person

Universidade Santo Amaro (UNISA)

R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 — Jardim das Imbuías — São Paulo (SP) — CEP 04829-300

Tel. (11) 2141-8555 — E-mail: operson@prof.unisa.br

Fonte de fomento: nenhuma. Conflito de interesses: nenhum.

Entrada: 11 de outubro de 2022. Última modificação: 14 de outubro de 2022. Aceite: 15 de outubro de 2022.

RESUMO

Contextualização: A displasia broncopulmonar é uma das principais causas de enfermidade respiratória crônica na infância, levando a hospitalizações frequentes e prolongadas e com altos índices de mortalidade, alterações do crescimento pândero-estatural e desenvolvimento neuropsicomotor. Tamanho impacto justifica o grande investimento nas pesquisas para identificar suas causas e buscar alternativas para prevenção e tratamento. **Objetivos:** Avaliar a efetividade das intervenções para prevenção de displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros com ventilação mecânica invasiva. **Métodos:** Trata-se de overview de revisões sistemáticas realizadas pela Colaboração Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2022), utilizando os termos “neonatal prematurity” e “bronchopulmonary dysplasia”. Foram incluídos todos os ensaios clínicos randomizados. O desfecho primário de análise foi a redução de morbimortalidade. **Resultados:** A estratégia de busca recuperou um total de 47 revisões sistemáticas. Oito foram incluídas, totalizando 94 ensaios clínicos randomizados e 10.511 participantes. **Discussão:** Os estudos demonstram efetividade de corticosteroides, mas é necessário cautela na dosagem e no momento correto para sua administração. O uso de surfactante sintético pode trazer benefícios respiratórios, mas requer novos estudos. Não se justifica o uso de pentoxifilina. **Conclusão:** A displasia broncopulmonar tornou-se um grande desafio para o neonatologista e as revisões sistemáticas Cochrane sugerem que a corticoterapia pode ser efetiva na prevenção dessa condição, embora novos estudos sejam recomendados para estabelecer dosagem ideal e melhor momento para a terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Recém-nascido prematuro, displasia broncopulmonar, respiração artificial, revisão sistemática, prevenção

CONTEXTUALIZAÇÃO

A prematuridade, os eventos que a provocam e as intervenções que dela decorrem, alteram de maneira permanente, em maior ou menor grau, o desenvolvimento do sistema respiratório.^{1,2} As vias aéreas têm sua formação completa em uma fase bastante precoce, em torno de 16 semanas de idade gestacional, durante o estágio pseudoglandular do desenvolvimento pulmonar fetal. Entre a 16ª e a 24ª semanas, no estágio canalicular, essas estruturas condutoras têm seu calibre aumentado e, no estágio sacular, entre 24 e 36 semanas, as vias aéreas pré-acinares crescem, os bronquíolos desenvolvem-se e os ácinos são formados. Os alvéolos iniciam seu desenvolvimento apenas em torno das 28 semanas de gestação, durante a fase sacular do desenvolvimento pulmonar.³

A “viabilidade” é fundamental para a sobrevivência extrauterina, correspondendo ao estado de maturidade fetal que garante a vida fora do útero. Os avanços tecnológicos e terapêuticos modificaram o limite de viabilidade nas últimas décadas e cada vez mais depara-se com um limite menor.³ Atualmente, o limite encontra-se em 20 semanas de gestação, segundo a Organização Mundial da Saúde.^{4,5}

O melhor conhecimento da fisiologia e da patologia neonatal, a utilização rotineira de corticoterapia em gestantes em iminência de trabalho de parto prematuro, a introdução da terapêutica com surfactante exógeno e de novas linhas de antimicrobianos, além de novos métodos de ventilação assistida, tornam possível que prematuros cada vez mais extremos sobrevivam e cheguem à vida adulta.⁵

Entretanto, a principal causa de mortalidade na prematuridade tem sido desviada da imaturidade para a doença pulmonar crônica. Um número crescente de bebês sobrevive ao período neonatal, mas apresentam morbimortalidade tardia, associada a sequelas, como a displasia broncopulmonar (DBP).³⁻⁵

A displasia broncopulmonar é uma doença crônica que afeta o pulmão e tem características clínicas, radiológicas e histológicas próprias. Acomete, em geral, os recém-nascidos prematuros submetidos a oxigenoterapia e ventilação mecânica nos primeiros dias de vida. Apesar da prevalência da doença não diminuir nas últimas décadas, o avanço no tratamento de recém-nascidos com insuficiência respiratória tem atenuado a sua gravidade. A DBP é reconhecida como uma das principais causas de doença respiratória crônica na infância, levando a hospitalizações frequentes e prolongadas, com altos índices de mortalidade e alterações do crescimento pândero-estatural e desenvolvimento neuropsicomotor.⁶⁻⁹ Tamanho impacto justifica o grande investimento nas pesquisas para identificar suas causas e buscar alternativas para prevenção e tratamento.

Esse contexto despertou-nos o interesse em avaliar a efetividade das intervenções que objetivam prevenir a DBP e reduzir os indicadores de morbimortalidade nesses pacientes.

OBJETIVOS

Avaliar a efetividade das intervenções para prevenção de displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros sob ventilação mecânica invasiva.

METODOLOGIA

Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

Crítérios de inclusão

Tipos de participantes

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos randomizados (ECRs) com intervenções preventivas para DBP em recém-nascidos prematuros sob ventilação mecânica invasiva e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

Tipos de intervenções

Foram consideradas todas as intervenções para prevenção de DBP em recém-nascidos prematuros sob ventilação mecânica invasiva. As intervenções foram comparadas a qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

Tipos de resultados

Foram considerados quaisquer resultados. Para o desfecho primário de análise foi avaliada a redução de morbimortalidade. Como desfechos secundários, foram avaliadas a redução do tempo de internação e a ocorrência de eventos adversos.

Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 8 de setembro de 2022 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foram utilizados os termos “neonatal prematurity” e “bronchopulmonary dysplasia”. A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Tabela 1. Estratégia de busca realizada em 8 de setembro de 2022

Estratégia	Resultados
#1 MeSH descriptor: [neonatal prematurity]	376
#1 MeSH descriptor: [neonatal prematurity and [bronchopulmonary dysplasia]	47

MeSH = Medical Subject Heading.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*, MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95% IC).

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em setembro de 2022 um total de 47 revisões sistemáticas na Cochrane Library. Dentre essas, foram identificadas oito revisões sistemáticas que avaliavam a prevenção da DBP no recém-nascido prematuro, atendendo aos critérios de inclusão estabelecidos. Esses estudos foram incluídos, totalizando 94 ECRs, que avaliaram 10.511 participantes. As características desses estudos incluídos foram sumarizadas e apresentadas na **Tabela 2**.

DISCUSSÃO

Uma série de eventos perinatais têm sido associados à ocorrência da DBP, com especial atenção ao processo de desenvolvimento do sistema respiratório.⁸ A imaturidade pulmonar é um dos fatores mais importantes na etiopatogenia da doença, ou seja, a DBP representa a resposta de pulmões imaturos à lesão pulmonar aguda que pode ser provocada pela ventilação mecânica, pelo oxigênio e por vários outros fatores.⁹

A principal forma de evitar o surgimento da DBP é a prevenção do parto prematuro, com acompanhamento pré-natal adequado.^{2,8,9} Uma vez que não seja possível a concretização de um parto a termo, medidas preventivas devem ser aplicadas para evitar complicações pulmonares que podem levar à ocorrência da DBP nos bebês prematuros.⁹

Schulzke e cols.¹⁰ avaliaram o uso de pentoxifilina para prevenção de DBP em recém-nascidos prematuros por meio de um único ECR com 150 participantes. A intervenção envolveu a alocação de bebês em dois grupos: em um deles, utilizou-se pentoxifilina nebulizada e, no outro grupo, placebo. O estudo não demonstrou diferença na incidência de DBP em 36 semanas e nem antes de 36 semanas de idade gestacional em ambos os grupos. Os autores destacaram que a amostra reduzida analisada suscita a necessidade de novos ECRs para avaliação da efetividade da pentoxifilina.

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores	Amostra	Intervenção	Risco de viés	Resultados	Conclusão
Schulzke e cols. ¹⁰	1 ECR n = 150	Prevenção de displasia broncopulmonar em prematuros ou com peso ao nascimento menor que 1.500g Intervenção: Administração de pentoxifilina nebulizada versus placebo	Alto	- Não houve diferença significativa na incidência de DBP em 36 semanas de idade gestacional no grupo de pentoxifilina nebulizada versus o grupo placebo (RR 0,63, 95% IC 0,38 a 1,05; DR -0,20, 95% IC -0,42 para 0,01).	- Não há evidências suficientes para determinar a eficácia e segurança do uso da pentoxifilina na prevenção da displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros
Doyle et cols. ¹¹	21 ECRs n = 1.382	Prevenção no desenvolvimento da displasia broncopulmonar em prematuros Administração de corticosteroide tardio (> sete dias após o nascimento)	Baixo	- Os corticosteroides sistêmicos tardios provavelmente reduzem a DBP em 36 semanas de IPM (RR 0,89, 95% IC 0,80 a 0,99; 14 estudos, 988 bebês; evidência de certeza moderada) - A dexametasona provavelmente reduz a DBP em 36 semanas de IPM (RR 0,76, 95% IC 0,66 a 0,87; 12 estudos, 553 crianças; evidência de certeza moderada), mas a hidrocortisona não (RR 1,10, 95% IC 0,92 a 1,31; dois estudos, 435 bebês; evidência de alta certeza) - Os corticosteroides sistêmicos tardios provavelmente reduzem o resultado combinado de mortalidade ou DBP em 36 semanas de IPM (RR 0,85, 95% IC 0,79 a 0,92; 14 estudos, 988 crianças; evidência de certeza moderada) - A dexametasona provavelmente reduz o resultado combinado de mortalidade ou DBP em 36 semanas de IPM (RR 0,75, 95% IC 0,67 a 0,84; 12 estudos, 553 crianças; evidência de certeza moderada), mas a hidrocortisona não (RR 0,98, 95% IC 0,88 a 1,09; dois estudos, 435 bebês; evidência de alta certeza) - Não foi possível fazer comentários significativos sobre a eficácia dos corticosteroides tardios na prevenção da DBP em lactentes não intubados	- O tratamento pós-natal sistêmico tardio com corticosteroides (iniciado aos sete dias ou mais após o nascimento) reduz os riscos de mortalidade e DBP
Doyle e cols. ¹²	32 ECRs n = 4.395	Prevenção de displasia broncopulmonar em prematuros Administração de corticosteroide precoce (< sete dias de vida)	Moderado	- Os corticosteroides sistêmicos precoces provavelmente reduzem a DBP em 36 semanas de IPM (RR 0,80, 95% IC 0,73 a 0,88; 26 estudos, 4167 bebês; evidência de certeza moderada), assim como a dexametasona (RR 0,72, 95% IC 0,63 a 0,82; 17 estudos, 2.791 bebês; evidência de alta certeza), mas a hidrocortisona tem pouco ou nenhum efeito (RR 0,92, 95% IC 0,81 a 1,06; nove estudos, 1.376 bebês; evidência de alta certeza) - Os corticosteroides sistêmicos precoces reduzem o resultado combinado de mortalidade ou DBP em 36 semanas de PMA (RR 0,89, 95% IC 0,84 a 0,94; 26 estudos, 4167 bebês; evidência de alta qualidade), assim como a dexametasona (RR 0,88, 95% IC 0,81 a 0,95; 17 estudos, 2791 bebês; evidência de alta certeza) e hidrocortisona (RR 0,90, 95% IC 0,82 a 0,99; nove estudos, 1376 bebês; evidência de alta certeza)	- O tratamento precoce com corticosteroide sistêmico pós-natal (iniciado durante os primeiros seis dias após o nascimento) previne a DBP e o desfecho combinado de mortalidade ou DBP - Os efeitos mais benéficos e prejudiciais estão relacionados ao tratamento precoce com dexametasona, em vez do tratamento precoce com hidrocortisona - A hidrocortisona precoce pode prevenir a mortalidade, enquanto a dexametasona precoce não

Continua.

Tabela 2. Continuação

Autores	Amostra	Intervenção	Risco de viés	Resultados	Conclusão
Shah e cols. ¹³	2 ECRs n = 294	Prevenção da displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ventilados	Baixo a moderado	- 1 ECR e n = 278 com risco de DBP com 36 semanas de idade gestacional	- Não há evidências de que os esteroides inalados precocemente conferem vantagens importantes sobre os esteroides sistêmicos no manejo de prematuros dependentes de ventilador
		Administração de corticosteroide sistêmico <i>versus</i> inalatório		- 2 ECR e n = 294 com risco de DBP aos 28 dias - A incidência de DBP em 36 semanas de IPM entre os sobreviventes não foi estatisticamente significativa entre os grupos (RR 1,34, 95% IC 0,94 a 1,90; RD 0,11, IC 95% -0,02 a 0,24; 1 ensaio, n = 206) - Não houve diferença estatisticamente significativa nos resultados de DBP em 28 dias, morte em 28 dias ou 36 semanas de idade pós-menstrual e o resultado combinado de morte ou DBP em 28 dias entre os grupos	
Onland e cols. ¹⁴	8 ECRs n = 232	Prevenção de broncodisplasia pulmonar em prematuros	Baixo	- A análise dos estudos que investigaram uma dose moderada de dexametasona <i>versus</i> um regime de alta dosagem mostrou um risco aumentado de DBP (RR 1,50, 95% IC 1,01 a 2,22; DR 0,26, 95% IC 0,03 a 0,49)	- Alguns estudos relataram um efeito modulador de regimes de tratamento em favor de doses mais altas na incidência de DBP
		Administração de corticosteroides inalatórios tardio (> sete dias após o nascimento)		- Não houve diferenças nos resultados entre um regime de dosagem moderada e baixa - Os dois ECRs que investigaram um regime de dexametasona contínuo <i>versus</i> pulso mostraram um risco aumentado do desfecho combinado morte ou DBP ao usar a pulsoterapia	
Onland e cols. ¹⁵	14 ECRs n = 1.219	Prevenção de DBP em prematuros Administração de corticosteroides sistêmicos em diferentes doses	Moderado	- A análise dos estudos que investigaram uma dose moderada de dexametasona <i>versus</i> um regime de alta dosagem mostrou um risco aumentado de DBP (RR 1,50, IC 95% 1,01 a 2,22; DR 0,26, 95% IC 0,03 a 0,49; número necessário para tratar para um resultado prejudicial adicional 4, 95% IC 1,9 a 23,3; I ² = 0%, dois estudos, 55 bebês)	- Apesar de estudos discordarem a favor do uso de altas doses de dexametasona na DBP, o tipo de corticoide, dose e quando o utilizar para a prevenção de DBP ainda não podem ser definidas com base nas evidências atuais
Soll e cols. ¹⁶	7 ECRs n = 1.583	Prevenção de morbidade e mortalidade em bebês prematuros Administração de surfactante sintético livre de proteína profilática	Baixo a alto	- Administração profilática de SS livre de proteína demonstrou uma melhora variável no estado respiratório e uma diminuição na síndrome do desconforto respiratório em lactentes que recebem SS livre de proteína profilática - Não foi observada diferença no risco de displasia broncopulmonar	- A administração intratraqueal profilática de surfactante sintético isento de proteínas em bebês com risco de desenvolver síndrome do desconforto respiratório demonstrou melhorar o desfecho clínico
Soll e cols. ¹⁷	9 ECRs n = 1.256	Prevenção de morbidade e mortalidade em bebês prematuros Administração de extrato de surfactante derivado de animais profiláticos	Baixo a alto	- Os nove ECRs observam uma melhora inicial no estado respiratório e uma diminuição no risco de SDR em bebês que recebem extrato de surfactante derivado de animal profilático - Diminuição no risco de DBP ou morte (RR 0,80, 95% IC 0,72, 0,88; DR -0,10, 95% IC -0,16, -0,04)	- A administração intratraqueal profilática de extrato de surfactante derivado de animais em bebês considerados em risco de desenvolver SDR demonstrou melhorar o resultado clínico - Os bebês que recebem extrato profilático de surfactante derivado de animais têm um risco diminuído de DBP ou morte

RR = razão de risco; DR = diferença de risco; IC = intervalo de confiança; ECR = ensaio clínico randomizado; DBP = displasia broncopulmonar; IPM = idade pós-menstrual; SS = surfactante sintético; SDR = síndrome do desconforto respiratório; RR = risco relativo; DR = diferença de risco.

A revisão sistemática de Doyle e cols.¹¹ avaliou 21 ECRs, totalizando 1.382 lactentes. No entanto, somente cinco ECRs foram restritos à intervenção preventiva da DBP em recém-nascidos prematuros sob ventilação mecânica. Foi avaliada a efetividade de pulso de dexametasona em recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso ($n = 78$) com alto risco de DBP; o uso de hidrocortisona com placebo nos recém-nascidos prematuros que tinham alto risco de DBP, em que 182 participantes receberam hidrocortisona e outros 190 receberam placebo ($n = 371$); a hidrocortisona *versus* placebo ($n = 64$) em recém-nascidos prematuros com baixo peso ao nascer sob uso de ventilação mecânica e que possuíam alto risco de desenvolver DBP; a dexametasona *versus* placebo ($n = 52$). O estudo demonstra fortes indicações de que a incidência de DBP foi significativamente diminuída aos 28 dias de vida e em 36 semanas de idade gestacional.

A utilização de corticosteroides intravenosos ou orais *versus* placebo foi analisada por Doyle e cols.,¹² que avaliaram 32 ECRs, com 4.395 participantes. Os autores consideraram que os corticoides sistêmicos precoces pós-natais dexametasona e hidrocortisona reduziram a incidência de DBP nos bebês, com maior impacto da dexametasona nas 36 semanas de idade gestacional e maior evidência, em ambos os corticosteroides, na redução da mortalidade e ocorrência de DBP.

A revisão sistemática realizada por Shah e cols.¹³ avaliou dois ECRs ($n = 294$) com recém-nascidos de muito baixo peso sob ventilação mecânica. Os pacientes utilizaram corticosteroides inalatório e sistêmico na prevenção de morte e ocorrência de DBP. Não houve evidência de que os esteroides inalados precocemente conferem vantagens importantes sobre os esteroides sistêmicos para prematuros dependentes de ventilação mecânica.

Onland e cols.¹⁴ avaliaram a efetividade dos corticoides inalatórios, iniciados após sete dias de nascimento, na prevenção de DBP em prematuros. No estudo, foram avaliados oito ECRs ($n = 232$), mas em apenas um ($n = 30$) foi verificado que a dose moderada de dexametasona *versus* uma alta dosagem da droga implicou em aumento do risco de DBP. Contudo, os autores destacaram que não há nesse momento como estabelecer recomendação de dosagens iniciais para prevenção da DBP.

Em outro estudo, Onland e cols.¹⁵ avaliaram os efeitos do tratamento pós-natal com corticosteroides em prematuros com risco de DBP. A revisão sistemática incluiu 14 ECRs, com 1.219 participantes. Embora os estudos sejam favoráveis ao uso de altas doses de dexametasona para prevenção da DBP,

o tipo de corticoide, a dose e o momento de utilizá-lo não podem ser definidos com base nas evidências atuais.

Soll e cols.¹⁶ avaliaram sete ECRs, com 1.583 participantes, com o objetivo de avaliar o efeito da administração profilática de surfactante sintético livre de proteína (SS) em prematuros. Os autores destacaram uma melhora variável no estado respiratório, mas não foi encontrada redução do risco de DBP.

O efeito da administração intratraqueal profilática de extrato de surfactante de origem animal na mortalidade e ocorrência de DBP foi avaliado por Soll e cols.¹⁷ Foram analisados nove ECRs que envolveram recém-nascidos prematuros. No entanto, não foi divulgado o número total de participantes randomizados. Nenhum dos ensaios individuais suporta uma diferença na incidência de displasia broncopulmonar, porém, foi definida a necessidade de oxigênio aos 28 dias para esse grupo de pacientes.

Dentre as intervenções analisadas, segundo as revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, destacam-se aquelas atreladas às evidências de redução de complicações pulmonares crônicas, como o uso precoce (nos primeiros sete dias após o nascimento) ou tardio (iniciado a partir do sétimo dia de nascimento) de corticosteroides sistêmicos. A análise demonstrou que a medida preventiva de maior impacto para reduzir a ocorrência de DBP em recém-nascidos prematuros é o uso de corticosteroides. Entretanto, deve-se ter cautela com a dosagem e o momento certo para seu uso, recomendando-se novos ECRs de qualidade para avaliação dessas variáveis.

A administração intratraqueal profilática de surfactante sintético isento de proteínas em bebês com risco de desenvolver síndrome do desconforto respiratório e, por consequência, DBP pode melhorar o desfecho clínico dos pacientes, mas novos ECRs são necessários para melhor elucidação, devido à heterogeneidade dos estudos e à amostragem limitada. O uso da pentoxifilina não demonstrou benefício até o momento para a condição em questão.

CONCLUSÃO

A redução na ocorrência de displasia broncopulmonar em prematuros mantidos em ventilação mecânica invasiva é um grande desafio para o neonatologista. As revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane demonstram evidência de efetividade da corticoterapia na prevenção dessa condição, mas deve-se ter cautela com a dosagem e o momento para seu uso, sendo recomendados novos ECRs de qualidade para avaliação dessas variáveis.

REFERÊNCIAS

1. Thurlbeck WM. Postnatal growth and development of the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111:803-44. PMID: 1094872; <https://doi.org/10.1164/arrd.1975.111.6.803>.
2. Thurlbeck WM. Prematurity and the developing lung. *Clin Perinatal*. 1992;19:497-518. PMID: 1526069.
3. Stick S. Pediatric origins of adult lung disease. 1. The contribution of airway development to pediatric and adult lung disease. *Thorax*. 2000;55:587-94. PMID: 10856320; <https://doi.org/10.1136/thorax.55.7.587>.
4. Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity. *Clin Biochem*. 2006;39(1):1-10. PMID: 16303123; <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.10.008>.
5. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Prognóstico pulmonar em prematuros [Pulmonary prognosis in preterm infants]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S79-S88. PMID: 15809701; <https://doi.org/10.2223/1306>.
6. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9. PMID: 11401896; <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>.
7. Silva Filho LV. Doença pulmonar crônica neonatal [Neonatal chronic lung disease]. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74:265-74. PMID: 14685607; <https://doi.org/10.2223/jped.433>.
8. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, et al. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*. 2001;139:478-86. PMID: 11598592; <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118201>.
9. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*. 1998;53(1):81-94. PMID: 10193929; [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(98\)00045-0](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(98)00045-0).
10. Schulzke SM, Kaempfen S, Patole SK. Pentoxifylline for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(11):CD010018. PMID: 25418278; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010018.pub2>.
11. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;11(11):CD001145. PMID: 34758507; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001145.pub5>.
12. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, et al. Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;10(10):CD001146. PMID: 34674229; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001146.pub6>.
13. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;10(10):CD002058. PMID: 29041034; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002058.pub3>.
14. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;8(8):CD002311. PMID: 28836266; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002311.pub4>.
15. Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;1(1):CD010941. PMID: 28141913; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010941.pub2>.
16. Soll R, Özek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;2010(1):CD001079. PMID: 20091513; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001079.pub2>.
17. Soll R, Özek E. Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1997;4:CD000511. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000511>.