

## **NOVAS PARÂMETROS PARA AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA BRONCODISPLASIA PULMONAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Resumo expandido - Pneumologia

*Ana Luísa Hümmelgen<sup>1</sup>, Giovanna Giacomini<sup>1</sup>, Juliana Hümmelgen<sup>2</sup>,*

*Fillipe Wolff Salmória<sup>2</sup>, Carolina dos Anjos Bastos<sup>1</sup>*

*1 Faculdades Pequeno Príncipe*

*2 Pontifícia Universidade Católica do Paraná*

*anahummelgen@hotmail.com*

### **RESUMO**

**Introdução:** A displasia broncopulmonar (DBP) é uma doença pulmonar neonatal crônica considerada uma das mais graves doenças causadoras de sequelas no parto prematuro. A doença predispõe o atraso no neurodesenvolvimento, além de problemas cardiovasculares. Ademais, a determinação de fatores de risco da doença auxilia na realização de estratégias para prevenção e na elaboração de protocolos para o tratamento clínico. **Metodologia:** revisão de literatura após busca sistemática na base de dados pubmed utilizando-se os descritores "(bronchopulmonary dysplasia) AND (Child) AND (early diagnosis) NOT (case report) NOT (review)", totalizando 122 artigos. Foram incluídos os artigos originais e completos dos últimos 5 anos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram excluídos os artigos de revisão ou que não continham informações relacionando o diagnóstico a broncodisplasia, resultando em 15 artigos. **Objetivo:** demonstrar novos parâmetros que auxiliem no diagnóstico precoce da displasia pulmonar. **Resultados:** A classificação de gravidade mais utilizada para a DBP não leva em consideração as novas formas de ventilação. Desta forma, Jensen et al. propôs que a gravidade da doença fosse classificada em três graus. Em relação ao uso de VM, foi observada que a necessidade após 7 dias de vida foi maior em pacientes com DBP moderados ou grave. Outro dado analisado foi que estar em VM no sétimo dia de

vida esteve diretamente relacionado a necessidade do uso de VM por um período prolongado ( $p < 0,001$ ). Os biomarcadores também vêm sendo estudados afim de auxiliar no diagnóstico precoce da doença. Estudos encontraram níveis de GRP e VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), respectivamente, aumentados durante a primeira semana de vida nos pacientes da amostra, relacionando-os diretamente ao diagnóstico de DBP ( $p = 0,005$ ). Estes estiveram presentes na DBP de pacientes graves aos 14 e 21 dias de vida, demonstrando que este marcador pode auxiliar na discriminação da doença. Conclusão: A gravidade da displasia broncopulmonar está diretamente relacionada ao uso prolongado da ventilação mecânica. Alterações de função pulmonar e anatômicas cardíacas ao nascimento estão diretamente relacionadas a possibilidade do desenvolvimento da DBP. Além disso, diversos biomarcadores como GRP, VEGF, NT pro BNP, interleucinas e outras proteínas inflamatórias despontam como novas possibilidades de auxílio no diagnóstico precoce que irão auxiliar na instituição de medidas preventivas e de um tratamento precoce.

**Palavras-chave:** Broncodisplasia pulmonar; Diagnóstico; Biomarcadores; Criança

## INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma doença pulmonar neonatal crônica, sendo considerada uma das piores e mais graves doenças causadoras de graves sequelas no parto prematuro, apresentando uma alta morbidade e mortalidade (1-6). Afeta aproximadamente metade dos prematuros extremos, sendo que sua incidência de DBP não apresentou decréscimo nas últimas duas décadas (1-4, 7, 8 -10). A doença predispõe a atraso no neurodesenvolvimento, além de problemas cardiovasculares e pulmonares a longo prazo (1-4, 6, 10).

A DBP é definida como o uso contínuo de oxigênio por pelo menos 28-30 dias de vida, apresentando-se clinicamente por uma doença respiratória persistente com necessidade de oxigenação, além de exacerbação respiratória recorrente e intolerância a exercícios (11-14). Sua classificação mais antiga é realizada em leve, moderada e severa de acordo com a quantidade suplementar de oxigênio utilizada, além do padrão de

suporte ventilatório às 36 semanas pós-menstruação após uso de oxigênio suplementar (13). Devido a idade avançada ao diagnóstico, torna-se mais difícil a implementação de estratégias de prevenção (13).

A fisiopatologia da doença é multifatorial, no entanto, a inflamação apresenta papel importante em sua patogênese (15,16). Além disso, nascidos com extremo baixo peso (<1500g), passam por um atraso no desenvolvimento com diminuição da alveolarização e crescimento vascular (17). Devido a sua patologia, os corticoides tem sido utilizados como uma das formas terapêuticas da doença devido ao seu fator anti-inflamatório (9, 15). A dexametasona apresenta possíveis efeitos adversos relacionados ao neurodesenvolvimento (22, 23). Desta forma, é apenas recomendada para pacientes que não conseguem sair da ventilação mecânica (VM) após de 7 dias de vida. (22, 24)

Em decorrência da elevada gravidade da doença, bem como de sua mortalidade e possíveis sequelas, este estudo tem como objetivo demonstrar novos parâmetros que auxiliem no diagnóstico precoce da displasia pulmonar, visando a oferta de um melhor tratamento a estes pacientes.

## **MÉTODOLOGIA**

Realizou-se uma revisão de literatura após busca sistemática na base de dados pubmed utilizando-se os descritores "(bronchopulmonary dysplasia) AND (Child) AND (early diagnosis) NOT (case report) NOT (review)", totalizando 122 artigos. Foram incluídos os artigos originais e completos dos últimos 5 anos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram excluídos os artigos de revisão ou que não continham informações relacionando o diagnóstico a broncodisplasia, resultando em 15 artigos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A classificação de gravidade mais utilizada para a DBP não leva em consideração as novas formas de ventilação (13). Desta forma, Jensen et al. propôs que a gravidade da doença fosse classificada em três graus, sendo: grau I - uso de cânula

nasal com taxas de fluxo de O<sub>2</sub> < 2L/min; grau II - uso de cânula nasal em taxas de fluxo iguais ou > 2L/min ou via aérea de pressão positiva não invasiva; grau III - uso de ventilação mecânica (25). Em relação ao uso de VM, foi observada que a necessidade após 7 dias de vida foi maior em pacientes com DBP moderados ou grave (8). Outro dado analisado foi que estar em VM no sétimo dia de vida esteve diretamente relacionado a necessidade do uso de VM por um período prolongado ( $p < 0,001$ ) (8). Além de que 81,8% dos pacientes com DBP severa ou grave foi intubado até o sétimo dia de vida, sendo significativo em relação aos 36% dos pacientes sem DBP (8). A VM esteve diretamente relacionada ao desfecho desfavorável, com complicações da DBP ou óbito (26). Outros fatores de risco ao desenvolvimento da DBP foram o tabagismo e a hipertensão materna, sendo que menor idade gestacional e menor peso ao nascimento tiveram apresentaram maior risco para o desenvolvimento da forma grave da doença ( $p < 0,01$ ) (27, 28)

Outro parâmetro que pode ser analisado é a função pulmonar. Pacientes com broncodisplasia pulmonar apresentaram menores valores: fração de volume corrente exalado em relação ao pico de fluxo expiratório corrente para volume, volume tidal por minuto e pico de fluxo tidal expiratório pelo tempo de expiração total (29). Tais valores podem ocorrer devido a estrutura alveolar simplificada apresentada por estas crianças, além de aumento da resistência vascular pulmonar e remodelamento vascular pulmonar (29). Alguns achados ecocardiográficos como a presença do ducto arterioso patente ou com hipertensão pulmonar até o sétimo dia de vida apresentaram risco moderado ou grave ao desenvolvimento da displasia broncopulmonar (8, 9, 28). Além disso, nesse mesmo período, a associação do uso de VM com sinais ecocardiográficos de hipertensão pulmonar e achatamento do septo interventricular apresentou sensibilidade

de 61,5% e especificidade de 85% para o desenvolvimento de DBP moderada ou severa (8).

Outros dados que vêm sendo estudados para auxiliar no diagnóstico precoce da doença são os biomarcadores. Voynow et al. e Hendricks et al. perceberam que níveis de GRP e VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), respectivamente, estiveram aumentados durante a primeira semana de vida e relacionavam-se diretamente ao diagnóstico de DBP ( $p=0,005$ ) (16, 30). Outro biomarcador é o NT pro BNP que estava elevado aos 14 dias de vida em pacientes com BDP, apresentando sensibilidade de 87-100% e especificidade de 86-95% (5, 9, 18). Proteínas inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa e interferon  $\gamma$  quando aumentadas também foram associadas ao maior risco de DBP (14). Além disso, níveis plasmáticos iniciais de SIGLEC-14, BCAM e ANGPTL3 - importantes proteínas envolvidas na fisiopatologia da doença - mostraram alta sensibilidade e especificidade para o desenvolvimento de displasia broncopulmonar, excedendo o valor prognóstico das variáveis clínicas atualmente utilizadas para a estratificação de risco da doença (10).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A gravidade da displasia broncopulmonar está diretamente relacionada ao uso prolongado da ventilação mecânica. Alterações de função pulmonar e anatômicas cardíacas ao nascimento estão diretamente relacionadas a possibilidade do desenvolvimento da DBP. Além disso, diversos biomarcadores como GRP, VEGF, NT pro BNP, interleucinas e outras proteínas inflamatórias despontam como novas possibilidades de auxílio no diagnóstico precoce que irão auxiliar na instituição de medidas preventivas e de um tratamento precoce.

### **REFERÊNCIAS**

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314:1039–1051.
2. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116:1353–1360.
3. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Investigators; Caffeine for Apnea of Prematurity CAP Trial Investigators. Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2015;167:982–986.e2.
4. Álvarez-Fuente M, Arruza L, Muro M, Zozaya C, Avila A, López-Ortego P, et al. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Eur Journal of Pediatrics*. 2017;176:1587–1593.
5. Méndez-Abad, P., Zafra-Rodríguez, P., Lubián-López, S., & Benavente-Fernández, I. (2019). NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *European journal of pediatrics*, 178(5), 755-761.
6. Berkhout, D. J., Niemarkt, H. J., Benninga, M. A., Budding, A. E., van Kaam, A. H., Kramer, B. W., ... & de Meij, T. G. (2018). Development of severe bronchopulmonary dysplasia is associated with alterations in fecal volatile organic compounds. *Pediatric research*, 83(2), 412-419.
7. Latini G, De Felice C, Giannuzzi R, Del Vecchio A. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2013;89:S69–73. 10.1016/S0378-3782(13)70020-3

8. Alvarez-Fuente, M., Moreno, L., Lopez-Ortego, P., Arruza, L., Avila-Alvarez, A., Muro, M., ... & Del Cerro, M. J. (2019). Exploring clinical, echocardiographic and molecular biomarkers to predict bronchopulmonary dysplasia. *Plos one*, *14*(3), e0213210.
9. Behere, S., Alapati, D., & McCulloch, M. A. (2019). Screening echocardiography and brain natriuretic peptide levels predict late pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric cardiology*, *40*(5), 973-979.
10. Förster, K., Sass, S., Ehrhardt, H., Mous, D. S., Rottier, R. J., Oak, P., ... & Hilgendorff, A. (2018). Early identification of bronchopulmonary dysplasia using novel biomarkers by proteomic screening. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *197*(8), 1076-1080.
11. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979;95:819–823.
12. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1979;95:851–858
13. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723–1729.
14. Arjaans, S., Wagner, B. D., Mourani, P. M., Mandell, E. W., Poindexter, B. B., Berger, R. M., & Abman, S. H. (2020). Early angiogenic proteins associated with high risk for bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in preterm infants. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, *318*(4), L644-L654.
15. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300–308. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043

16. Hendricks–Muñoz, K. D., Xu, J., & Voynow, J. A. (2018). Tracheal aspirate VEGF and sphingolipid metabolites in the preterm infant with later development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology*, 53(8), 1046-1052.
17. Thébaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:978–85. 10.1164/rccm.200611-1660PP
18. Dasgupta, S., Aly, A. M., Malloy, M. H., Okorodudu, A. O., & Jain, S. K. (2018). NTproBNP as a surrogate biomarker for early screening of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*, 38(9), 1252-1257.
19. Johnson DE, Lock JE, Elde RP, Thompson TR. Pulmonary neuroendocrine cells in hyaline membrane disease and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric research* 1982; 16: 446–454.
20. Joad JP, Ji C, Kott KS, Bric JM, Pinkerton KE. In utero and postnatal effects of sidestream cigarette smoke exposure on lung function, hyperresponsiveness, and neuroendocrine cells in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 132: 63–71.
21. Johnson DE, Wobken JD, Landrum BG. Changes in bombesin, calcitonin, and serotonin immunoreactive pulmonary neuroendocrine cells in cystic fibrosis and after prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 123–131.
22. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (<8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD001146.
23. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD001145.

24. Halliday Henry L. Update on postnatal steroids. *Neonatology*. 2017;111:415–422. doi: 10.1159/000458460.
25. Jensen, E. A., Dysart, K., Gantz, M. G., McDonald, S., Bamat, N. A., Keszler, M., ... & DeMauro, S. B. (2019). The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(6), 751-759.
26. Wai, K. C., Kohn, M. A., Ballard, R. A., Truog, W. E., Black, D. M., Asselin, J. M., ... & Keller, R. L. (2016). Early cumulative supplemental oxygen predicts bronchopulmonary dysplasia in high risk extremely low gestational age newborns. *The Journal of pediatrics*, 177, 97-102.
27. Morrow, L. A., Wagner, B. D., Ingram, D. A., Poindexter, B. B., Schibler, K., Cotten, C. M., ... & Abman, S. H. (2017). Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 196(3), 364-374.
28. El Faleh, I., Faouzi, M., Adams, M., Gerull, R., Chnayna, J., Giannoni, E., & Roth-Kleiner, M. (2021). Bronchopulmonary dysplasia: a predictive scoring system for very low birth weight infants. A diagnostic accuracy study with prospective data collection. *European Journal of Pediatrics*, 1-9.
29. Chen, D., Chen, J., Cui, N., Cui, M., Chen, X., Zhu, X., & Zhu, X. (2020). Respiratory morbidity and lung function analysis during the first 36 months of life in infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Frontiers in pediatrics*, 7, 540.
30. Voynow, J. A., Fisher, K., Sunday, M. E., Cotten, C. M., Hamvas, A., Hendricks-Muñoz, K. D., ... & Davis, S. D. (2020). Urine gastrin-releasing peptide in the first week correlates with bronchopulmonary dysplasia and post-prematurity respiratory disease. *Pediatric pulmonology*, 55(4), 899-908.

31. Berkhout, D. J., Niemarkt, H. J., Benninga, M. A., Budding, A. E., van Kaam, A. H., Kramer, B. W., ... & de Meij, T. G. (2018). Development of severe bronchopulmonary dysplasia is associated with alterations in fecal volatile organic compounds. *Pediatric research*, 83(2), 412-419.
32. Aly, H., Mansi, Y., El Din, Z. E., Metwally, H. G., & Sabry, A. (2019). Mesenchymal stromal cells and TGF- $\beta$ 1 in tracheal aspirate of premature infants: early predictors for bronchopulmonary dysplasia?. *Journal of perinatal medicine*, 47(4), 470-477.