

## Artigo de Revisão

### **Atualização em displasia broncopulmonar** **Atualization in bronchopulmonary dysplasia**

Giselle Valério<sup>1</sup>, Giulliano Gardenghi<sup>2</sup>

#### **Resumo**

**Introdução:** A displasia broncopulmonar (DBP) é uma doença adquirida em recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso, com baixa idade gestacional, e que foram expostos a toxicidade do oxigênio por mais de 28 dias de vida. **Objetivo:** Promover uma atualização sobre DBP, visando a fisiopatologia e potenciais intervenções fisioterapêuticas que possam minimizar as complicações decorrentes desse quadro. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos, randomizados ou não, publicados entre os anos de 2003 a 2013. **Resultados/Considerações finais:** A DBP tem como marcador precoce para seu desenvolvimento o uso da ventilação mecânica, toxicidade pelo oxigênio, a aplicação do surfactante exógeno. Esses prematuros apresentam maior risco de mortalidade em relação aos outros.

**Descritores:** Displasia Broncopulmonar; Fisiopatologia; Prematuros.

#### **Abstract**

**Introduction:** Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a disease acquired in newborns extremely low birth weight infants with low gestational age and who were exposed to toxicity of oxygen for more than 28 days. **Aim:** Promoting an update on BPD, targeting the pathophysiology and potential physical therapy interventions that can minimize the complications arising from this framework. **Methodology:** A systematic review of clinical trials, randomized or not was performed, published between the years 2003 to 2013. **Results/ Final considerations:** The BDP has as an early marker for its development the use of mechanical ventilation, oxygen toxicity, the application of exogenous surfactant. These premature are at increased risk of mortality compared to others.

**Keywords:** Bronchopulmonary Dysplasia; Pathophysiology; Premature.

1. Fisioterapeuta, Especializanda em Fisioterapia Cardiorrespiratória e Terapia Intensiva pela PUC - Goiás, Taubaté/SP – Brasil.
2. Fisioterapeuta, Doutor em Ciências pela FMUSP, Coordenador Científico do Serviço de Fisioterapia do Hospital ENCORE/GO, Coordenador Científico do CEAFI Pós-graduação/GO e Coordenador do Curso de Pós-graduação em Fisioterapia Hospitalar do Hospital e Maternidade São Cristóvão, São Paulo/SP – Brasil.

Artigo recebido para publicação em 31 de março de 2016.

Artigo aceito para publicação em 20 de junho de 2016.

## Introdução

Devido aos avanços na assistência neonatal, há um aumento da sobrevivência dos prematuros de extremo baixo peso. Ao permanecer vivo, o neonato se expõe a uma maior ocorrência de morbidade em sua evolução, principalmente devido à imaturidade estrutural e funcional pulmonar. Uma das doenças pulmonares observadas é a displasia broncopulmonar (DBP), sendo definida, segundo Jobe e Bancalari, como a dependência de oxigênio em neonatos com concentrações superiores a 21%, expostos a um período maior que 28 dias<sup>1,2,3</sup>.

A incidência da doença é elevada, porém, com maior frequência em prematuros com peso ao nascimento entre 500 e 699g, e idade gestacional inferior a 32 semanas<sup>4</sup>.

Alguns fatores estão ligados ao desenvolvimento da DBP: prematuridade, extremo baixo peso, sexo masculino, história familiar de asma, asfixia perinatal, corioamnionite e fumo materno. O uso de ventilação mecânica pode agravar o quadro displásico, uma vez que, expõe os neonatos a longos períodos de hiperóxia, resultando em piora da disfunção/agressão celular pela toxicidade do oxigênio, pela consequente inflamação e pelo maior risco de infecções<sup>5</sup>.

Para que a fisioterapia possa agir de maneira mais eficiente nos portadores de DBP, o presente estudo tem como objetivo, realizar uma revisão sobre a DBP, considerando aspectos fisiopatológicos e potenciais intervenções fisioterapêuticas que possam minimizar complicações decorrentes desse quadro.

## Metodologia

O estudo consiste em uma revisão de literatura sobre a displasia broncopulmonar em prematuros. Esta revisão foi conduzida por meio de informações obtidas na base de dados: *LILACS* e *PUBMED*. Os artigos selecionados foram escritos em inglês, português e espanhol. Palavras-chaves utilizadas: Displasia Broncopulmonar/Epidemiologia, Displasia

Broncopulmonar/Fisiopatologia, Displasia Broncopulmonar/Fisioterapia, *Bronchopulmonary Dysplasia/Preterm*. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2003 e 2013, onde objetivou-se chegar a um artigo de revisão que pudesse refletir a melhor evidência disponível na literatura. E dentre esse período, foram incluídos artigos originais do tipo ensaio clínico (aleatórios ou não, controlados ou não), ou observacionais.

## Resultados

A tabela a seguir apresentará os resultados de diferentes ensaios clínicos que estudaram a incidência de DBP em prematuros, e suas correlações.

### Resultado da busca de artigos relacionados à DBP.

Referência	Objetivos	Métodos	Conclusão
<b>Lopes et al, 2011</b>	Analisar os efeitos do suporte ventilatório na sobrevida dos prematuros até 36 semanas de idade gestacional corrigida, sem ocasionar DBP.	Estudo em prematuros com < 32 semanas de idade gestacional, classificados em 4 grupos: ambiente, CPAP nasal, <i>INSURE</i> e VMI prolongada.	A utilização da VM prolongada é um marcador precoce para o desenvolvimento de DBP em prematuros com 26 semanas de idade gestacional.
<b>Rocha et al, 2010</b>	Estabelecer uma associação entre o equilíbrio de fluídos e eletrólitos, na primeira semana de vida, com o risco do desenvolvimento de DBP.	Estudo analisando 205 prontuários de RNs com < 32 semanas de idade gestacional e/ou peso ao nascer < 1250g. As características clínicas dos fluidos e equilíbrio eletrolítico foram analisados durante os primeiros 7 dias de vida.	Alteração na função renal e na dosagem plasmática de potássio, fósforo e creatinina estão presentes nos prematuros que irão desenvolver DBP. Sugere-se que a elevação sérica de cálcio pode apresentar um papel importante no fechamento do canal arterial.
<b>Cunha et al, 2003</b>	Obter a incidência de DBP e os fatores relacionados com a doença.	Estudo de uma coorte de 153 RNs, com peso ao nascimento < 1500g.	A idade gestacional e o peso de nascimento foram fatores inversamente proporcionais a DBP. Uma vez desenvolvida a doença, os RNs necessitam maiores tempos de suporte ventilatório e de internação, apresentando baixo ganho pondo-estatural e maior mortalidade comparados aos RNs sem DBP.
<b>Duarte, Coutinho, 2012</b>	Descrever os fatores neonatais e de assistência ventilatória associados a DBP, e verificar sua frequência em prematuros submetidos em VM, na primeira semana de vida.	Estudo, analisando 86 prontuários de prematuros, sob VMI na primeira semana de vida, dados neonatais, parâmetros da VM e a relação com a DBP.	A ocorrência de DBP foi baixa e relacionada ao manejo precoce e prolongado a VM. Exceto a $FiO_2$ média não foi encontrada relação entre a doença e os demais parâmetros ventilatórios.

Referência	Objetivos	Métodos	Conclusão
<b>Gonçalves et al, 2010</b>	Identificar os fatores obstétricos e neonatais associados ao desfecho de DBP em RN com amniorrexe prematura no pré-termo.	Estudo analisando 213 prontuários, cujos RNs evoluíram com amniorrexe em um período < que 34 semanas de gestação.	Observou-se que os associados a DBP são de natureza neonatal, sendo que a VM duradoura e o uso de surfactante exógeno influenciaram no desenvolvimento da doença.
<b>Lima et al, 2011</b>	Analisar as características epidemiológicas da DBP e suas relações com condições maternas e neonatais.	Estudo coletado em prontuários de RNs pre termo com peso ao nascimento inferior a 1500g e idade gestacional abaixo de 37 semanas.	Não houve associação entre a presença de infecção materna e o uso de corticoide antenatal com a DBP. Os RNs que fizeram uso de surfactante exógeno, e também os que passaram maior tempo sob uso de VMI, VNI e Oxigenioterapia apresentaram maior incidência de DBP.
<b>Rombo et al, 2008</b>	Determinar a saturação de oxigênio periférica, em lactentes com DBP, antes e após o aleitamento.	Estudo em 18 lactentes com DBP, realizando a medida da saturação de oxigênio manual digital, durante 5 vezes, no período da alimentação.	Nos lactentes com DBP, a saturação de oxigênio diminui durante a alimentação, atingindo graves dessaturação (<80%) entre 2/3 dos casos. A concentração de oxigênio deve ser suficientemente aumentada durante a alimentação, a fim de, evitar uma saturação de oxigênio <88%.
<b>Abreu et al, 2007</b>	Avaliar a aptidão cardiorrespiratória e verificar a presença de broncoespasmo induzido pelo exercício em crianças com DBP.	Foram realizados prova de função pulmonar e análise de gases em um teste cardiopulmonar, em 46 crianças entre 7 e 10 anos, formando 3 grupos: crianças nascidas pré-termo com DBP (n=13), crianças nascidas pré termo sem DBP (n=13), e crianças saudáveis nascidas a termo (n=20).	A diferença encontrada no RN pode ser relacionada a alterações ventilatórias e a difusão pulmonar. A aptidão cardiorrespiratória das crianças com DBP é semelhante a dos grupos RNPT e controle.
<b>Martins et al, 2010</b>	Avaliar a DBP como fator predisponente para a alteração no índice de desenvolvimento psicomotor em prematuros e verificar a incidência das alterações neuromotoras aos 6 meses de idade corrigida.	Estudo que acompanhou o desenvolvimento neuromotor de 152 prematuros de baixo peso, cujo desfecho foi o desenvolvimento psicomotor.	A DBP atuou como fator predisponente independente para a alteração no índice de desenvolvimento psicomotor em prematuros aos 6 meses de idade corrigida.
<b>Short et al, 2003</b>	Avaliar os efeitos da DBP em crianças aos 8 anos de idade, que tiveram extremo baixo peso ao nascimento, sobre o desempenho cognitivo e acadêmico.	Estudo que acompanhou crianças na faixa etária de 8 anos de idade, em grupos de: Crianças com DBP (n=75), crianças com extremo baixo peso ao nascimento (n=98), e os nascidos a termo (n=99). Os grupos foram avaliados em 4 áreas de funcionamento: inteligência, realização, motora grossa, e habilidade funcional.	A DBP e o uso do oxigênio, a longo prazo, proporciona efeitos adversos no desempenho cognitivo e acadêmico. Os problemas que foram identificados aos 8 anos de idade, foram a necessidade de monitorização continua da aprendizagem, comportamento, e o desenvolvimento dessas crianças que apresentam riscos de problemas escolares.

DBP= Displasia Broncopulmonar; VM= Ventilação Mecânica; IC= Intervalo de Confiança; RN= Recém-nascido; FIO2= Fração Inspirada de Oxigênio;

VNI= Ventilação Não Invasiva; RNPT= Recém-nascido pré-termo.

## Discussão

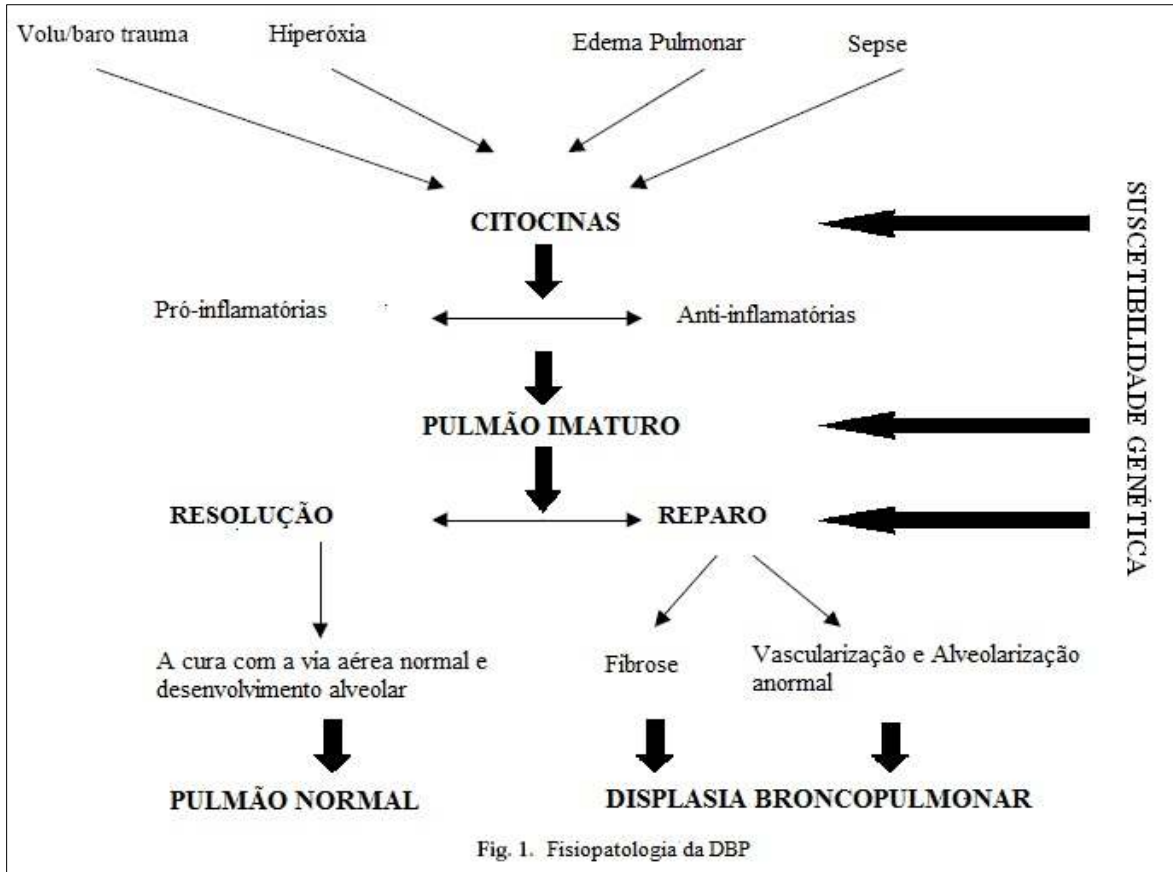
A DBP trata-se de um processo complexo, onde ocorre uma agressão do tecido pulmonar em desenvolvimento, desencadeando um mecanismo de defesa decorrente de um processo inflamatório ou edema pulmonar, sepse, fibrose parenquimatosa que são provocados por um volutrauma/barotrauma, atelectrauma e hiperóxia, sob uso da ventilação mecânica (figura 1). O pulmão imaturo libera citocinas inflamatórias, no qual, suas respostas são determinadas por diferentes genes, de acordo com a suscetibilidade genética de cada indivíduo<sup>6,7</sup>.

O sistema respiratório imaturo tem maior susceptibilidade a uma lesão pulmonar, devido a pequena quantidade de colágeno e elastina e menor capacidade residual funcional, além da deficiente produção de surfactante pulmonar. Sendo assim, a ventilação mecânica pode ocasionar uma resposta inflamatória sistêmica com ativação de fagócitos na circulação e ativação de linfócitos T CD4 e CD8, produzindo mediadores inflamatórios. As citocinas inflamatórias de maior relevância na fase aguda são a interleucina-6 (IL-6), IL- $\beta$ , e fator de necrose tumoral alfa. Já a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória de resposta tardia, que pode ter sua expressão bem diminuída duas horas após o recém-nascido ter sido submetido ao uso da ventilação mecânica<sup>8</sup>.

A fim de evitar o desencadeamento da cascata inflamatória que pode levar ao surgimento da DBP, existem algumas estratégias pós-natais para a sua prevenção. Estas estratégias são divididas em dois grupos, as *comprovadas* e as *não comprovadas*<sup>9</sup>.

- *Comprovadas*: manter o suporte nutricional adequado, pois diversos nutrientes são fundamentais para a função pulmonar adequada; administração de cafeína (metilxantina), sendo importante para minimizar os episódios de apneia; e administração de corticóides, utilizado como ação anti-inflamatória
- *Não Comprovadas*: administração precoce de surfactante exógeno; uso cauteloso do oxigênio; utilização precoce do CPAP nasal; ventilação

mecânica protetora; administração de antioxidantes exógenos; restrição hídrica; óxido nítrico inalado; administração de eritromicina.



**Figura 01. Fisiopatologia da DBP (BHANDARI, BHANDARI; 2007)<sup>7</sup>**

A predominância da doença ocorre em recém-nascidos mais prematuros, de extremo baixo peso, e que conseqüentemente precisaram de algum tipo de assistência ventilatória, sendo invasiva ou não, assim como nos estudos de Duarte e Coutinho, em que 17,4% dos prematuros submetidos a ventilação mecânica até o sétimo dia de vida, evoluíram com DBP<sup>12</sup>.

O recém-nascido prematuro, alvo do presente estudo, tem como forte característica a imaturidade estrutural e funcional do sistema respiratório, e conseqüentemente está mais susceptível a infecções respiratórias, podendo evoluir para sepse e talvez favorecendo a necessidade do uso da ventilação mecânica, tornando-o ainda mais vulnerável a formação da DBP, decorrentes do aumento de mediadores inflamatórios e toxicidade de oxigênio, indo de

encontro com os estudos de Lopes et al, Duarte e Coutinho, Gonçalves et al, onde os prematuros que foram submetidos a ventilação mecânica prolongada tiveram um aumento da lesão pulmonar, e a substituição pelo CPAP nasal, quando possível, apresentou bons resultados<sup>10,12,13</sup>.

Atualmente nas unidades de terapia intensiva neonatais, uma prática frequente em prematuros de extremo baixo peso é a aplicação do surfactante exógeno, sendo fundamental para melhorar a função pulmonar, exigindo menos de altas concentrações de oxigênio e de altas pressões durante a ventilação mecânica, porém não se mostra eficaz na redução da incidência da DBP, como também verificou Gonçalves et al<sup>13,14</sup>.

É de extrema importância a avaliação pré-natal, contudo nos estudos de Lima et al, e Cunha et al, que não encontraram nenhuma associação significativa com o tipo de parto, uso de corticóides e infecção materna, com o desenvolvimento da DBP<sup>6,14</sup>.

No decorrer da vida dessas crianças com DBP, poderão estar presentes alguns prejuízos psicomotores, como foi avaliado *por Martins et al*, em que 90% dos lactentes, aos seis meses de idade corrigida, apresentaram algum tipo de alteração. No entanto a função cardiorrespiratória em crianças com idade escolar, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com DBP, pré termo e controle, pois todos apresentaram valores próximos do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), após terem sido submetidos a um teste de esforço submáximo<sup>16,17,18</sup>.

O baixo peso ao nascimento, como nos broncodisplásicos têm sido associado a um déficit no desenvolvimento neuropsicológico e principalmente observado no início da fase escolar, onde as demandas neurológicas vão se tornando mais complexas. As dificuldades acadêmicas avaliadas nessas crianças com DBP estavam presentes no quesito de habilidades de vocabulário, gramática e consciência fonológica, mesmo sem apresentar alterações globais no cognitivo aparente, assim, torna-se benéfico intervenções terapêuticas para melhorias na vida acadêmica futura. Em um estudo semelhante, como no de Short et al, encontrou-se dificuldades neurológicas em

crianças com DBP, com idade de oito anos, nas habilidades de leitura, matemática, memória e atenção<sup>18,19</sup>.

Mesmo havendo poucos estudos relacionados com os fluídos eletrolíticos dos recém nascidos prematuros de extremo baixo peso, Rocha et al, avaliaram e correlacionaram os desequilíbrios nos valores plasmáticos de potássio, fósforo e creatinina, durante a primeira semana de vida, reconhecendo as alterações nesses como fatores de risco indireto para o desenvolvimento da DBP<sup>11</sup>.

### **Conclusão**

Após o levantamento bibliográfico realizado, conclui-se que a DBP é uma doença restrita a recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso, que necessitaram de algum tipo de assistência ventilatória ou mesmo oxigenioterapia (acima de 21%) por mais de 28 dias. Este fator nos direciona ao ponto que, quanto menos agressiva for a assistência ventilatória, menor será o risco do desenvolvimento da doença. É de extrema importância a avaliação diária desse prematuro, para que possa ser realizado o desmame do oxigênio o quanto antes, obtendo-se assim menos complicações.

### **Referências**

1. Grandi EM, Musante C, Estay A, Ramírez R. *Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. J Pediatr.* 2006; 82: 15-20.
2. Cerny L, Torday JS, Rehan VK. *Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. Lung.* 2008 Mar-Apr; 86 (2):75-89.
3. Bancalari E, Claire N, Sosenko I. *Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Seminars in Neonatology.* 2003; (8): 63-71.
4. Laughon M, Alfred EN, Bose C. *Patterns of respiratory distress during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. Pediatrics* 2010; 123:1124-1131.
5. Costa PFBM. Displasia Broncopulmonar. *Pulmão RJ* 2013; 22 (3): 37-42.
6. Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr.* 2003;79:550-6.
7. Bhandari A, Bhandari V. *Bronchopulmonary Dysplasia: An Update. Indian Journal of Pediatrics.* 2007; 74:73-77.





8. Carvalho CG; Silveira RC, Procyanoy RS. Lesão Pulmonar induzida pela ventilação em recém-nascidos prematuros. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013, 25 (4): 319-326.
9. BANCALARI AM. *Estrategias de Prevención y Tratamiento en Displasia Broncopulmonar*. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (4): 309-322.
10. Lopes ES, Rodrigues EM, Navarro CR, Luna MS. *Initial respiratory management in preterm infants and bronchopulmonary dysplasia*. *Clinics*. 2011, 66(5):823-827.
11. Rocha G, Ribeiro O, Guimarães H. *Fluid And Electrolyte balance during the first week of life and risk of Bronchopulmonary Dysplasia in the preterm neonate*. *Clinics*. 2010; 65(7):663-74.
12. Duarte PEGR, Coutinho SB. Fatores associados à displasia broncopulmonar em prematuros sob ventilação mecânica. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant*. 2012; 12 (2): 135-144.
13. Gonçalves DD, Silva LGP, Paula GM, Bonfim O, Moreira MEL, Assumpção AMB, Figueira VS. Ruptura prematura das membranas amnióticas no pré-termo: fatores associados à displasia broncopulmonar. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(10):497-503.
14. Lima MRO, Andrade MA, Araujo APG, Figueroa JN, Andrade LB. Influência de fatores maternos e neonatais no desenvolvimento da Displasia Broncopulmonar. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57(4):398-403.
15. Rombo CAT, Medina GM, Zavala VJ, Olmo JCB, Garcia LS, Vera IS, Urióstegui MLC. *Comparación de la saturación de oxígeno en lactantes con displasia broncopulmonar antes, durante y después de la alimentación*. *Gac Méd Mex*. 2008; 144 (5): 395-401.
16. Abreu LR, Costa-Rangel RCA, Gastaldi AC, Guimarães RC, Cravo SL, Sologuren MJJ. Avaliação da aptidão cardiorrespiratória de crianças com displasia broncopulmonar. *Rev. bras. fisioter*. 2007; 11(2):105-111.
17. Martins PS, Mello RR, Silva KS. *Bronchopulmonary dysplasia as a predictor factor for motor alteration at 6 months corrected age in premature infants*. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(5):749-754.
18. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercksmar C, Baley J, Singer LT. *Cognitive and Academic Consequences of Bronchopulmonary Dysplasia and Very Low Birth Weight: 8-Year-Old Outcomes*. *Pediatrics*. 2003; 112 (5): 359-366.
19. Rodrigues MCC, Mello RR, Silva KS, Carvalho ML. Desenvolvimento cognitivo de prematuros à idade escolar: proposta de modelo hierarquizado para investigação dos fatores de riscos. *Cad. Saúde Pública*. 2001; 27 (6): 1154-1164.

**Endereço para correspondência:**

Giselle Valério

Rua José Pedro Galvão, número 13, Bairro Campos Elíseos

Taubaté – São Paulo

CEP: 12090-300

E-mail: [giselle\\_valerio@hotmail.com](mailto:giselle_valerio@hotmail.com)