



ARTIGO DE REVISÃO

Reviewing the use of corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia^{☆,☆☆}



Fernanda Aparecida de Oliveira Peixoto^{a,b,*} e Paulo Sérgio Sucasas Costa^a

^a Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b UTI neonatal, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Recebido em 20 de julho de 2015; aceito em 30 de julho de 2015

KEYWORDS

Bronchopulmonary
dysplasia;
Corticosteroids;
Treatment

Abstract

Objective: Review the risks and benefits of postnatal corticosteroid use for the treatment of bronchopulmonary dysplasia, considering that there is not a more effective therapy.

Data sources: The literature review was carried out in the Bireme database, using the terms “bronchopulmonary dysplasia and corticosteroid” in the Lilacs, Ibecs, Medline, Cochrane Library, and SciELO databases, selecting the most relevant articles on the subject, with emphasis on recent literature published in the last five years.

Summary of the data: In preterm infants, bronchopulmonary dysplasia is still a common problem and remains without a specific therapy, despite knowledge of the several risk factors. The treatment essentially consists of supportive measures, but in the past, corticosteroids were widely used, as they are the only medications that have an impact on disease progression. However, the emergence of cerebral palsy associated with the indiscriminate use of corticosteroids has prevented the prescription of this drug in the last 15 years. Since then, no new measures have been taken, and the incidence of the disease tended to increase during this period, creating the need for a review of corticosteroid use and, possibly, more restricted indications.

Conclusions: The association between risks and benefits of corticosteroid use in preterm infants needs to be considered due to the fact that some infant subpopulations may show more benefits than risks, such as those using mechanical ventilation with difficult weaning.

© 2015 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.07.007>

☆ Como citar este artigo: Peixoto FA, Costa PS. Reviewing the use of corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr (Rio J). 2016;92:122–8.

☆☆ Trabalho vinculado ao Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: fernandapeixoto20@gmail.com (F.A. de Oliveira Peixoto).

PALAVRAS-CHAVE

Displasia
broncopulmonar;
Corticoide;
Tratamento

Reverendo o uso dos corticosteroides em displasia broncopulmonar**Resumo**

Objetivo: Revisar os riscos e benefícios do uso do corticoide pós-natal para o tratamento da displasia broncopulmonar, uma vez que ainda não há outra terapia mais eficaz.

Fontes de dados: A revisão da literatura foi feita pelo banco de dados da Bireme, com os termos *bronchopulmonary dysplasia and corticosteroid* nos sistemas Lilacs, Ibecs, Medline, Biblioteca Cochrane e SciELO. Foram selecionados os artigos de maior relevância sobre o tema, com ênfase na literatura dos últimos cinco anos.

Síntese dos dados: Em recém-nascidos prematuros, a broncodisplasia ainda é um problema frequente e sem terapêutica específica, apesar do conhecimento dos vários fatores de risco. O tratamento, basicamente, é feito por medidas de suporte, mas o corticoide no passado foi largamente usado por se tratar da única medicação com impacto na evolução da doença. Porém, o aparecimento de paralisia cerebral associada ao uso indiscriminado do corticoide inviabilizou a prescrição da droga nos últimos 15 anos. Desde então, nenhuma nova medida foi tomada, a incidência da doença tendeu a um aumento nesse período e criou a necessidade da revisão do uso do corticoide e de possíveis indicações mais restritas.

Conclusões: A relação do risco e benefício dos corticoides usados em recém-nascidos prematuros precisa ser ponderada diante de algumas subpopulações de bebês que podem ter mais benefícios do que riscos, como naqueles em ventilação mecânica e com desmame difícil.

© 2015 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Apesar das melhorias na assistência perinatal e na maior sobrevivência de bebês cada vez mais jovens, a displasia broncopulmonar (DBP) ainda é uma complicação frequente, é uma das mais prevalentes e importantes sequelas da prematuridade. Entre 2008 e 2013, os registros da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais demonstram que, apesar da melhor sobrevivência dos prematuros extremos, a incidência de DBP oscilou de 14,7% para 14% e permaneceu praticamente inalterada.¹

Melhores condições pré-natais, reposição precoce de surfactante, suplementação de oxigênio, assistência ventilatória mecânica, melhor monitoração invasiva e não invasiva, nutrição parenteral total e oxigenação por membrana extracorpórea são exemplos dos avanços da neonatologia nas últimas quatro décadas, mas, infelizmente, pouco mudou na prevenção ou no tratamento da DBP.²

A DBP predispõe ao aumento no tempo de internação hospitalar e aumenta a mortalidade neonatal. Na infância, os lactentes displásicos têm pior desenvolvimento neuropsicomotor, apresentam reinternações prolongadas, além da possibilidade de manter a função pulmonar prejudicada por toda a vida.³ Além disso, a doença representa um grande ônus na estrutura familiar dessas crianças, além do impacto negativo nos recursos em saúde coletiva.

A espera por novas medidas terapêuticas não tem sido promissora, o que nos força a tentar compreender melhor os fatores de risco e as medidas preventivas para a DBP. Uma vez instalada a doença, o tratamento fica praticamente restrito às medidas de suporte, pois as terapias propostas nos últimos anos não alteraram a evolução do quadro patológico. Dentre essas terapias, a administração de corticoide é a mais controversa, entrou em desuso na década de 2000,

quando se acreditava que os riscos do uso de corticoide eram maiores do que seus benefícios. Alguns autores, no entanto, atribuem ao seu desuso o aumento da incidência da DBP. Assim, dada a ausência de novas opções terapêuticas, o corticoide volta a nos incomodar e gera novas reflexões sobre suas aplicações.^{2,4}

Fatores de risco

Diversos fatores de risco estão envolvidos no desenvolvimento da DBP, porém é difícil definir qual deles tem maior importância, visto que interação de diferentes formas durante as várias fases do desenvolvimento dos recém-nascidos prematuros. Além do mais, nem todos os prematuros desenvolverão DBP, uma vez que respostas individuais a agressão pulmonar são moduladas pela genética, epigenética e pela combinação de diferentes fatores de proteção e resiliência à doença.⁴

A DBP basicamente é o produto da resposta inflamatória tecidual pelo seu próprio reparo. Como o pulmão está em constante desenvolvimento não só no feto, mas também no recém-nascido, a compreensão do potencial das lesões que podem ocorrer depende sobremaneira da fase de maturação na qual se instalou a injúria. Desde a fibrose septal alveolar da clássica displasia broncopulmonar, encontrada nos prematuros mais tardios, até a inibição da formação dos alvéolos pulmonares da "nova displasia", encontrada em prematuros menores de 32 semanas, existe um grande espectro da mesma doença.³⁻⁵

O processo do dano pulmonar pode ser iniciado já intraútero e os fatores mais conhecidos são: restrição do crescimento intrauterino, ausência de corticoide antenatal, corioamnionite e doença hipertensiva gestacional.^{3,6,7}

O sexo masculino, a menor idade gestacional ao nascimento, bem como o barotrauma e a excessiva suplementação de oxigênio na sala de parto, são reconhecidamente fatores de risco precoces.^{7,8} A ventilação mecânica, a hiperóxia e a infecção neonatal são fatores desencadeadores de um processo inflamatório e, na presença de um pulmão imaturo, representam os principais pilares da fisiopatogenia da doença. Em um artigo de revisão, Bhandari⁴ menciona que os prematuros com pulmão em fase de desenvolvimento canalicular/sacular são os mais predispostos a desenvolver DBP e que os três fatores supracitados (ventilação mecânica, hiperóxia e sepse) são os que mais contribuem para a fisiopatogenia. O autor ainda sugere que é mais importante evitar a infecção sistêmica neonatal do que a ventilação mecânica, na diminuição da resposta inflamatória pulmonar e, assim, um maior impacto na queda da incidência da DBP.

A genética é um fator de risco cada vez mais estudado e pode interferir das mais variadas formas, interage com as agressões externas e com a fase de maturação pulmonar em que se encontra o prematuro. Suponhamos, por exemplo, que um determinado feto tenha como herança genética um alelo particular do gene da enzima superóxido dismutase (SOD), que promove a suscetibilidade dos bronquíolos terminais aos radicais livres de oxigênio. No entanto, essa suscetibilidade está programada para ocorrer no período de 24 a 28 semanas de gestação. Caso esse feto venha a nascer com 32 semanas de idade gestacional, a sua predisposição a DBP será menor não só pela maior maturidade pulmonar, mas também por uma menor influência do gene SOD, naquele determinado momento do desenvolvimento fetal.⁹ Se, por um lado, a complexidade dessas interações nos afasta do completo entendimento da fisiopatogenia da doença, por outro cria a esperança de novas perspectivas terapêuticas para o futuro, com várias linhas de pesquisa a serem desenvolvidas.

Por ora, restam ainda muitas dúvidas e, apesar do melhor entendimento da fisiopatogenia da DBP, poucas respostas foram dadas acerca da eficácia de novos tratamentos.^{6,10}

A prevenção primária da prematuridade ainda é a melhor forma de se evitar a DBP, mas mesmo com a adequada assistência pré-natal, nem sempre é possível evitar os partos prematuros e a prevenção secundária passa a ser discutida como uma tentativa de evitar ou, pelo menos, minimizar as lesões provocadas pela doença.

Prevenção

O melhor momento para se iniciar a prevenção da DBP é ainda incerto porque desconhecemos quando a doença é desencadeada em cada bebê, pode até ser na fase fetal.⁵ O conhecimento incompleto da fisiopatogenia da doença, associado às interações dos diversos e incontrolláveis fatores de risco, nos impede de individualizar a terapêutica adequada a cada prematuro. No entanto, baseado no que já se conhece da fisiopatogenia da doença, da fisiologia fetal e do impacto da interrupção precoce de uma gestação, algumas medidas vêm sendo estudadas e, por vezes, aplicadas na prática clínica.^{2,6,10}

O uso do corticoide antenatal para a maturação pulmonar diminui a mortalidade neonatal, a síndrome do desconforto

respiratório do recém-nascido (SDR-RN) e a hemorragia perintraventricular. Portanto, é uma recomendação formal para gestantes em trabalho de parto prematuro.¹¹ Mas mesmo em combinação com o surfactante pós-natal, apesar dos benefícios mencionados, os resultados das pesquisas indicam que não houve diminuição a incidência de DBP.^{6,10}

A associação do barotrauma ou volutrauma com a DBP levou à busca de melhores formas de ventilar os prematuros, foi proposta uma ventilação mais suave, com o uso da hipercapnia permissiva e o volume garantido, como modo ventilatório. Apesar da necessidade de mais estudos, uma ventilação mais fisiológica, com volume e baixas frações de oxigênio, sem levar à hipoventilação, deve ser recomendada.⁸

A cafeína usada no tratamento da apnéia da prematuridade também demonstrou diminuir o risco da DBP, embora o mecanismo de ação não seja claro.¹⁰ Körogluet al.¹² avaliaram o efeito da cafeína em ratos prematuros, usaram o lipopolissacáride como pró-inflamatório e observaram que houve uma melhoria na função pulmonar, o que sugere um efeito protetor, via mecanismo anti-inflamatório. Além do mais, o uso da cafeína tem demonstrado aumento na resposta de quimiorreceptores do dióxido de carbono, melhoria do desempenho da musculatura respiratória e aumento da excitabilidade do sistema nervoso central.^{6,10}

A vitamina A executa várias funções celulares, atua como um potente antioxidante. Além da incapacidade de metabolizar e eliminar os radicais livres, os prematuros apresentam deficiência de vitamina A.⁶ Quando a vitamina é suplementada, até a normalização dos níveis séricos, é possível comprovar a diminuição da dependência de oxigênio com 36 semanas de idade corrigida. Porém, em longo prazo, não houve diferença no desfecho final entre os bebês que usaram a vitamina A em elevadas doses e os que não usaram.¹³ Mesmo que encorajador, a suplementação da vitamina A também é dificultada pela limitada disponibilidade da medicação fora dos grandes e alguns centros.

O estresse oxidativo das células injuriadas libera radicais livres. Como os radicais livres estão diretamente envolvidos na progressão da DBP, a suplementação profilática com enzimas antioxidantes pode ser promissora. De todos os tratamentos antirradicais, o uso da superóxido dismutase parece ser o mais eficaz.⁷ Davis¹⁴ estudou o uso intratraqueal da superóxido dismutase e demonstrou a minimização dos efeitos lesivos da ventilação mecânica e do oxigênio, sem associação de efeitos tóxicos. McEvoy et al.³ citam dois outros antioxidantes: os precursores da glutatona e a cimetidina, mas até o momento vêm apresentando estudos com resultados desanimadores.

O óxido nítrico inalado melhora a oxigenação e a ventilação em várias situações, como na síndrome de aspiração meconial, na sepse e na hipertensão pulmonar, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias. De acordo com esses achados, estudos foram feitos e investigaram os potenciais benefícios do óxido nítrico na redução do risco ou da gravidade da DBP. No entanto, as evidências não apoiam o papel do óxido nítrico na prevenção da doença, embora ainda não esteja claro se existe algum subgrupo específico de prematuros que se beneficiaria desse tratamento.⁶

A relação da persistência do canal arterial com a DBP tem sido demonstrada como uma associação com a doença, e não

como um fator causal. Alguns estudos têm demonstrado que o fechamento profilático do canal arterial não previne a DBP, alguns sugerem que o tratamento pode até aumentar o risco para desenvolver a doença. O uso de indometacina, apesar de promover o fechamento do canal arterial, pode aumentar a incidência de DBP quando comparado com o fechamento espontâneo. A intervenção cirúrgica também não se mostrou eficaz na prevenção da DBP e melhores resultados foram obtidos quando não havia qualquer tipo de intervenção, medicamentosa ou cirúrgica.⁸ Porém, esses resultados são controversos e por vezes discordantes. No Brasil, Sadecket al¹⁵ avaliaram 494 prematuros menores do que 10.00 g e do que 33 semanas de idade gestacional e concluíram que tanto o tratamento farmacológico quanto o cirúrgico diminuíram a mortalidade nos prematuros de muito baixo peso. No entanto, foi demonstrada diferença estatística significativa na incidência de DBP, o que beneficiou os grupos de tratamento conservador e farmacológico em relação ao grupo de tratamento cirúrgico e reforçou a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para o entendimento da PCA em prematuros.

A sepse neonatal tem estreita relação com a DBP e é considerada como um fator de risco independente, assim como a ventilação mecânica e a oxigenação. Lahraet al.¹⁶ relataram em uma coorte de 798 prematuros, com idade gestacional abaixo de 30 semanas, um aumento no índice de DBP quando, na presença de corioamnionite, o neonato apresentava sepse neonatal associada. Ao contrário desse resultado, prematuros que evoluíram sem sepse neonatal, mesmo em vigência de corioamnionite, apresentaram menor incidência de DBP. Apesar de o papel direto da infecção no desenvolvimento da DBP não estar completamente elucidado, as evidências sugerem que a inflamação sistêmica, associada às alterações na permeabilidade vascular, é a principal causa da injúria alveolar e da consequente interrupção do processo de alveolarização.^{5,7} Alguns estudos em animais sugerem que prevenir a infecção neonatal, localizada ou sistêmica (sepse) é ainda mais importante para reduzir a resposta inflamatória dos pulmões do que a ventilação mecânica invasiva. Ou seja, especula-se a hipótese de que poderia haver um impacto ainda maior na diminuição dos índices de DBP pelo controle da infecção neonatal, mesmo nos pacientes em ventilação mecânica invasiva.⁴

Embora algumas terapias possam ser sugeridas a partir do conhecimento dos preditores de DBP, isso não foi suficiente para mudar a incidência da doença ao longo dos anos. Diante desse quadro, ainda obscuro, o corticoide volta a ser discutido.

De novo o corticoide

Historicamente, o tratamento da DBP sempre foi a principal indicação do uso do corticoide em neonatologia, muito embora outras indicações, como o choque refratário e as laringites pós-extubação, estejam se tornando frequentes.

Desde que se estabeleceu a inflamação como fator determinante para a DBP, os corticoides, por sua potente ação anti-inflamatória, passaram a ser amplamente estudados como ferramenta terapêutica ou profilática. O uso sistêmico dos corticoides não só diminui a inflamação como também aumenta a produção de surfactante, acelera a

diferenciação celular pulmonar, diminui a permeabilidade vascular e aumenta a reabsorção de líquido pulmonar. Essas ações acabam por aumentar a complacência pulmonar e o volume corrente e melhorar a função ventilatória.^{6,8} Independentemente do mecanismo, os corticoides apresentam resultados positivos no tratamento de prematuros com DBP. O conhecimento desses efeitos acabou por propiciar o seu uso abusivo, principalmente no fim da década de 1990, quando houve uma tendência para seu uso cada vez mais precoce, mesmo naqueles pacientes menos graves.¹⁷

A eficácia pós-natal da dexametasona no tratamento da DBP dependente da ventilação mecânica foi demonstrada pela primeira vez em 1983, por Mammelet al.¹⁸ Com o tempo e devido aos resultados promissores, o uso do corticoide pós-natal em altas doses e por tempo prolongado foi se tornando corriqueiro, sobretudo nos prematuros extremos, chegou a ter indicação do uso formal na profilaxia da DBP. No Canadá, entre janeiro de 1996 e outubro de 1997, 25% dos prematuros de muito baixo peso iniciavam o uso de corticoide sistêmico na primeira semana de vida. Nos Estados Unidos, esse mesmo índice foi de 19% entre 1995 e 1996.¹⁹

Se em curto prazo o uso precoce do corticoide apresentava como benefícios imediatos a diminuição da dependência da ventilação mecânica e do oxigênio, além da incidência da DBP, esperar-se-ia que em longo prazo também ocorreria uma redução nas sequelas neurológicas associadas à DBP. No entanto, após mais de uma década de uso indiscriminado de corticoide sistêmico pós-natal, diferentemente do que se esperava, os ensaios clínicos começaram a demonstrar um aumento significativo na incidência de paralisia cerebral.¹⁸

Cada vez mais foram se estabelecendo os efeitos adversos do tratamento com os corticoides: hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatia hipertrófica, sangramentos digestivos, perfuração gastrointestinal, supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, falha no crescimento ponderoestatural, desaceleração do crescimento do perímetro cefálico, atrasos no neurodesenvolvimento e alterações na estrutura pulmonar.²

Em 2010, Halliday et al. analisaram 28 ensaios clínicos que comparavam o uso precoce do corticoide sistêmico pós-natal em 3.740 participantes. Verificaram que no grupo que usou a dexametasona houve extubação mais precoce, diminuição da mortalidade e redução da incidência de doença pulmonar, tanto quando avaliados com 28 dias de vida quanto com 36 semanas de IGc. Não houve diferença entre os grupos de tratamento e controle quanto à infecção neonatal, hemorragia perintraventricular grave, leucomalácia perintraventricular, enterocolite necrosante e hemorragia pulmonar. Mas houve um aumento proibitivo, no grupo de tratamento, dos casos de paralisia cerebral (RR 1,45, 95% IC 1,06-1,98).²⁰ Contudo, cabe a ressalva de que esses efeitos adversos relatados são baseados em estudos com dexametasona em altas doses, administrada logo nos primeiros dias de vida e mantida por períodos prolongados.

A partir de 2002, o uso dos corticoides foi formalmente desencorajado pela Academia Americana de Pediatria e pela Sociedade Canadense de Pediatria (Committee on Fetus and Newborn, 2002), muito embora alguns autores tenham ponderado que uma avaliação parcimoniosa dos dados disponíveis devesse ter sido feita antes da contra-indicação formal da droga.²¹ Mas o que ocorreu foi justamente o contrário e

houve uma interrupção súbita de todos os estudos relacionados ao uso de corticoide pós-natal. O fato é que naquele momento não foi feita distinção entre os tratamentos com o corticoide de uso precoce e indiscriminado e os de uso tardio e com indicações mais específicas.¹⁷

Em 2003, Halliday et al. passaram a estudar o uso do corticoide conforme o momento de início da terapia e classificaram o tratamento em três diferentes subgrupos: precoce, para o uso nas primeiras 96 horas de vida; moderadamente precoce, para o uso entre sete e 14 dias de vida e; tardio, para o uso acima de duas semanas de vida.^{22,23} Os autores confirmaram que a administração precoce do corticoide, apesar da melhoria imediata da ventilação do paciente, deveria ser proscrita por conta da sua relação com o elevado risco de paralisia cerebral.

A administração moderadamente precoce foi avaliada em sete ensaios clínicos randomizados, com uma amostra de 669 pacientes. Foi observado melhor desmame ventilatório e queda na incidência da DBP, de forma semelhante à encontrada na administração precoce do corticoide. Também relataram que os efeitos adversos, tais como hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia, hemorragia gastrointestinal, cardiomiopatia hipertrófica, infecção neonatal e, principalmente, alterações no neurodesenvolvimento não foram observados.²²

A metanálise do uso da dexametasona depois da terceira semana de vida reuniu nove ensaios clínicos randomizados, resultou em 562 pacientes estudados. No grupo que usou corticoide houve menor falha de extubação e menor incidência de DBP. Os eventos adversos observados em curto prazo foram: aumento na pressão arterial sistêmica, glicosúria e discreto aumento na severidade da retinopatia da prematuridade, mas sem aumento dos casos de cegueira. Não houve diferença entre os grupos com relação a infecção, enterocolite e sangramento gastrointestinal. No grupo que usou o corticoide, não se observou atraso do neurodesenvolvimento, embora haja limitações na metodologia aplicada na avaliação em longo prazo dessas crianças em alguns desses ensaios clínicos.²³

Embora nenhum dos estudos com o uso de dexametasona após sete dias de vida tenha demonstrado maior risco de paralisia cerebral, os autores recomendam cautela na indicação do corticoide, reservá-lo para aqueles casos com maior dificuldade no desmame ventilatório, escalonar até menores doses e menor tempo de uso possível.^{20,22,23}

O problema de se criar uma recomendação para a prática clínica baseada nas interpretações desses ensaios clínicos randomizados é que pode ocorrer a sobreposição de dois fatores de confusão. O primeiro fator é que os efeitos dos corticoides, tanto os benéficos quanto os adversos, assim como com qualquer outra droga, são sensíveis à dosagem e duração do tratamento. O segundo fator está relacionado com a prematuridade, uma vez que o feto ou o recém-nascido estão em diferentes fases de desenvolvimento, o que provavelmente implica diferentes suscetibilidades aos efeitos dos corticoides. Por exemplo, dado o conhecimento de que os bebês prematuros são mais instáveis nos primeiros dias de vida e de que os eventos graves, como a hemorragia perintraventricular, são mais propícios de ocorrer na primeira semana de vida, é possível que os efeitos adversos dos corticosteroides possam ser exacerbados pela idade pós-natal em que se encontra bebê. Esses dois fatores

também podem ser potencializados por outros fatores de risco para DBP. Diante desse cenário, a volta dos corticoides, em desuso, abre novas discussões.¹⁷

Assim como o uso indiscriminado do corticoide, na década de 1990, que aumentou os casos de paralisia cerebral, o desuso súbito, na década de 2000, refletiu no aumento dos casos de DBP, sobretudo nos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso.¹⁹

Tanto a prematuridade e a DBP quanto o corticoide estão associados a um pior desenvolvimento neurológico, é provável que o resultado negativo do uso do corticoide precoce para prevenir a DBP varie de acordo com a incidência da doença no grupo controle.^{24,25} Ou seja, o impacto negativo do uso precoce do corticoide é inversamente proporcional à incidência da DBP. Um grupo que apresente baixa incidência de DBP teria, como resultado do uso precoce do corticoide, mais danos do que benefícios. Por outro lado, se a incidência da DBP for elevada na população avaliada, haverá maior incidência de sobreviventes sem comprometimento neurológico. Mediante essa hipótese, em 2006, Doyle et al.²⁵ reavaliaram o efeito do uso precoce do corticoide em recém-nascidos prematuros, tomaram por base 20 ensaios clínicos randomizados. Os autores avaliaram ainda os efeitos do corticoide em longo prazo (pelo menos até 12 meses de idade cronológica) em 14 dos 20 ensaios clínicos selecionados. Por meio de análise feita por metarregressão, os autores relacionaram os resultados dos ensaios clínicos com alguns dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da DBP e encontraram uma explicação opcional para os efeitos adversos do tratamento precoce do corticoide em prematuros. A explicação é que o corticoide não apresenta apenas efeitos danosos diretos, mas também, ao melhorar de imediato a função pulmonar, indiretamente melhora o desenvolvimento cerebral. Portanto, cabe a futuros estudos encontrar a linha demarcatória abaixo da qual os riscos do tratamento com corticoide sobreporiam os riscos da doença.¹⁷ Em 2014, os autores ampliaram a metanálise com seis novos ensaios clínicos mais atuais e sugeriram o uso de preditores de risco para guiar a decisão do uso do corticoide no tratamento da DBP em prematuros dependentes da ventilação mecânica.²⁵

No seguimento do prematuro, vários fatores desencadeadores da resposta inflamatória sistêmica podem interagir e um ou mais desses fatores podem até potencializar as injúrias. A sepse neonatal associada à corioamnionite acontece simultaneamente ao uso precoce do corticoide e ambos interagem com a displasia broncopulmonar, o que dificulta o reconhecimento da contribuição de cada um dos fatores no desenvolvimento da paralisia cerebral. Hentges et al.²⁶ avaliaram 94 prematuros de muito baixo peso com sepse neonatal e conseguiram relacionar a infecção a um maior tempo de suporte ventilatório, maior tempo de internação, maior incidência de displasia broncopulmonar e crises convulsivas.

Outra consideração a ser feita é que a maioria dos estudos iniciais foi feita com pacientes que usaram dexametasona em altas doses, com início precoce e duração prolongada. Alguns desses pacientes iniciaram o corticoide antes mesmo de 72 horas de vida, mais como prevenção do que tratamento da DBP, e continuaram seu uso por até 42 dias de vida.¹⁷

A titulação da dose ideal para o uso do corticoide também é uma discussão ainda sem respostas. Os primeiros ensaios clínicos usaram uma dose padrão de 0,5 mg/kg de dexametasona, que era reduzida lentamente ao longo de várias semanas. Os ensaios clínicos mais recentes usaram doses iniciais menores de 0,2, 0,15 ou 0,1 mg/kg, em doses decrescentes ao longo de sete a 10 dias. O tratamento poderia ser abortado caso não houvesse resposta terapêutica.¹⁶

Nos últimos anos, vem se questionando o papel de outros corticoides, além da dexametasona, na profilaxia ou na terapêutica da DBP. Pelo fato de a hidrocortisona ser um hormônio natural, postulou-se a sua maior segurança em relação à dexametasona. Watterberget al.²⁷ avaliaram o uso da hidrocortisona para a profilaxia da insuficiência adrenal precoce, com o objetivo de prevenir a DBP. O estudo foi conduzido em prematuros com peso menor do que 1.000 g e em ventilação mecânica, randomizados em dois grupos, com e sem hidrocortisona. O estudo precisou ser interrompido em decorrência do aumento de perfurações intestinais. Mas nos casos já concluídos, não houve diferenças significativas para a mortalidade e DBP, exceto naqueles expostos à corioamnionite, que apresentaram menor mortalidade e menor incidência de DBP quando tratados com a hidrocortisona.

Por fim, a busca por um corticoide com o mesmo efeito terapêutico e com menos efeitos adversos do que os da dexametasona continua. A via inalatória, por exemplo, parecia ser promissora por duas vantagens: ação da droga diretamente no local inflamado e rápido início de ação, com baixas doses e menor absorção sistêmica. Entretanto, há poucas evidências da eficácia dos corticoides inalatórios que justifiquem o seu uso rotineiro.²⁸ Um ensaio clínico iniciado em 2009, e ainda em andamento, propõe o estudo de 850 bebês entre 23 a 27 semanas de IG, randomizados nas primeiras 12 horas de vida em dois grupos: budesonida inalatória *versus* placebo. Esse estudo, denominado Neurosis (Neonatal European Study of Inhaled Steroids), avaliará como desfecho primário os sobreviventes sem DBP quando atingirem 36 semanas de idade corrigida. Em sequência, os pacientes estudados serão seguidos para o desfecho neurológico até 18-22 semanas de idade corrigida. Estudos complementares de farmacodinâmica e um recorte do estudo para avaliar a suscetibilidade genética também serão conduzidos posteriormente.²⁹

Em 2008, Yehet al.³⁰ publicaram um estudo piloto com o uso da budesonida instilada diretamente na traqueia e distribuída até a periferia pulmonar pelo surfactante. Os resultados preliminares não mostraram diferença significativa na incidência da DBP ou da mortalidade quando avaliadas isoladamente. Porém, na combinação dos dois desfechos, morte e DBP, foram observados melhores resultados no grupo de tratamento. Atualmente, Yehet al. estão reproduzindo o mesmo estudo em nível multicêntrico.

Conclusão

Diante do exposto, é chegado o momento de discutirmos subpopulações de prematuros, com indicações bem definidas, para o uso do corticoide no tratamento da DBP. Provavelmente, o grupo de prematuros em ventilação mecânica e com dificuldade para o desmame será o ponto de partida para novas pesquisas.

Na unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, usamos o corticoide sistêmico em casos selecionados. Os critérios adotados são: recém-nascido prematuro em ventilação mecânica por mais de duas semanas, com dificuldade no desmame ventilatório, com exclusão de outras causas, como sepse, choque, malformações congênitas e depressão do sistema nervoso central. O corticoide de escolha é a dexametasona e iniciamos com a dose de 0,20 mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias, e vamos reduzindo a cada três dias para 0,15 mg/kg/dia e por fim 0,10 mg/kg/dia. O tratamento é interrompido, caso o paciente não tenha apresentado melhora clínica até o terceiro dia de vida.

O fato é que na ausência de opções, de uma forma ou outra, os corticoides continuarão a ser usados no período perinatal. O que precisamos é entender que diante do uso do corticoide para o tratamento da DBP não devemos nos iludir apenas com os benefícios imediatos. E uma vez selecionado o grupo que se encaixa no tratamento, não nos esqueçamos dos riscos dos efeitos adversos do corticoide em longo prazo, sobretudo os relacionados ao neurodesenvolvimento. Enquanto aguardamos os resultados das pesquisas e novas propostas de tratamento, a prevenção da prematuridade, o reconhecimento dos fatores de risco e o uso criterioso do corticoide em populações específicas são as únicas ferramentas que nos restam.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais; 2015. Available from: <http://www.redeneonatal.fiocruz.br/> [acessado 04.07.15].
2. Tropea K, Christou H. Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr.* 2012;2012:598606.
3. McEvoy CT, Jain L, Schimidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:s146-53.
4. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;100:189-200.
5. Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26:306-14.
6. Laughon MM, Smith PB, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:374-82.
7. Gien J, Kinsella JP. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23:305-13.
8. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100:145-57.
9. Bhandari V, Gruen GR. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:185-91.
10. Trembath A, Laughon M. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 2012;39:585-601.
11. National Institute of Health. Antenatal corticosteroids revisited; repeat courses. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol.* 2001;98:144-50.
12. Köroğlu OA, MacFarlane PM, Balan KV, Zenebe WJ, Jafri A, Martin RJ, et al. Anti-inflammatory effect of caffeine is associated

- with improved lung function after lipopolysaccharide-induced amnionitis. *Neonatology*. 2014;106:235–40.
13. Darlow BA, Vitamin Graham PJ. A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000501.
 14. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W, North American Recombinant Human CuZnSOD Study Group. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics*. 2003;111:469–76.
 15. Sadeck LS, Leone CR, Procianoy RS, Guinsburg R, Marba ST, Martinez FE, et al. Effects of therapeutic approach on the neonatal evolution of very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:616–23.
 16. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123:1314–9.
 17. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115:655–61.
 18. Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 1983;1:1356–8.
 19. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001;107:E1.
 20. Halliday HL, Enrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD001146.
 21. Committee on fetus and newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. 2002;109:330–8.
 22. Halliday HL, Enrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7–14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD001144.
 23. Halliday HL, Enrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD001145.
 24. Maggi EF, Magalhães LC, Campos AF, Bouzada MC. Preterm children have unfavorable motor, cognitive, and functional performance when compared to term children of preschool age. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:377–83.
 25. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014;165:1258–60.
 26. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS, Carvalho CG, Filipouskia GR, Fuentefria RN, et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:50–7.
 27. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 2004;114:1649–57.
 28. Bassler D, Halliday HL, Plavka R, Hallman M, Shinwell ES, Jarreau PH, et al. The Neonatal European Study of Inhaled Steroids (NEUROSIS): an EU-Funded international randomised controlled trial in preterm infants. *Neonatology*. 2009;97:52–5.
 29. Neonatal European Study of Inhaled Steroids; 2015. Disponível em: <http://www.neurosis-study.eu/index.html> [acessado 30.04.15].
 30. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008;121:e1310–8.