

I CONGRESSO INTERNACIONAL DE
NEONATOLOGIA DO BRASIL

30/11 a 02/12/2022



Displasia Broncopulmonar: o que há de novo?

Guilherme Sant'Anna, MD, PhD, FRCPC
Professor Titular de Pediatria
McGill University Health Center



Declaração

**Nenhuma relação
financeira a declarar e
nenhum conflito de
interesse a resolver**



The New England Journal of Medicine

Copyright, 1967, by the Massachusetts Medical Society

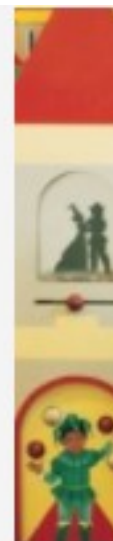
Volume 276

FEBRUARY 16, 1967

Number 7

PULMONARY DISEASE FOLLOWING RESPIRATOR THERAPY OF HYALINE-MEMBRANE DISEASE*

Bronchopulmonary Dysplasia



Bronchopulmonary Dysplasia: Then and Next

A Symposium to Celebrate the 50th Anniversary of the Original Description of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)



	Survivors (n=13)	Death (n=19)
Weight	2234g	1660g
Survival	34 sem	31 sem

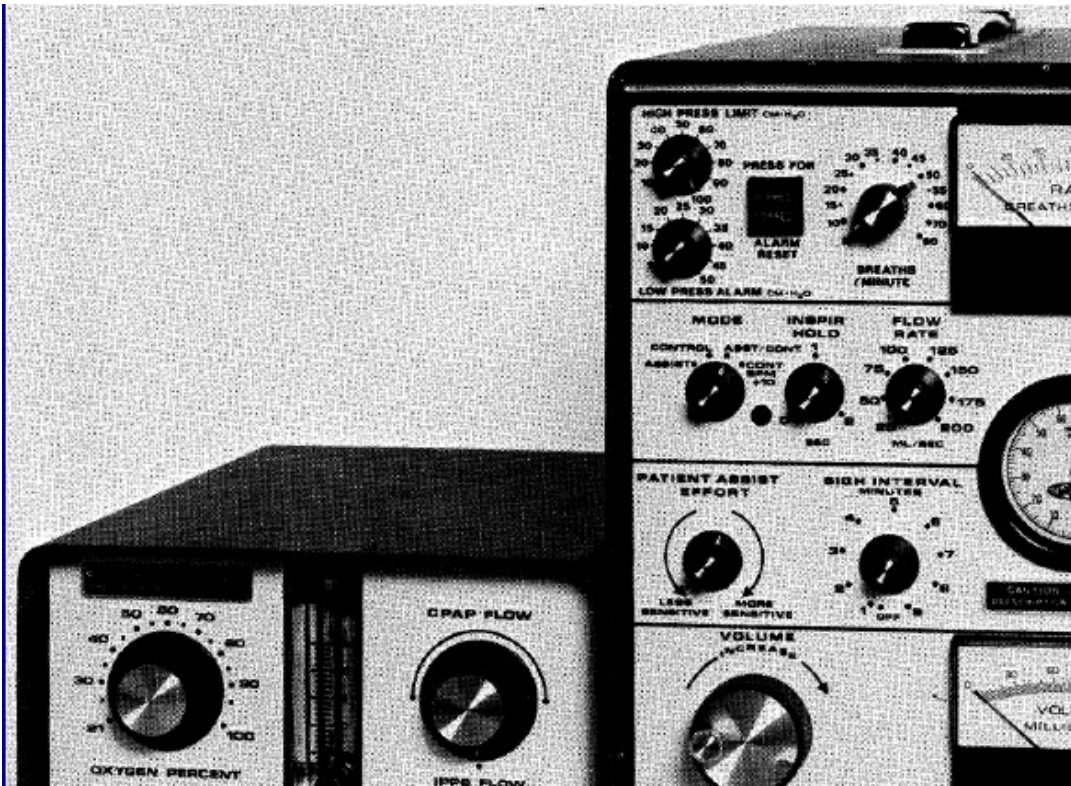
Sobrevivida = 41%

Ventiladas entre Set 1962 e Nov 1965



Bennet PR2, Bird Mark 8

Ventiladores Usados



Respiradores e modos disponíveis

IM

SIMV

SIMV+PS

SIMV+VG

AC

AC/VG

PSV

APRV

HFOV

HFOV/VG

HFJV

NAVA



TRANSITION/ADAPTATION IN THE DELIVERY ROOM AND LESS RDS:
“DON’T JUST DO SOMETHING, STAND THERE!”

‘Talvez, não exista nada mais perigoso para um RN pretermo que um neonatologista ansioso com um tubo endotraqueal e um laringoscópio nas mãos’.

Dr. Alan H. Jobe, *editor* of
“The Journal of Pediatrics”

A 'nova era' suporte respiratório não invasivo (2000-2010)

ECR

- COIN trial (NEJM, 2008)
- VON (Pediatr, 2011)
- Support (NEJM, 2010)
- Neocosur Network (J. Ped, 2012)



↓ 5% taxas de óbito/DBP com CPAP

↓ duração da VM

Prematuros entre 24-25 sem → ↓ mortalidade



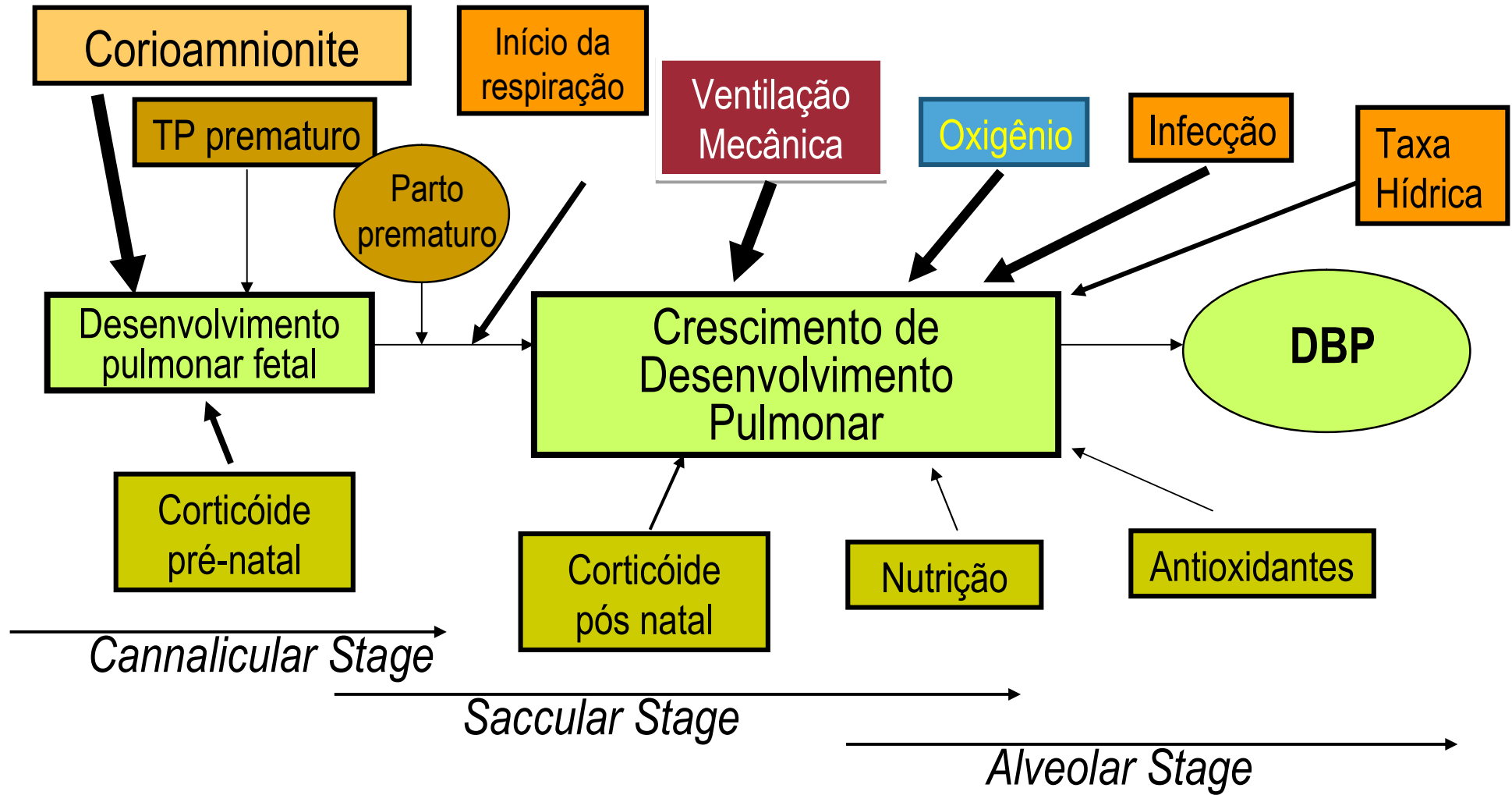

**Morgan Stanley
Children's Hospital
of New York-Presbyterian**
Columbia University Medical Center



Distribution of infants into respiratory care groups by weeks of postmenstrual age

Intervention	Respiratory care group/PMA (week) [no. of infants]						
	23 [13]	24 [35]	25 [39]	26 [39]	27 [26]		
Ventilator started (% of total)	7 (54)	10 (29)	10 (26)	2 (5)	2 (8)		
CPAP started (% of total)	6 (46)	25 (71)	29 (74)	37 (95)	24 (92)		
CPAP Failure (% of CPAP started)	2 (50)	12 (48)	18 (62)	12 (32)	2 (12)		
Ventilação Mecânica	77%	63%	72%	20%	18%	19%	13%

Displasia Broncopulmonar



Definições
 diferentes de
 displasia
 broncopulmonar = 8
 artigos publicadas
 entre 2017 e 2019

Study	Year	Comment
Northway et al.	1967	Initial report of chronic pulmonary disease in survivors of describe progressive emphysema and fibrosis attributed to high ventilator pressures
Shennan et al.	1988	Defined BPD as requirement for supplemental oxygen at positive predictive value of 63% for abnormal pulmonary
NHLBI workshop	2001	Developed a more comprehensive definition for BPD, many days of supplemental oxygen; severity classified based on PMA, with a scale of mild (room air), moderate (<30% supplemental oxygen), severe (>30% supplemental oxygen or positive pressure)
Walsh et al.	2004	Adds a 'physiological' test to the NHLBI workshop definition: supplemental oxygen at 36 weeks PMA; infants classified as BPD if oxygen saturation falls to <90% within 60 min of a room air challenge
NICHD workshop	2018	Revision of BPD definition that removed the requirement for oxygen therapy prior to 36 weeks PMA, added a requirement for evidence of parenchymal lung disease and used a severity grading scheme for newer modes of non-invasive ventilation
Isayama et al.	2017	Proposed the use of oxygen and/or respiratory support as a marker of chronic respiratory insufficiency than oxygen alone, and that a non-invasive ventilation equivalent (40 weeks PMA) increases the predictive value
Svedenkrans et al.	2019	Proposed modification of the 'physiological test' that uses measurement of FiO ₂ and peripheral saturation to calculate

Estratégias de Prevenção da Lesão Pulmonar

Estabilização ótima na sala de parto

Evitar ventilação mecânica

Terapia de reposição com surfactante

Evitar VC excessivo

Ventilação com VC-Alvo

Otimizar volume pulmonar / evitar atelectasia

Hipercapnia permissiva / SpO₂ alvo

Ventilação de alta frequência

Porquê ventilação com VG?

Problema é Volutrauma e não Barotrauma

Hiperventilação iatrogênica é comum

Hipocapnia é ruim para cérebro e pulmões

Benefícios do VG

Manutenção de volumes correntes relativamente constantes

Prevenção da hipocapnia, overdistorção e volutrauma após administração de surfactante

Recrutamento do volume pulmonar

Diminuição automática do nível de suporte de pressão durante o desmanobra

Mecanismo de compensação com estabilização do volume corrente e ventilação minuto



Meta-análise do Cochrane

Klingenberg, et al 2017

	Risco relativo ou diferença da média	95% CI	NNT (95% CI)
Óbito ou DBP - 36 sem	0.75	0.53 - 1.07	NA
DBP @ 36 sem	0.73	0.59 - 0.89	8 (5-20)
HIV 3-4	0.53	0.37 - 0.77	11 (7-25)
LPV +/- HIV grave	0.47	0.27 - 0.80	11 (7-33)
Pneumotórax	0.52	0.31 - 0.87	20 (11-100)
Hipocapnia	0.49	0.33 - 0.72	3 (2-5)
Dias em VM	-1.35	-1.83 to -0.86	

16 estudos = 977 infants + 4 estudos de crossover

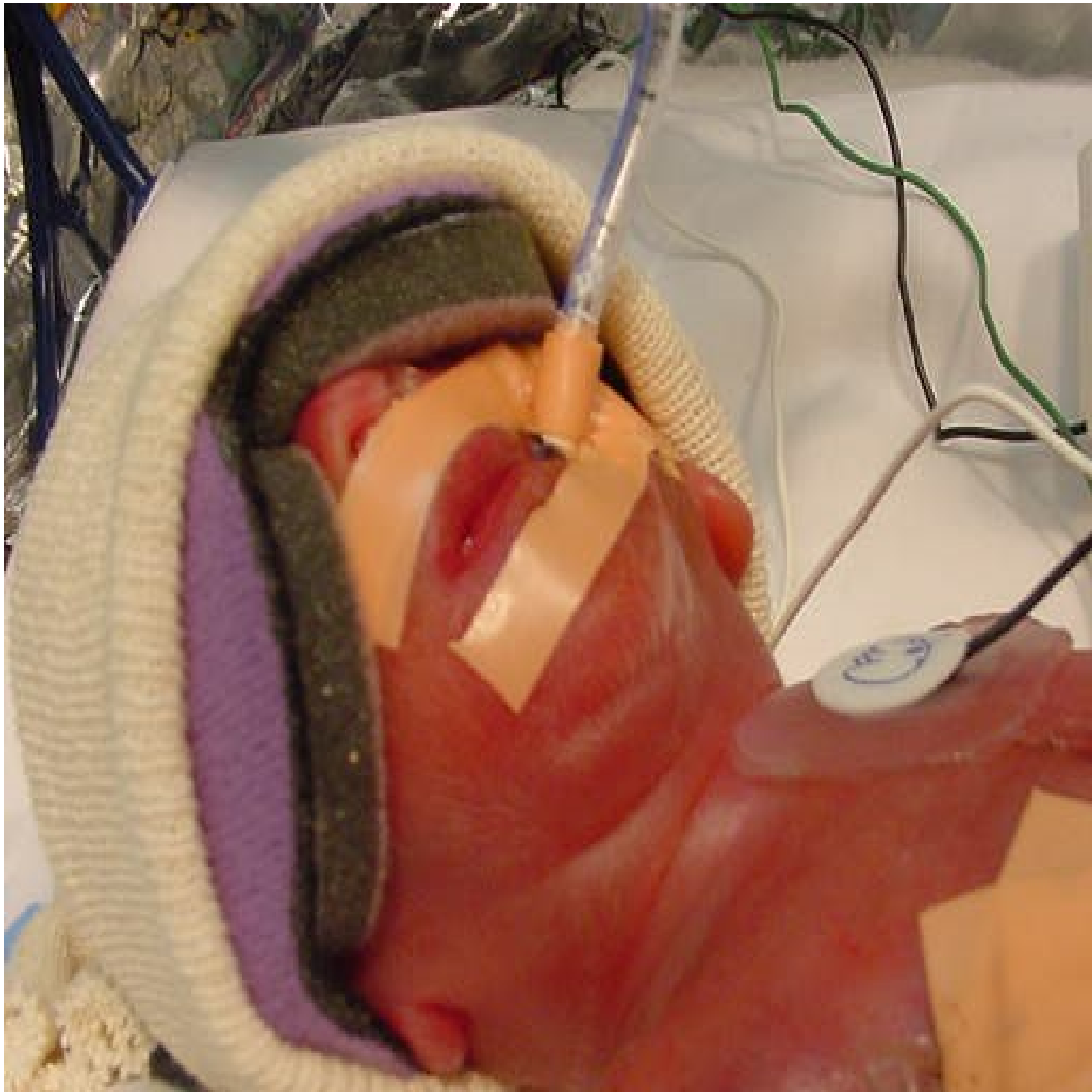
Ventilação Mecânica na Fase Crônica

O objetivo é fornecer suporte relativamente estável para reduzir o desconforto respiratório, melhorar a troca gasosa - refletido pela menor FiO_2

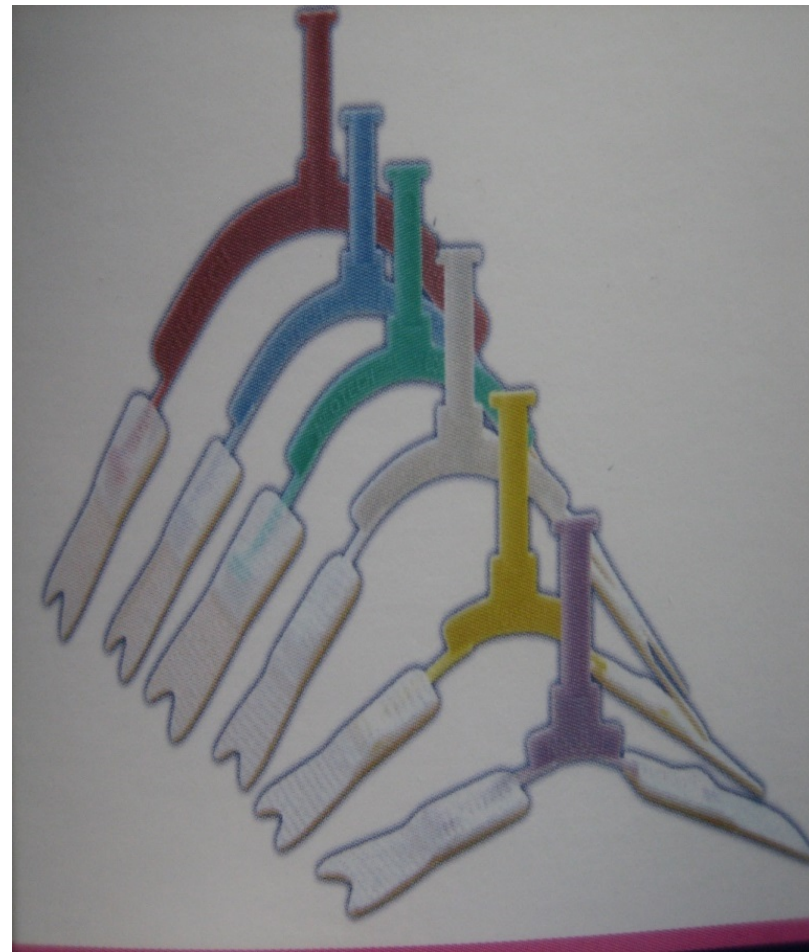
Objetivos adicionais incluem prevenir o desenvolvimento ou progressão da HP, proporcionando nutrição ideal para um crescimento de qualidade e encorajando o neurodesenvolvimento

Estratégias Ventilatórias

ecoce evenção)	Estratégias para prevenir lesão pulmonar aguda	VC baixo (3-5ml/kg) Ti curto (0.2-0.3 segundos) PEEP adequado para sem causar (6-8 cmH ₂ O)
	Estratégias para troca gasosa	Ajustar FiO ₂ para saturação 91-95%
rdia BP estabelecida)	Estratégias para ventilação	Heterogeneidade importante VC altos (8-12ml/kg) Ti longos (≥0.6 segundos) Obstrução das vias aéreas Frequência baixa permite esvaziamento pulmonar PEEP para prevenir colabamento dinâmico das vias aéreas Hiperinsuflação pode causar agitação
	Estratégias para troca gasosa	Ajustar FiO ₂ para saturação 92-95% Hipercapnia permissiva



NeoBar ET tube Holder



Aspiração do tubo endotracheal Muito Importante !!!!!

Aspirar tubo ET a cada 2-4 horas e quando preciso

Aumentar FiO₂

Lubricar o cateter com SF ou água estéril, se necessário

Para se prevenir hypoxemia prolongada, limitar duração da aspiração ao mínimo tempo possível

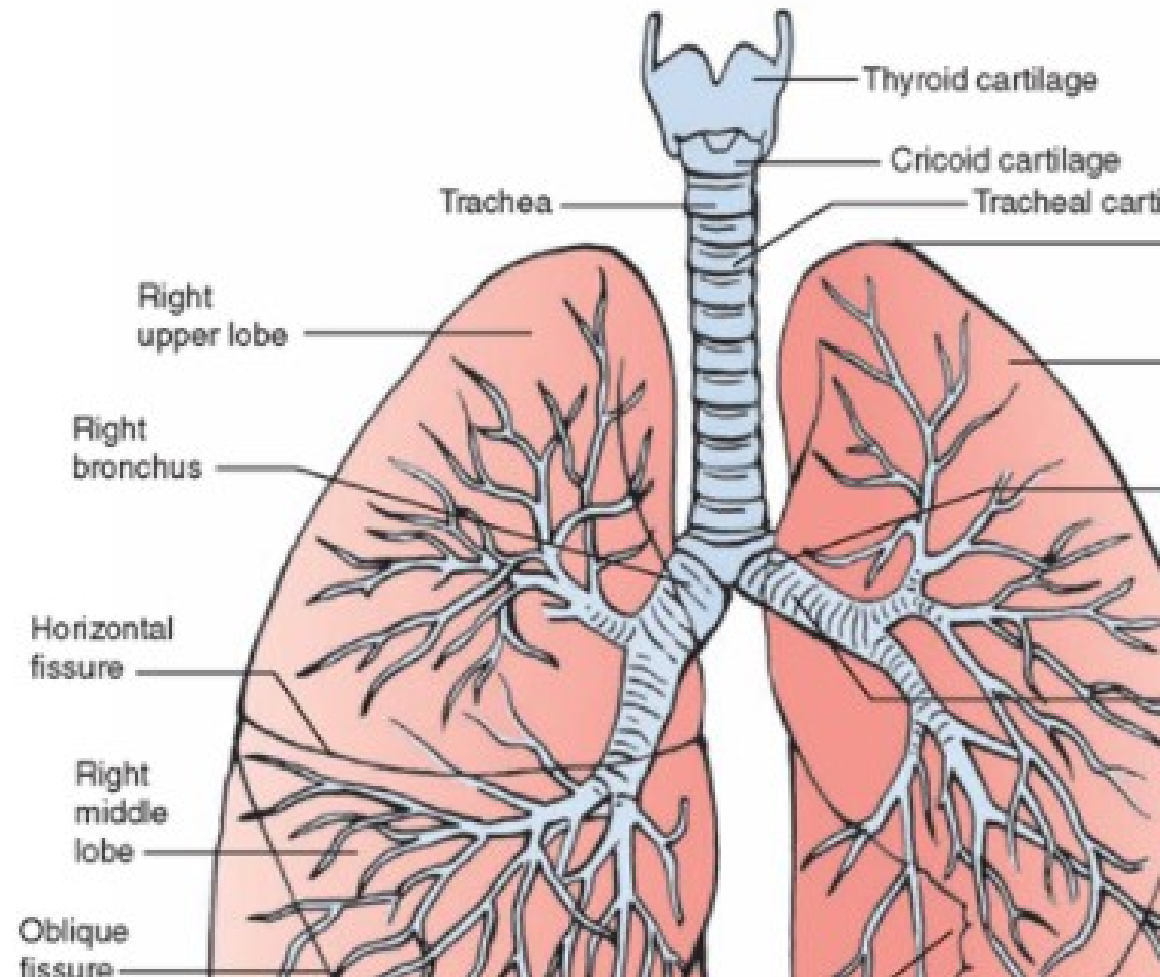
Inserção do cateter de aspiração:

Distância a inserir no ET
(inside + outside)

3 cm = 1000 g

4 cm = 1001 – 2000 g

5 cm = >2000 g



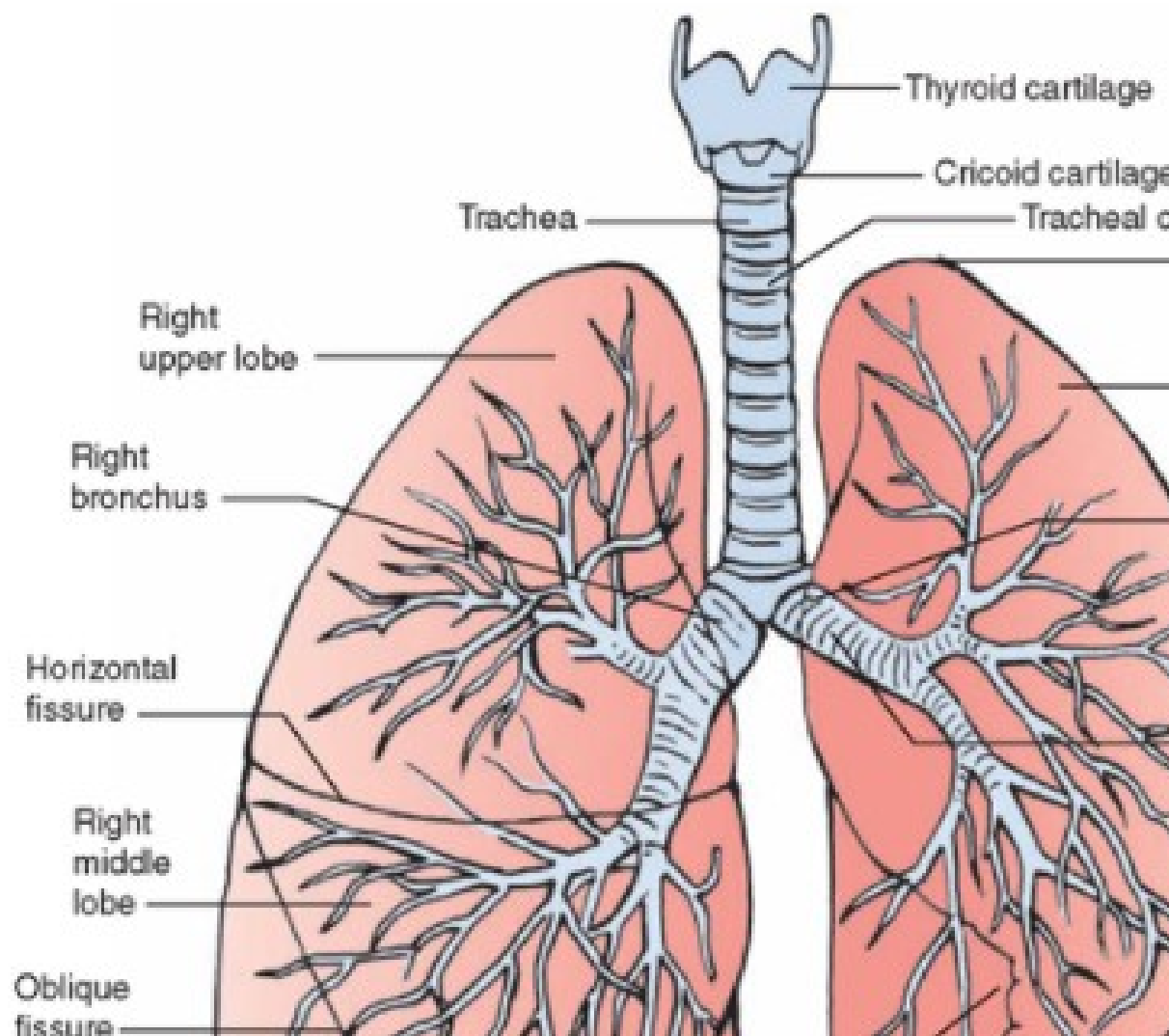
Aspiração do tubo ET

Aspiração do brônquios fonte

Posição da cabeça:

Cabeça para D --> aspirar
brônquio fonte esquerdo

Cabeça para E --> aspirar
brônquio fonte direito

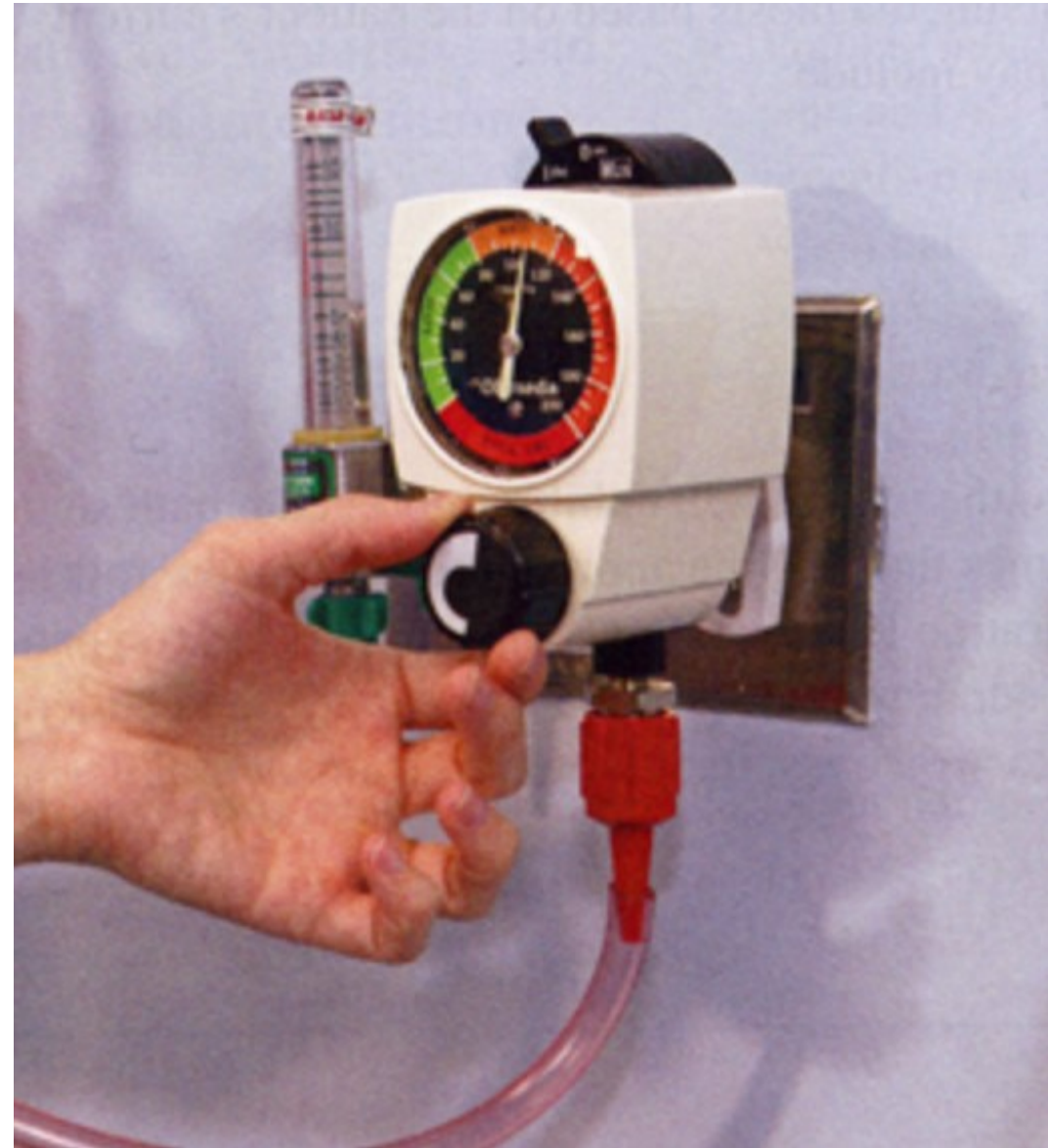


Aspiração do tubo ET

Pressão:

-100 to - 200 cmH₂O

(-80 to -150 mmHg)



Manejo Nutricional da BPD grave

Sucesso é complicado: falta de dados prospectivos, estados supressor de crescimento do paciente, comorbidades e, às vezes, altas necessidades metabólicas

O crescimento linear deve ser medido com precisão e acompanhado de perto usando curvas de crescimento padronizadas apropriadas

Relação peso / comprimento (P/C) deve ser acompanhada de perto, buscando uma meta ideal de ~50%

Manejo Nutricional da BPD grave

Ajustes na nutrição devem ser consideradas pelo menos semanalmente em conjunto com um nutricionista familiarizada com esta população

Atenção cuidadosa deve ser dada ao suporte não farmacológico e ao conforto do bebê para minimizar o estresse

Fornecer suporte respiratório adequado que permita atividades de desenvolvimento e brincadeiras, pois isso estimula um estado de “pró-crescimento”

Taxa Hídrica e DBP grave

Taxa hídrica alta no início do curso da UTIN está associado ao maior risco de DBP

Não existem estudos que abordem diretamente o papel da restrição hídrica na prevenção da DBP

Taxa hídrica para indivíduos com DBP grave geralmente está na faixa de **130-150 mL/kg/dia** mas deve ser ter em mente que as necessidades diminuem ao longo do primeiro ano de vida (90-110 ml/kg/dia)

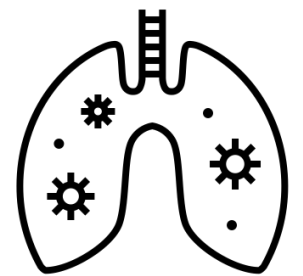
É razoável usar taxa hídrica baixa em pacientes com DBP grave contanto que se mantenha uma oferta adequada de nutrientes e água para satisfazer as necessidades nutricionais e fisiológicas

Medicações em DBP grave

Table V. Pharmacology of sBPD

Categories	Medications	Dosing	Comments
Diuretics (enteral dosing)	Furosemide	1-2 mg/kg/dose q12-24h	Often PRN
	Chlorothiazide	20-40 mg/kg/d divided q12h	
	Spironolactone	2-4 mg/kg/d divided q12-24h	
Bronchodilators	Albuterol	2.5 mg nebulized or 2 puffs q4-12h	Often PRN
	Ipratropium	0.5 mg q6-12h	Often PRN
	Levalbuterol	0.31-1.25 mg or 2 puffs q4-12h	Often PRN
Inhaled corticosteroids	Beclomethasone	2 puffs q12h	40 or 80 mcg MDIs
	Budesonide	1 neb q12-24h	0.25 or 0.5 mg nebs
	Fluticasone	2 puffs q12h	44, 110, 220 mcg MDIs
Pulmonary hypertensive agents	Bosentan	½ tab BID PO	
	Sildenafil	0.25-0.5 mg/kg/dose q 6-8 h	
	Treprostinil	Starting dose: 2 ng/kg/min iv or SQ	
Antireflux agents (enteral dosing)	Erythromycin	2-4 mg/kg/dose q6-8h	
	Lansoprazole	0.5-1.0 mg/kg/dose BID	
	Metoclopramide	0.1-0.2 mg/kg/dose q6-8 h	
	Omeprazole	0.5-1.5 mg/kg/d	
	Ranitidine	2-4 mg/kg/d divided q8-12 h	

A taxa persistente de DBP entre os sobreviventes mais imaturos continua sendo um desafio na medicina neonatal

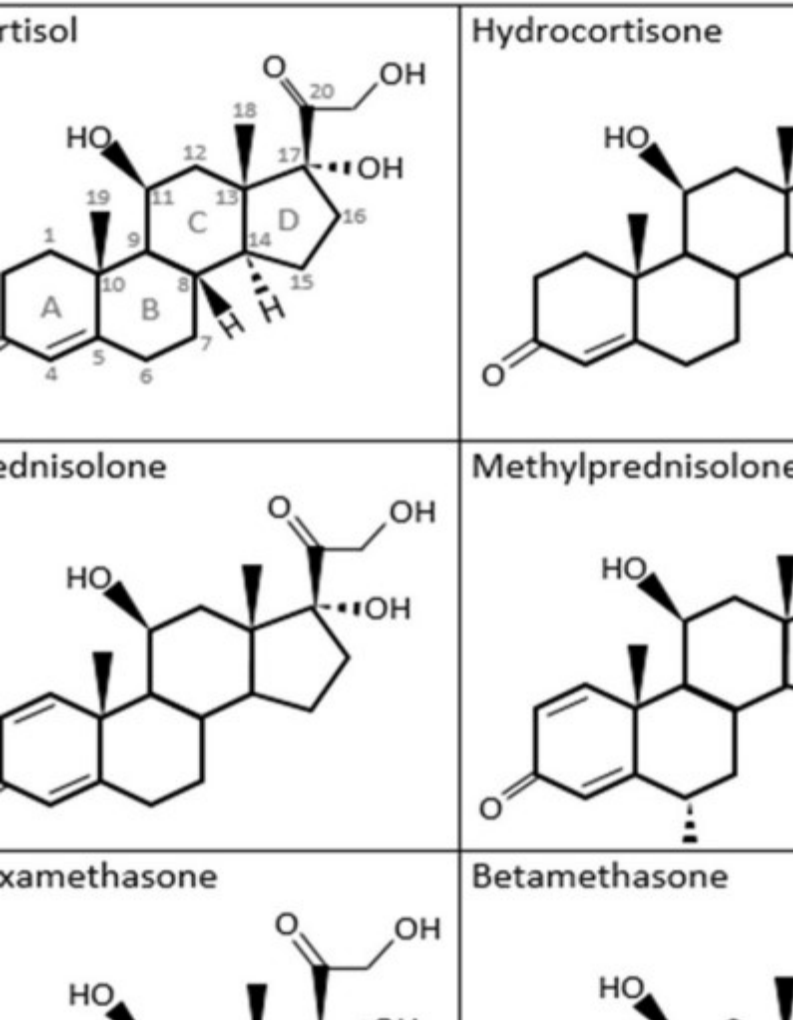


Corticosteróides antenatais e reposição de surfactante
melhoraram drasticamente a sobrevida sem reduzir DBP entre os sobreviventes

vitamina A e a prevenção da VM melhoraram significativamente o resultado combinado de morte/DBP, mas com efeitos de menor magnitude no desfecho DBP isoladamente

Os corticosteróides pós-natais têm um claro efeito benéfico na DBP, mas a preparação, a dose e o momento ideais para maximizar o benefício e minimizar os danos ainda não foram determinados

REVIEW ARTICLE



Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia

Dexametasona:

- Agonista de longa ação
- 25 x mais potente que hidrocortisona
- Mais estável
- Afinidade somente pela Albumina
- Biodisponibilidade maior e não requer ativação para exercer sua ação nos receptores
- Não se liga a receptores mineralocorticoides

Corticosteróides em RNs Prematuros

Amplamente utilizados na década de 1990 na tentativa de reduzir a incidência de DBP

No entanto, foram observadas altas taxas de efeitos adversos de curto prazo como o neurodesenvolvimento

Em 2002, a preocupação crescente da associação causal dos corticosteróides com paralisia cerebral culminou em posicionamentos da AAP e do SCP contraindicando seu uso

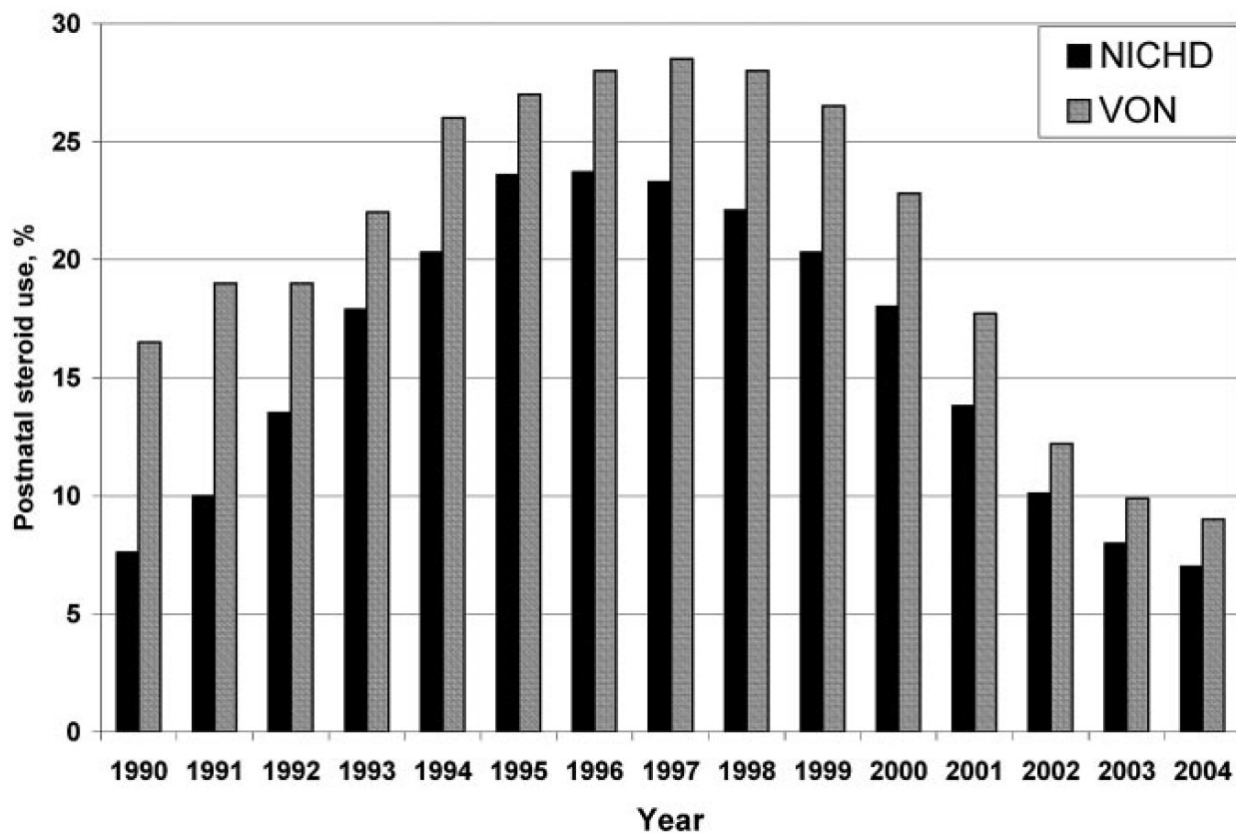
O uso de corticosteróides deve ser limitado a *circunstâncias excepcionais* e em RNs de muito baixo peso (<1500g), com risco de DBP ou DBP já estabelecido

Changes in the Use of Postnatal Steroids for Bronchopulmonary Dysplasia in 3 Large Neonatal Networks

Michele C. Walsh, Qing Yao, Jeffrey D. Horbar, Joseph H. Carpenter, Shoo K. Lee
and Arne Ohlsson

Pediatrics 2006;118;1328-1335

DOI: 10.1542/peds.2006-0359



Corticosteróides em RNs Prematuros

Sistêmico Precoce (≤ 7 dias de vida)

Sistêmico Tardio (> 7 dias de vida)

Inalatório Precoce

Inalatório Tardio

Intra-pulmonar com surfactante

Uso tardío de corticosteróides (>7 d) “TRATAR” DBP

Outcome	RR	95% CI	NNT o NNH
Neonatal death	0.49	0.28–0.85	17
CLD at 28 days	0.87	0.81–0.94	9
CLD at 36 weeks	0.82	0.70–0.96	8
Late dexamethasone	0.47	0.38–0.59	6
Home oxygen	0.71	0.54–0.94	12
Death/CLD 28 days	0.84	0.78–0.89	7
Death/CLD 36 weeks	0.76	0.68–0.85	6
Hyperglycemia	1.50	1.25–1.80	10
Glycosuria	8.03	2.43–26.5	2
Hypertension	2.12	1.45–3.10	17

- 21 ECR →
1.424
PREMATUROS

2017

Uso tardio de corticosteróides (>7 d) “TRATAR” DBP

sem diferenças entre corticosteróides e controle

óbito ou PC

problemas maiores do desenvolvimento neurossensorial (PDNS)

desfecho combinado entre óbito ou PDNS

outros desfechos: saúde respiratória, PA ou crescimento



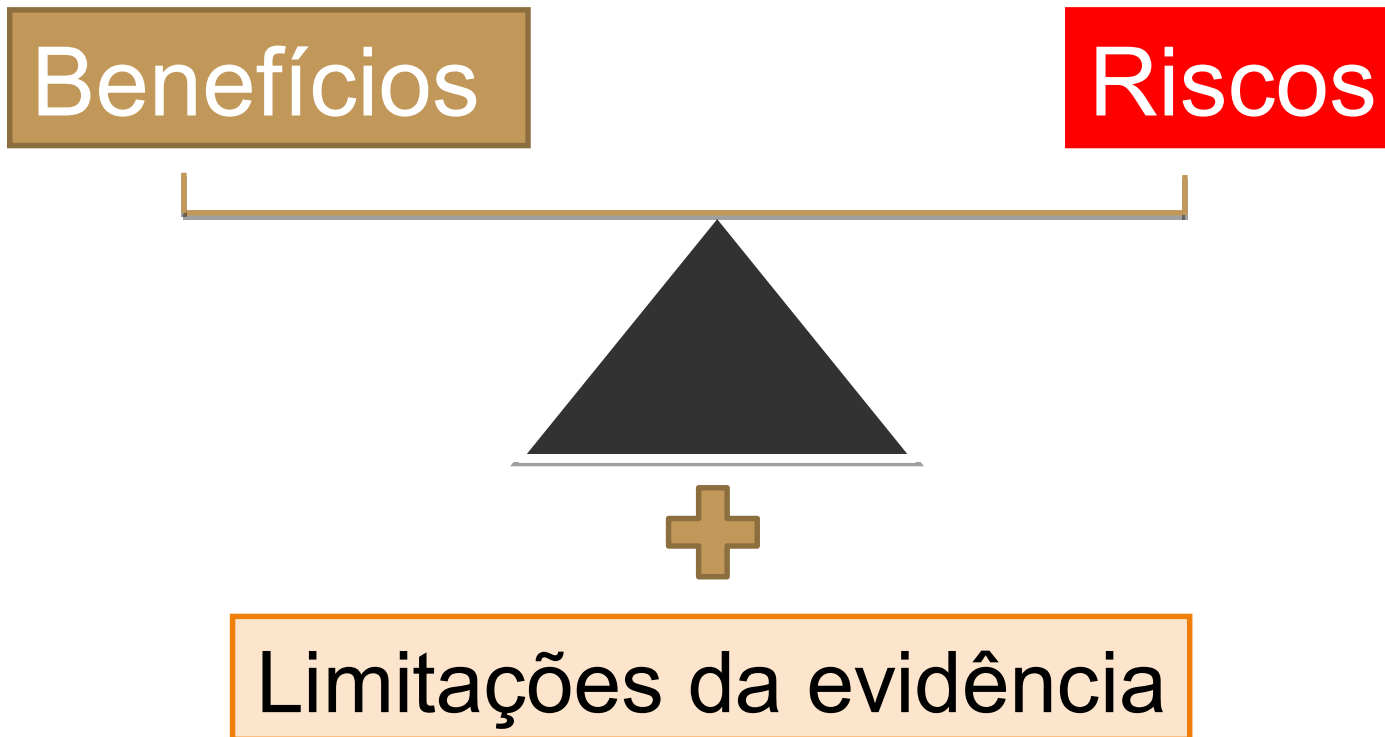
Uso tardio de corticosteróides (>7 d) “TRATAR” DBP

Revisão sistemática sugere:

→ redução da mortalidade neonatal **SEM** aumento significativo dos efeitos colaterais sobre o neurodesenvolvimento a longo prazo

A qualidade metodológica dos estudos é limitada em alguns casos

Nenhum estudo teve poder para detectar aumentos importantes nos defechos de longo prazo



Reservar o uso de corticosteróides para aqueles RNs que não conseguem ser desmamados do respirador e usar doses e duração de tratamento menores

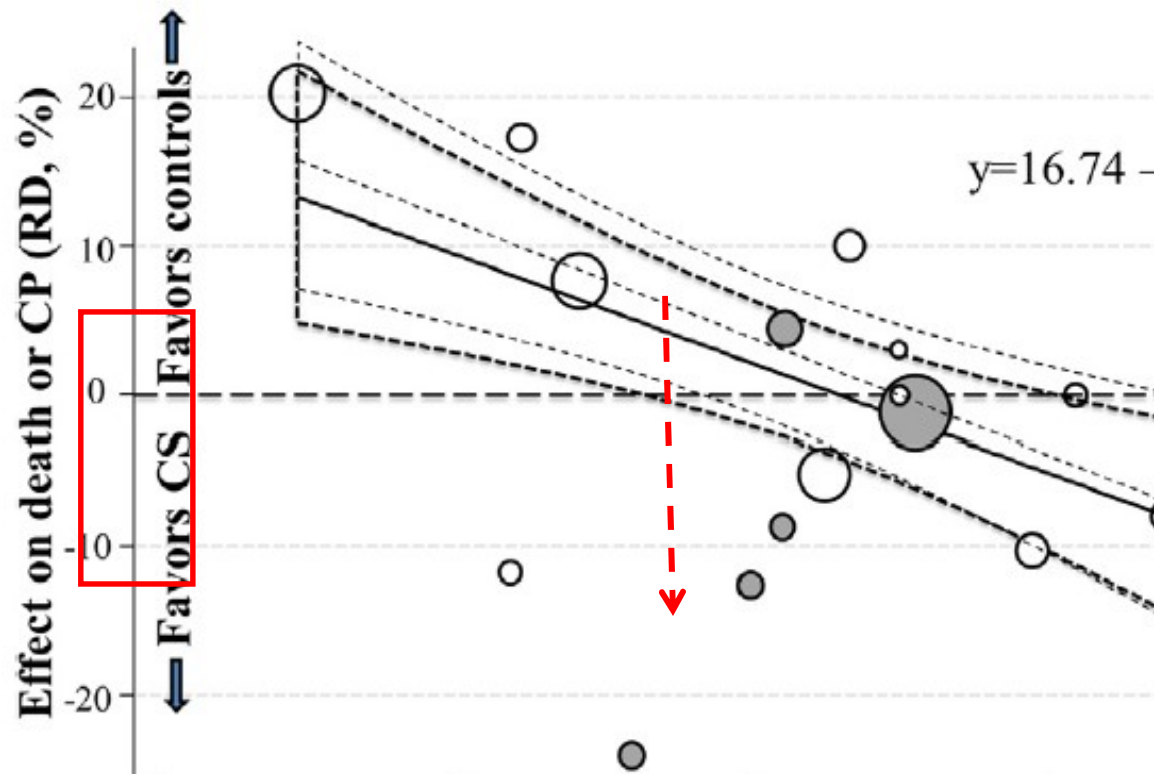


Questões

01

Em quem usar
corticóide?

Update on the Impact of Postnatal Systemic Corticosteroid and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification of Bronchopulmonary Dysplasia



ine clinical tool to estimate risk of nchopulmonary dysplasia in extremely term infants

el G Greenberg ¹, Scott A McDonald,² Matthew M Laughon,³ I
ensen,⁴ Krisa Van Meurs,⁵ Eric Eichenwald,^{6,7} Jane E Brumbaugh,⁸
ea Duncan,⁴ Michele Walsh,⁹ Abhik Das ¹⁰, C Michael Cotten.¹

Table 1 Demographics and clinical characteristics

	No BPD	Grade 1 BPD	Grade 2 BPD	Grade 3 BPD	Death prior to discharge
N	3257	2795	1526	551	1052
Birth weight, g, mean±SD	951±173	838±176	778±173	752±168	722±161
Gestational age, weeks, mean±SD	26.7±1.24	25.8±1.49	25.5±1.51	25.1±1.52	24.7±1.49
Male, n (%)	1480 (45)	1420 (51)	896 (59)	315 (57)	613 (58)
Race					
Black, n (%)	1576 (50)	973 (36)	511 (35)	237 (44)	415 (41)
White, n (%)	1399 (44)	1531 (57)	870 (59)	267 (50)	533 (52)
Other, n (%)	198 (6)	196 (7)	100 (7)	32 (6)	73 (7)
Hispanic ethnicity, n (%)	447 (14)	439 (16)	228 (15)	48 (9)	142 (14)
Patent ductus arteriosus, n (%)	971 (30)	1445 (52)	950 (62)	356 (65)	419 (40)
Sepsis, n (%)	378 (12)	624 (22)	444 (29)	253 (46)	339 (41)
Surgical necrotising enterocolitis, n (%)	46 (1)	61 (2)	51 (3)	63 (11)	156 (15)
Death prior to discharge, n (%)	2000 (62)	2542 (91)	1270 (83)	515 (93)	201 (20)

Calculadora para DPB

Neonatal BPD Outcome Estimator Infants with GA 23-30 weeks & Birth Weight 501-1249g

Information at Time of Birth	
Gestational Age (Weeks)	<input type="text" value="-- Select --"/>
Birth Weight (Grams)	<input type="text"/>
Sex	<input type="text" value="-- Select --"/>
Race / Ethnicity	<input type="text" value="-- Select --"/>
Postnatal Day	<input type="text" value="-- Select --"/>

Calculadora para DPB

Neonatal BPD Outcome Estimator Infants with GA 23-30 weeks & Birth Weight 501-1249g

Gestational Age (Weeks)	23
Birth Weight (Grams)	610
Sex	Male
Race / Ethnicity	Black

**Óbito + DBP moderada
ou grave = 76.6%**

Probability of Outcome
(expressed as a percent)

Outras Questões

01

Qual corticoide?

02

Qual dose?

03

Quanto tempo?

Low-Dose Dexamethasone Facilitates Extubation Among Chronically Ventilator-Dependent Infants: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial

W. Doyle, MD^{a,b,c}, Peter G. Davis, MD^c, Colin J. Morley, MD^c, Andy McPhee, MD^d, John B. Carlin, PhD^{b,e}, the DART Study Investigators

IG \leq 28 sem ou PN < 1000 g em VM > 1 semana de vida

Cujo uso de corticóide foi considerado como uma opção de tratamento

DART protocolo – 10 dias

- 3 dias: $0.15 \text{ mg/kg/dia} \div 12/12\text{h} = 0.075 \text{ mg/kg/dose}; \text{ IV}$
- 3 dias: $0.10 \text{ mg/kg/dia} \div 12/12\text{h} = 0.05 \text{ mg/kg/dose}; \text{ IV}$
- 2 dias: $0.05 \text{ mg/kg/dia} \div 12/12\text{h} = 0.025 \text{ mg/kg/dose}; \text{ IV}$
- 2 dias: $0.02 \text{ mg/kg/dia} \div 12/12\text{h} = 0.01 \text{ mg/kg/dose}; \text{ IV}$

Total = 0.89 mg/kg



DART - resultados

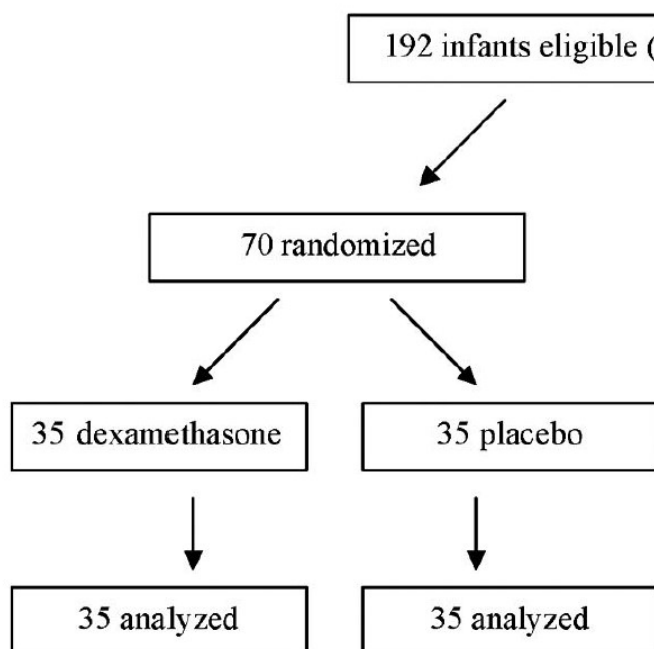


TABLE 2 Infant Characteristics at the Time of Randomization

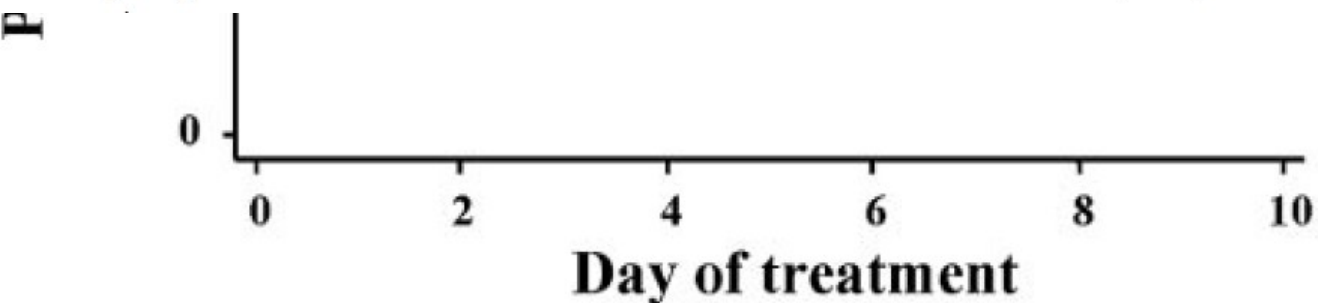
Variable	Dexamethasone (n = 35)	Placebo (n = 35)
Age, median (IQR), d ^a	23 (20–34)	22 (13–28)
Type of ventilation ^b		
HFV, no. (%)	5 (14.3)	8 (22.9)
IPPV, no. (%)	30 (85.7)	26 (74.3)
Duration of IPPV, median (IQR), d	19 (10–24)	14 (6–24)
Duration of HFV, median (IQR), d	1 (0–11)	2 (0–11)
Mean airway pressure, median (IQR), cm H ₂ O	10.0 (8.4–11.5)	10.0 (9.0–11.4)
F _{io} ₂ , median (IQR), %	47 (40–55)	45 (33–60)

DART - resultados

———— Placebo - - - - Dexamethasone

TABLE 3 Major Infant Outcomes

Variable	No. (%)		<i>P</i>
	Dexamethasone (<i>n</i> = 35)	Placebo (<i>n</i> = 35)	
Failure to extubate			
By day 3 ^a	23 (65.7)	33/34 (97.1)	<.01
By day 7 ^b	17 (48.6)	30/34 (88.2)	<.01
By day 10 ^c	14 (40.0)	30/34 (88.2)	<.01





Randomized Trial of 42-Day Compared with 9-Day Courses of Dexamethasone for the Treatment of Evolving Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants

Bonnie L. Marr, MD^{1,2}, Barbara B. Mettelman, PhD², Michelle M. Bode, MD^{1,2}, and Steven J. Gross, MD^{1,2}

Table I. Sociodemographic and prerandomization characteristics of study infants

Characteristics	42-d group	9-d group
Perinatal	n = 30	n = 29
Gestational age (wk)	25.2 ± 1.2	25.2 ± 1.1
Birthweight (g)	769 ± 149	785 ± 167
Male sex	14 (47)	17 (59)
Maternal betamethasone	19 (63)	18 (62)
Inborn	24 (80)	23 (79)
Multiple gestation	12 (40)	7 (24)
Vaginal delivery	12 (40)	6 (21)
Apgar score at 5 min	7 ± 2	7 ± 2
Respiratory distress syndrome	29 (97)	25 (86)
HFOV	20 (67)	17 (59)

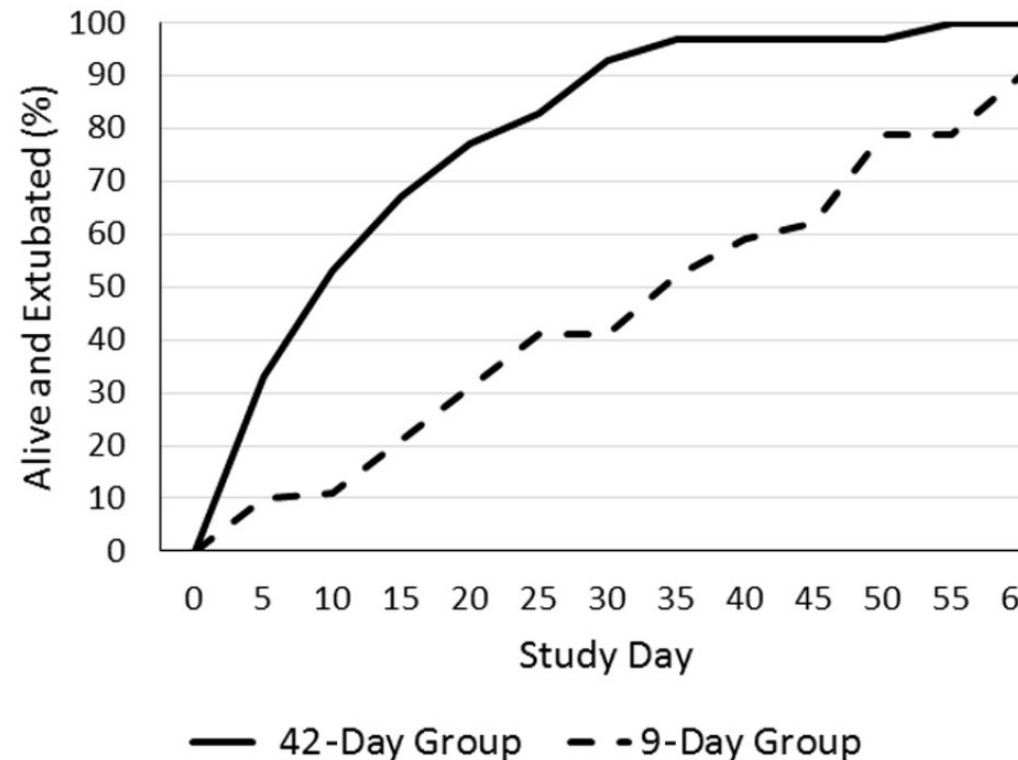


Randomized Trial of 42-Day Compared with 9-Day Courses of Dexamethasone for the Treatment of Evolving Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants

Bonnie L. Marr, MD^{1,2}, Barbara B. Mettelman, PhD², Michelle M. Bode, MD^{1,2}, and Steven J. Gross, MD^{1,2}

Table II. Respiratory outcomes

Outcome variables	42-d group (n = 30)	9-d group (n = 29)
Time at first extubation (d)*	23 (19,31)	35 (18,54)
Requirement for reintubation [†]	2 (7)	7 (25)
Duration of ventilation (d) [‡]	25 (21,34)	37 (24,54)
Days of supplemental oxygen	28 (93)	25/28 (89)
Duration of supplemental oxygen (d)	148 (89,205)	159 (82,229)

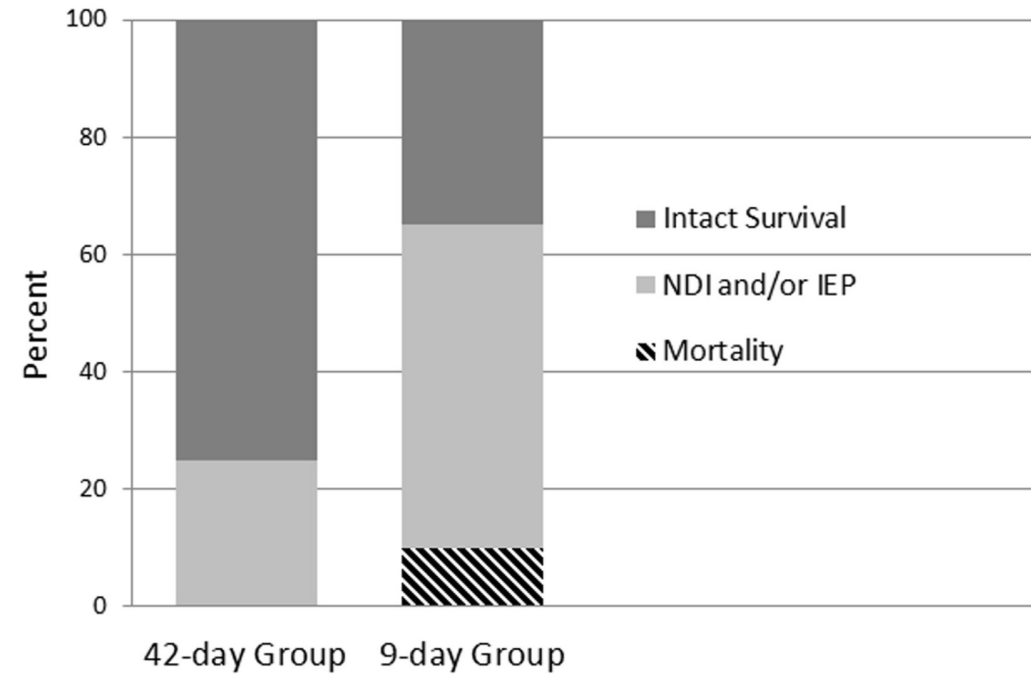




Randomized Trial of 42-Day Compared with 9-Day Courses of Dexamethasone for the Treatment of Evolving Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants

Bonnie L. Marr, MD^{1,2}, Barbara B. Mettelman, PhD², Michelle M. Bode, MD^{1,2}, and Steven J. Gross, MD^{1,2}

NEURODESENVOLVIMENTO



Postnatal dexamethasone in extremely preterm infants: risk factors and a risk score associated with the use of high cumulative doses

Estudo retrospectivo em RNs com idade gestacional < 29 sem que receberam DEXA para doença pulmonar - janeiro de 2015 a dezembro de 2018

Após inspecionar a distribuição das doses cumulativas utilizadas, dois grupos foram examinados: DEXA < 1 mg/kg (baixo) versus ≥ 1 mg/kg (alto)

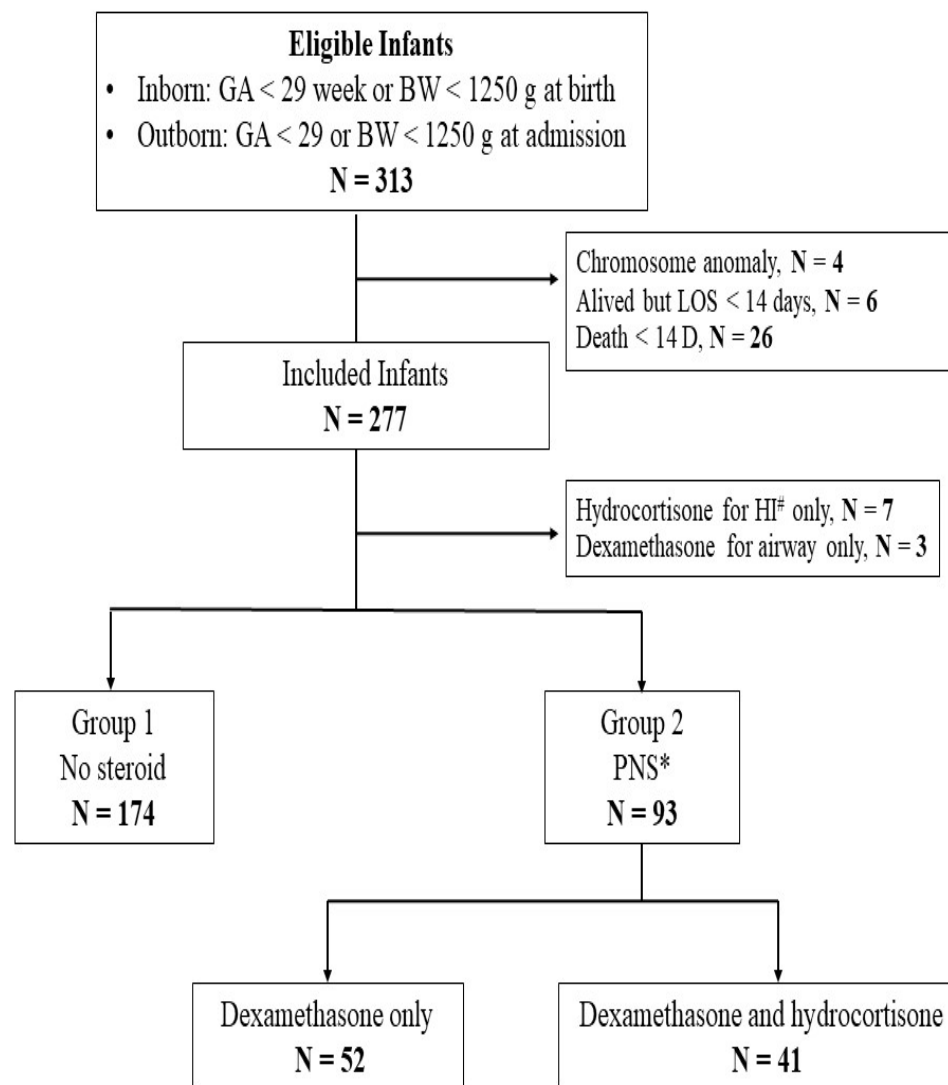
Os dados clínicos e um Escore de Gravidade Respiratória (RSS = $PAM \times FiO_2$) foram primeiramente comparados entre os grupos

RESULTS

Median [IQR] of DEXA cumulative dose = 1.19 [0.89 – 2.12] mg/kg:

- < 1 mg/kg = 44 (47%)
- ≥ 1 mg/kg = 49 (53%)

The later was mostly achieved using multiple courses (≥ 2)



Resultados

≥ 1 mg/kg:

- IG inferior (25 [24-26] vs. 26 [25-27]; $p < 0,05$)
- RSS mais alto (5,25 [4,13 - 6,75] vs. 3,75 [3,17 - 5,10]; $p = 0,001$)
- Iniciação precoce (18 [13 - 22] vs. 21 [17 - 27] dias de vida; $p < 0,05$)

Fatores associados ao aumento da probabilidade de alta DEXA

- IG ≤ 26 semanas (OR: 6,42, IC 95%: 1,99 – 20,67)
- Masculino (OR: 2,79, IC 95%: 1,07 – 7,26)
- RSS > 4,2 (OR: 1,36, IC 95%: 1,08 – 1,73, AUC = 0,82)

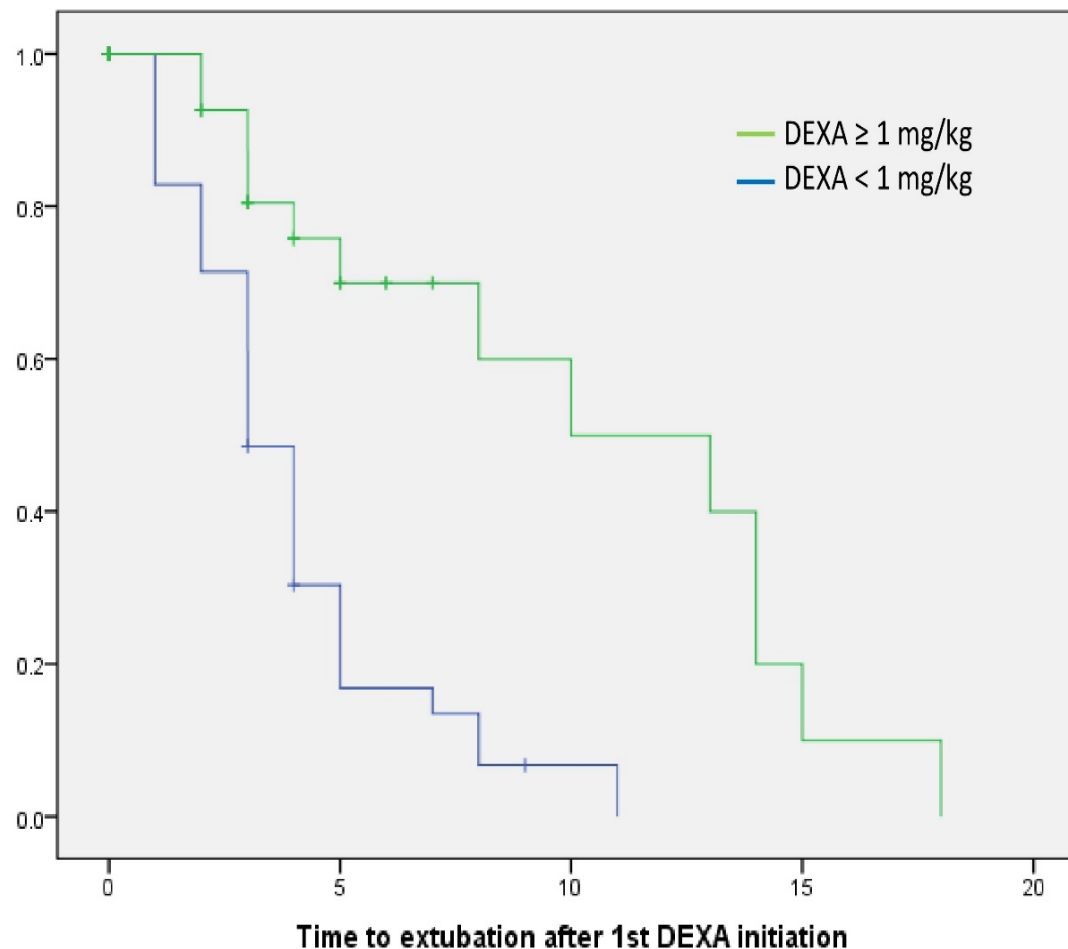
Resultados

O escore de risco
DEXA > 30 foi
altamente associado
ao uso de alta dose
cumulativa
(Probabilidade = 84%)

Variables	β Coefficient	Score applied (x10)
IG \leq 26 week	1.859	19
Sex = masc	1.025	10
RSS > 4.2	1.645	16

Resultados

Alta dose de DEXA mostrou um tempo mediano de 10 dias entre o início e tubação



CONCLUSÃO

DEXA para tratamento de doença pulmonar foi iniciado em uma população de PT de alto risco, no final da 3ª semana de vida

Altas doses cumulativas foram alcançadas usando ≥ 2 cursos em RNs com alto escore de risco - high DEXA

Esses achados podem ajudar a determinar melhores estratégias para regimes de dosagem de DEXA e durações nessa população

SPEC Study - Surveillance of Postnatal steroids Effects on Cardiac function in extremely preterm infants with evolving BPD

[Clinical Trials Link](#)

RNs < 29 sem de IG submetidos ao primeiro tratamento com DEXA para doença pulmonar significativa



Os efeitos da administração de dexametasona

- Estrutura/desempenho cardíaco em vários momentos
- Conteúdo de água do pulmão em vários momentos

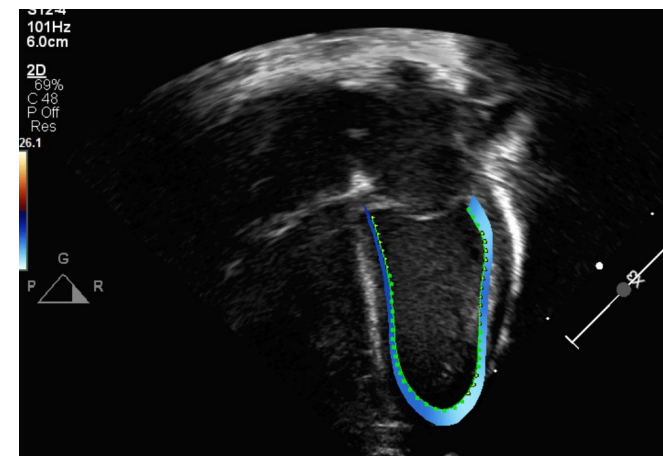
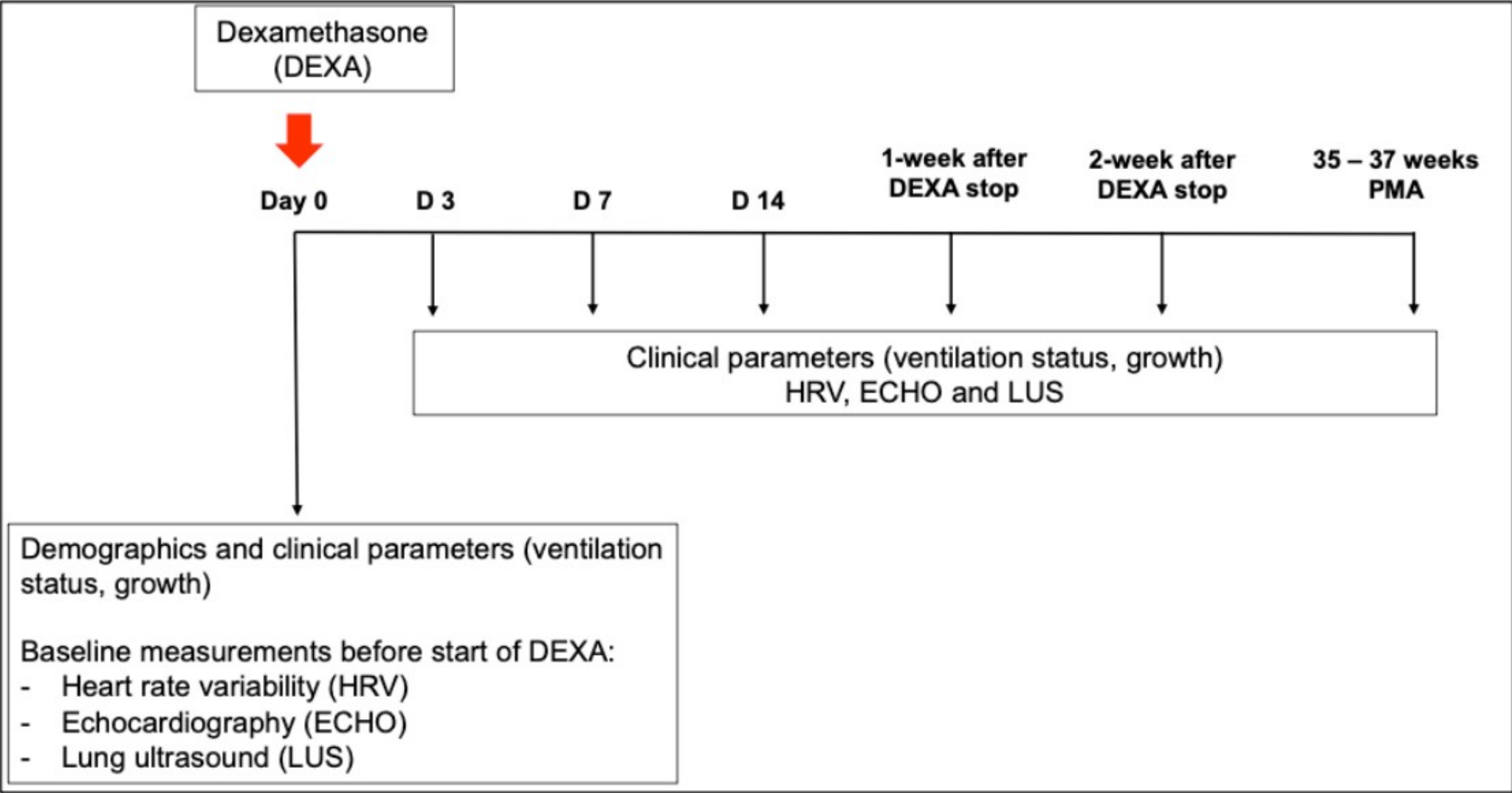
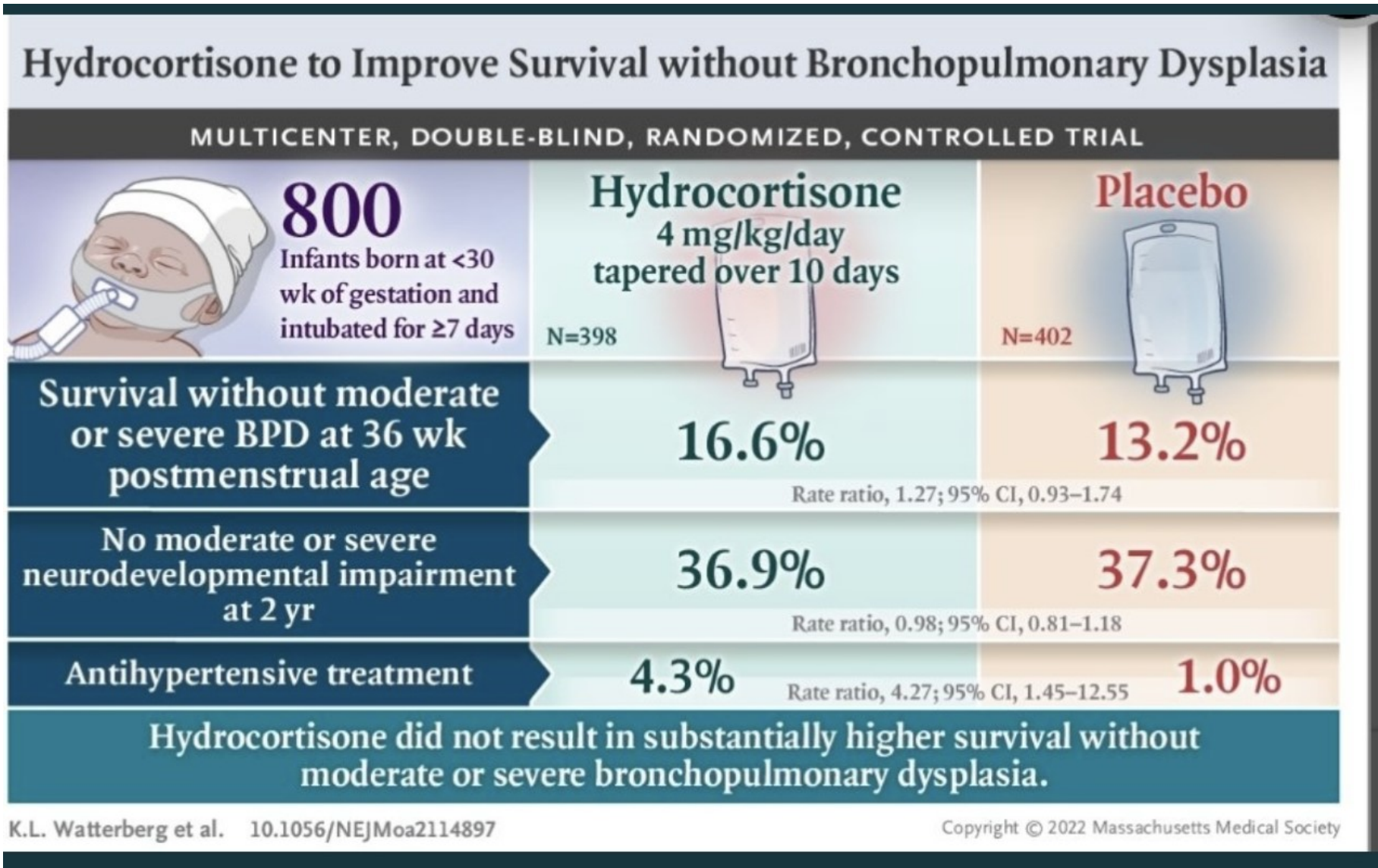


Figure 1: Study protocol timeline.



Watterberg K et al, NEJM 2022



Questão

01

Corticóide inalatório?

Inalatório – Capítulo do PRORN



Sabrina Furtado, MD
Division of Neonatology
(Jewish General Hospital)
McGill University Health Centre



Gabriela Nunes, MD
Neonatal Perinatal Medicine Resident –
PGY5
Mestrado em Experimental Medicina
McGill University Health Centre



Administração de inalatória de corticoides

Vantagens sobre o uso sistêmico

- Deposição direta no tecido pulmonar
- Menor dosagem
- Menor risco de efeitos adversos sistêmicos
- Ação mais rápida

Dispositivos para administração

- Nebulizador de jato
- Aerosol dosimetrado
- Nebulizador ultrassônico
- Nebulizador de malha vibratória

Budesonida inalatória – Neurosis Trial

63 RNs (23 a 27⁶ dias)

Budesonida inalatória ou placebo começando $\leq 24h$ e continuando até não precisar mais de:

- Oxigênio
- Suporte com pressão positiva
- 32 sem de IGC

Óbito ou DBP

(RR = 0.86; 95% CI = 0.75 a 1.00; p=0.05)

DBP → Budesonida = 27.8% vs Placebo = 38.0%
(RR = 0.74; 95% CI = 0.60 a 0.91; p=0.004)

Óbito = Budesonida = 16.9% vs Placebo = 13.6%
(RR = 1.24; 95% CI = 0.91 a 1.69; p=0.17)



Corticosteróides inalatórios

Cochrane 2012: sem evidência de efetividade ou segurança

NEUROSIS trial: diminuição na DBP e DBP/óbito, aumento no óbito

Cochrane atualização: 10 estudos com 1644 RNs:

- Menos DBP (RR 0.76, 95%CI: 0.63-0.93)
- Menos DBP/óbito (RR 0.86, 95%CI: 0.75-0.99)
- Resultados a longo prazo?



Questão

01

Corticóide intra-
pulmonar com
surfactante?

Corticosteróides com Surfactante

Meta-análise – 2022: 12 ensaios clínicos randomizados de administração intra-traqueal de diferentes tipos de corticosteroides em prematuros extremos com SDR.

Redução no desfecho primário de óbito ou DBP (RR 0.85; 95% CI 0.76 to 0.96)

Redução mais acentuada quando surfactante foi utilizado como veículo (RR 0.64, 95% CI 0.53 to 0.77; I:20%; 2 trials, 381 infants)



PLUS⁺

The PLUSS Trial - Preventing Lung
Disease Using Surfactant + Steroid



Questão

A administração de budesonida intratraqueal durante o tratamento precoce da SDR em prematuros extremos aumenta a sobrevida sem DBP com 36 semanas de IG?

PLUS+S Trial

POPULAÇÃO DE ESTUDO

Bebês extremamente prematuros com 22 a 27 semanas sem IG

Critério de inclusão

Menos de 48 h de vida

Decisão clínica de tratar o RN com surfactante exógeno - VM por meio de um tubo endotraqueal ou em CPAP, NIPPV ou fluxo nasal (HF)

BABIES
RECRUITED

830

The Budesonide in Babies (BiB) Trial (BiB)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

Sponsor:
NICHD Neonatal Research Network

Investigator:
Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)

Information provided by (Responsible Party):
NICHD Neonatal Research Network

Critério de inclusão

IG = 22 - 28 6/7 sem ou
PN = 401 – 1000g

Decisão clínica de
administrar surfactante

≤ 48 horas de vida

Amostra = **1160 RNs**

**Surfactant vs Surfactant
com Budesonida**

**Desfecho: Óbito / DBP c
36 sem de IGC**

Evidências e Recomendações

Evidência – Corticoide (≤ 7 d)



Na primeira semana de vida não são recomendados



Hidrocortisona em dose baixa (< 28 sem): pode ser considerada



Intrapulmonar com surfactante: mais estudos são necessários para determinar os desfechos a curto e longo prazo



Inalatório precoce: mais estudos são necessários para confirmar os resultados do NEUROSIS e determinar os desfechos a longo prazo

Evidência – Corticoide Sistêmico (> 7 d)

– RNs com alto risco de óbito/DPB:

- Aumento na sobrevivência sem Paralisia Cerebral
- Dose? Duração?

Corticoide Inalatório - Recomendações Internacionais

Academia Americana de Pediatria

2010 - Não recomenda o uso de CIs para prevenção ou tratamento de DBP

Sociedade Canadense de Pediatria

2020 - Apesar de ter ocorrido uma redução de DBP nos RNPT expostos a CIs no maior RCT já conduzido, mais pacientes deste grupo haviam morrido no *follow up* com 2 anos de idade

O benefício dos CIs para prevenção ou tratamento da DBP parece ser contrabalanceado pelo risco de um aumento na mortalidade

A administração de CIs nas primeiras 2 semanas de vida não é recomendado

Respiratory outcomes in preterm babies: Is bronchopulmonary dysplasia important?

John J. Barrington^{1,2} | Paige T. Church^{3,4} | Thuy Mai Luu^{1,2,5} | Peter G. Davis^{6,7,8}

MÉTODOS ATUAIS PARA AVALIAR LESÃO
PULMONAR FOCANDO NA DBP DEFINIDA COM
36 SEMANAS PMA

Suggested refinements to the definition of BPD

A premature infant (<32 weeks' gestational age) with BPD has persistent parenchymal lung disease, radiographic confirmation of parenchymal lung disease, and the following FIO₂ ranges/oxygen levels/O₂ concentrations for ≥3 consecutive days to maintain arterial oxygen saturation in the 90%–95% range.

Grades	Invasive IPPV*	N-CPAP, NIPPV, or nasal cannula ≥ 3 L/min	Nasal cannula flow of 1–<3 L/min	Hood O ₂
I	—	21	22–29	22–29
II	21	22–29	≥30	≥30
III	>21	≥30		
III(A)	Early death (between 14 days of postnatal age and 36 weeks) owing to persistent parenchymal lung disease and respiratory failure that cannot be attributed to other morbidities (eg, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, redirection of care, episodes of sepsis, etc).			

Based on the optimal definition (definition 15) from Jensen et al.²¹ This definition classifies mode of support received at 36 weeks' postmenstrual age or at discharge home if earlier: room air; grade 1, nasal cannula at a flow of 1–2 L/min; grade 2, nasal cannula at a flow of more than 2 L/min or noninvasive positive airway pressure; and grade 3, invasive mechanical ventilation. Grade 3: VM invasiva. This definition was undefined for infants transferred prior to 36 weeks' postmenstrual age unless status at transfer was known. Of the 8305 infants evaluated, 7764 (93%) were still in the hospital at 36 weeks' p

**NEONATAL
RESPIRATORY CARE**
IX McGill Neonatal Conference

Centre Mont-Royal
2200 Mansfield Street West
Montreal (QC) H3A 3R8



The McGill Experience with Bubble CPAP

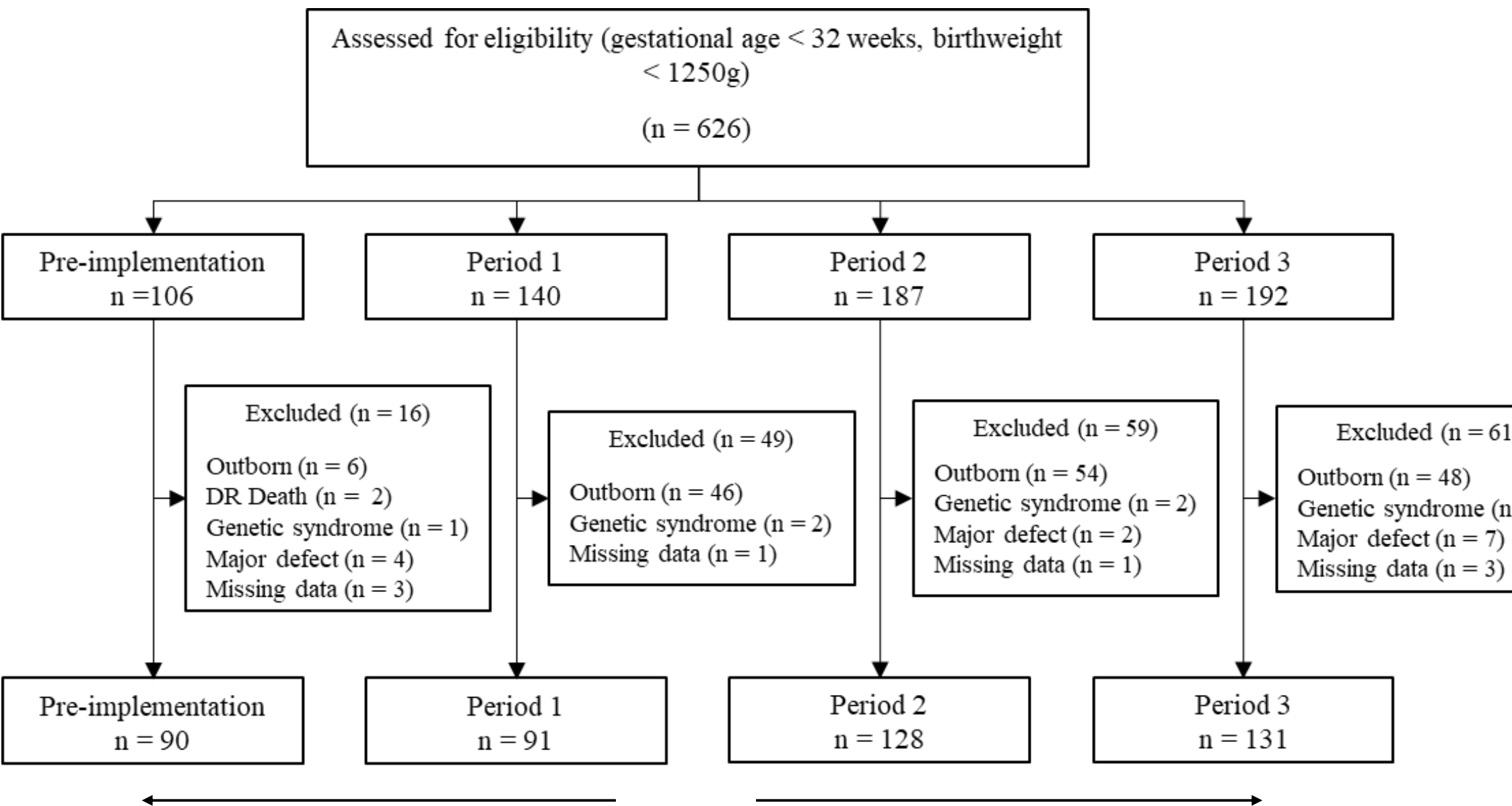


Caio Barbosa de Oliveira, MD
Neonatal Perinatal Medicine Resident – PGY5
McGill University Health Centre

Gabriela Nunes, MD
Neonatal Perinatal Medicine Resident –
PGY5
Mestrado em Medicina Experimental
McGill University Health Centre



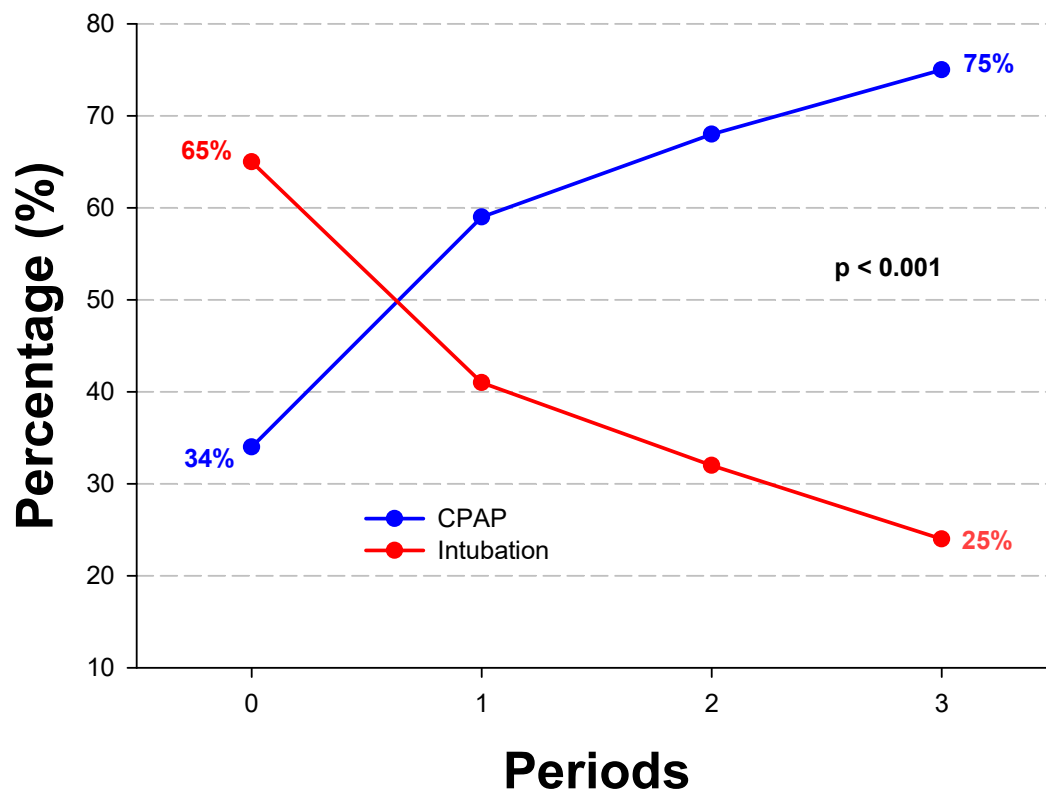
Population



	Pre (n = 90)	Period 1 (n = 91)	Period 2 (n = 128)	Period 3 (n = 131)	P-value
Intravaginal					
Caesarian delivery	64 (71)	63 (69)	92 (72)	92 (70)	0.98
Complete antenatal steroids	78 (87)	68 (75)	110 (86)	97 (77)	0.05
Gestational diabetes	7 (8)	11 (12)	8 (6)	17 (13)	0.23
Intravenous					
Gestational age	27.3 ± 2.2	27.3 ± 2	26.4 ± 2.2	26.9 ± 2	0.01
30^{0/7} – 25^{6/7}	25 (28)	23 (25)	59 (46)	43 (33)	
25^{0/7} – 28^{6/7}	43 (49)	46 (50)	49 (38)	69 (53)	
28^{0/7} – 32^{0/7}	22 (24)	22 (24)	20 (16)	19 (15)	
Birth weight	876 ± 202	929 ± 202	831 ± 212	895 ± 216	0.006
< 749g	26 (29)	20 (22)	53 (37)	34 (26)	
750 – 999g	35 (39)	31 (34)	42 (38)	50 (38)	
1000 – 1249g	29 (32)	40 (44)	33 (25)	47 (36)	
Stillborn for gestational age	18 (20)	9 (10)	18 (14)	10 (8)	0.04
Singleton	49 (54)	49 (54)	72 (56)	97 (74)	0.03
Twins	45 (50)	44 (48)	67 (52)	65 (50)	0.94
Apgar at 1min of life	5 [3-6]	4 [2-6]	3 [2-5]	4 [2-6]	<0.001
Apgar at 5min of life	7 [6-8]	7 [5-7]	6 [5-7]	7 [6-8]	<0.001

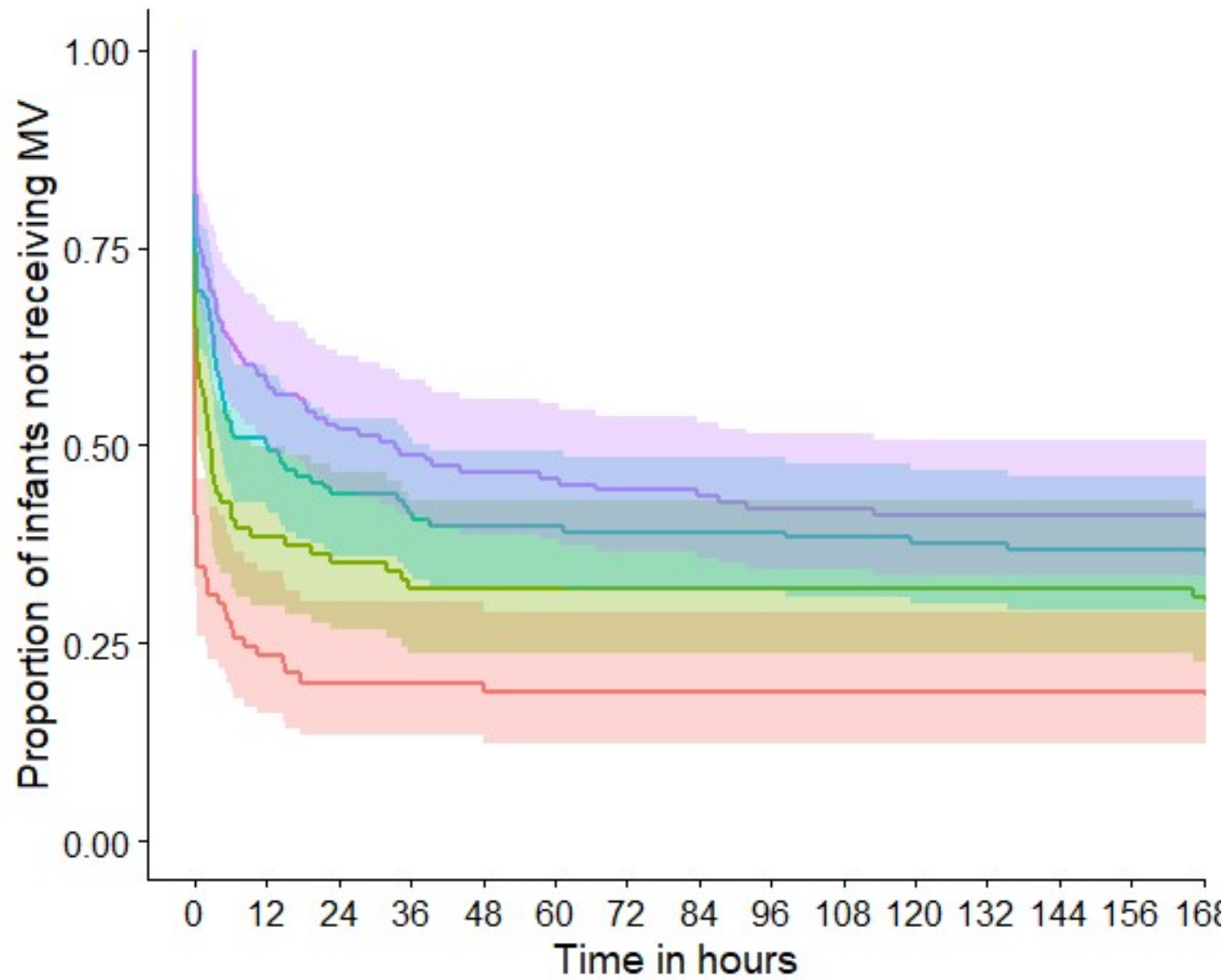
	Pre (N = 90)	Period 1 (N = 91)	Period 2 (N = 128)	Period 3 (N = 131)	P-value
Management in the DR					
Positive Pressure Ventilation	69 (77)	74 (81)	119 (93)	116 (88)	0.02
CPAP	31 (34)	54 (59)	87 (68)	99 (75)	<0.001
Endotracheal Intubation	59 (65)	37 (41)	41 (32)	32 (24)	<0.001

Delivery Room



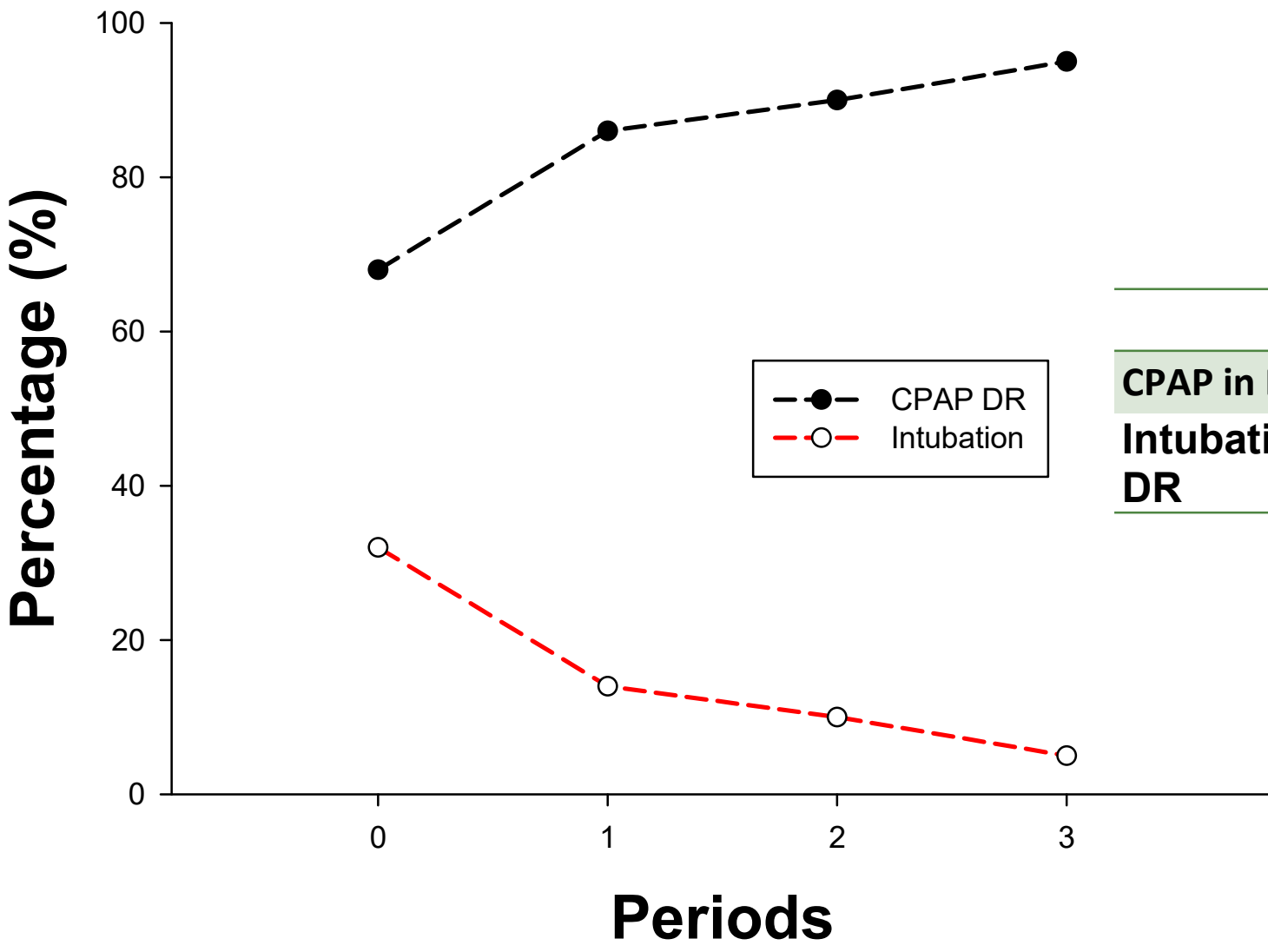
Time to intubation (<7 days)

Strata + period=0 + period=1 + period=2 + period=3





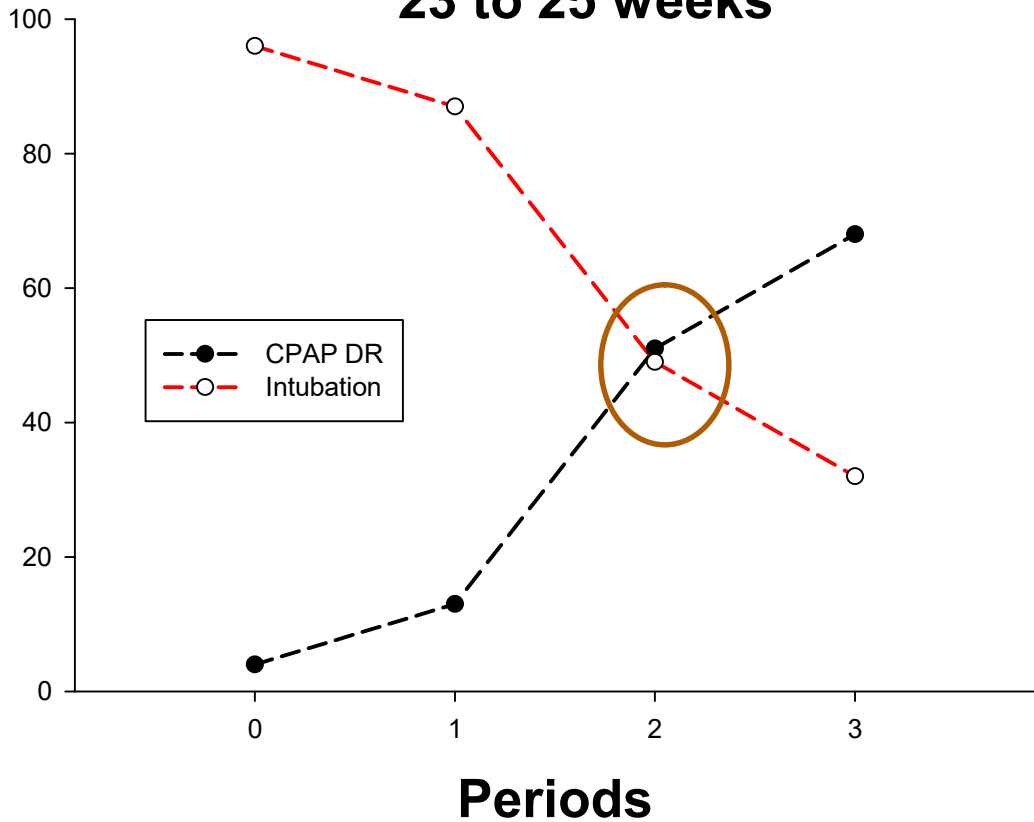
28 to 31 weeks



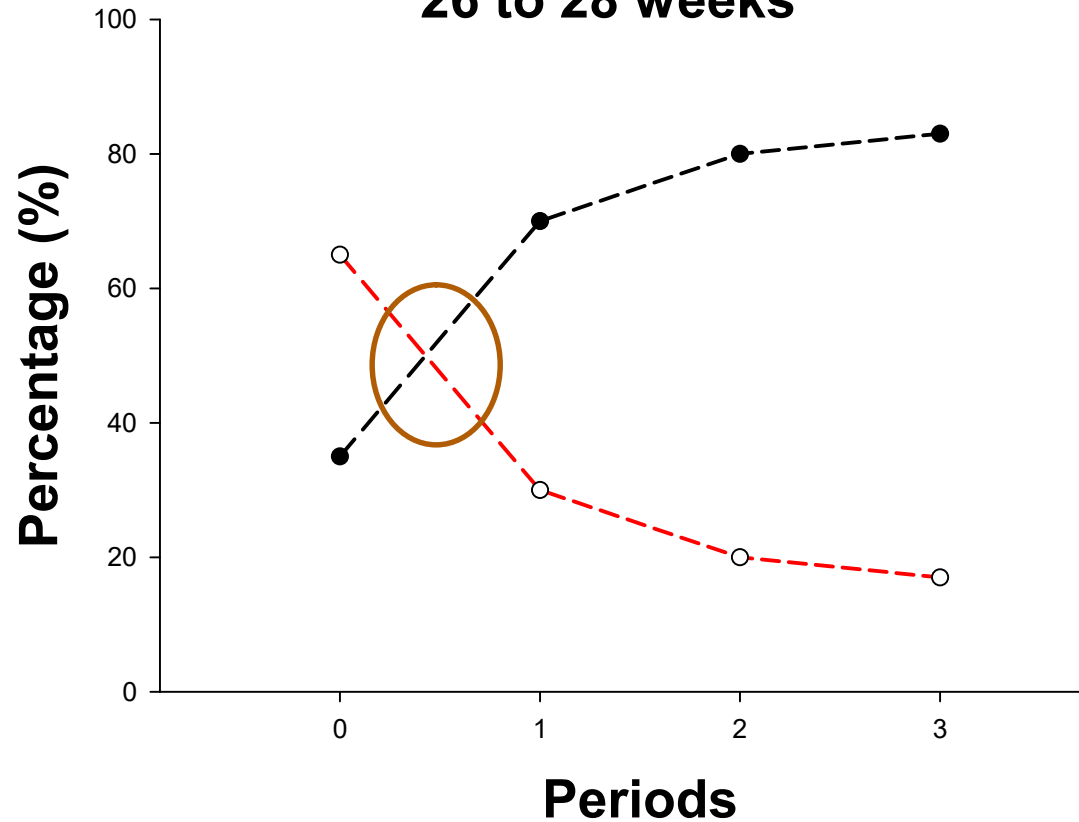
	PRE	1	2	3
CPAP in DR	15 (68)	19 (86)	20 (90)	28 (95)
Intubation DR	7 (32)	3 (14)	2 (10)	1 (5)



23 to 25 weeks



26 to 28 weeks

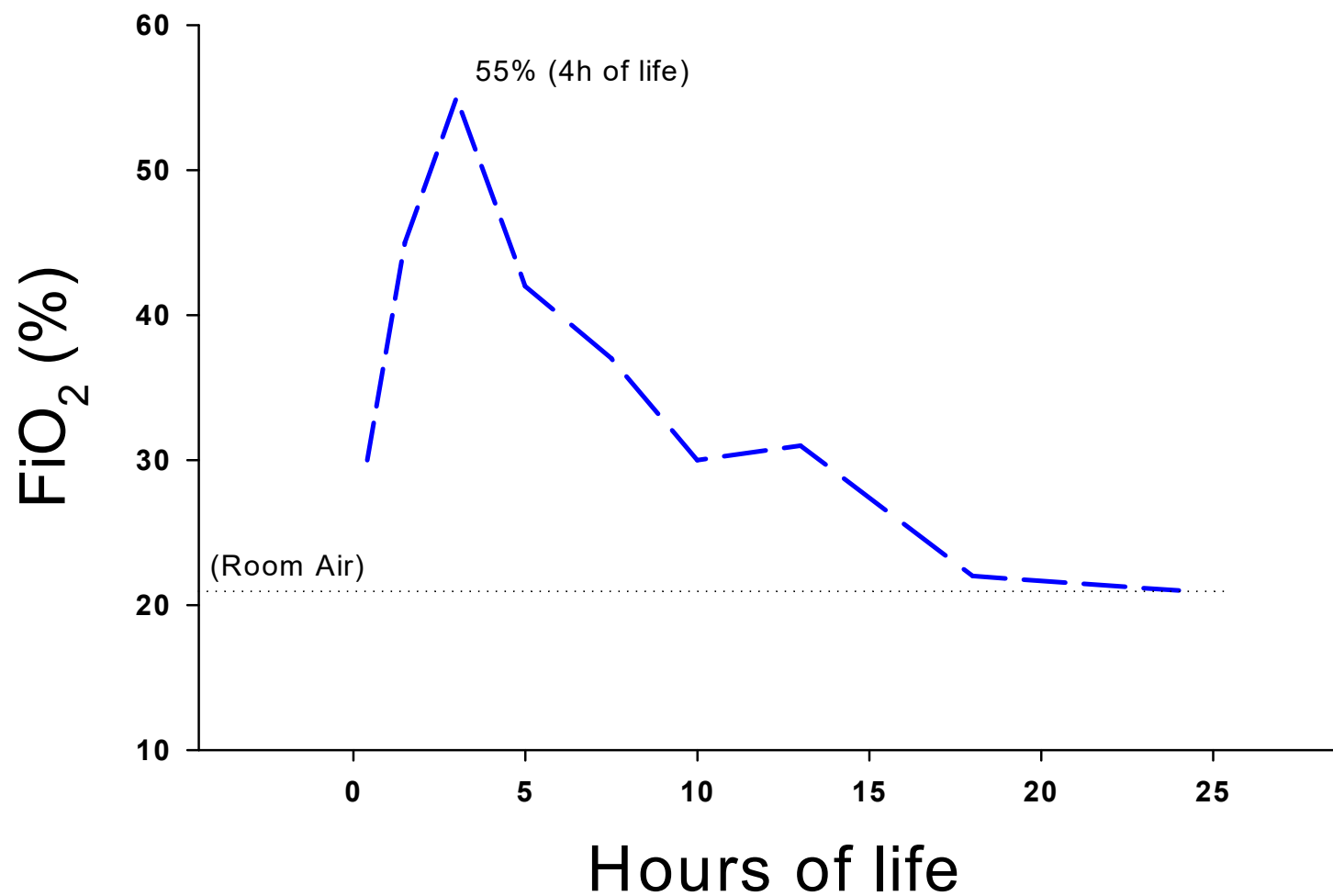


~~➤ CPAP than Intubation starts~~ ~~➤ CPAP than Intubation~~

Falha do CPAP(<72h) – Motivo

	2014/16 (n=24)	2016/18 (n=37)
amento de FiO ₂	20 (84%)	33 (89%)
amento do esforço respiratório	1 (4%)	1 (3%)
emência	1 (4%)	0
néias	2 (8%)	1 (3%)
adi/Desats	0	1 (3%)
idose Respiratória	0	1 (3%)

FiO₂ – primeiras 24h de vida



	Pre (N = 90)	Period 1 (N = 91)	Period 2 (N = 128)	Period 3 (N = 131)	P-value
AV (days)	7 [3-21]	7 [2-15]	16 [4-31]	11 [3-27]	0.11
PAP (days)	22 [11-30]	19 [11-28]	28 [15-38]	37 [29-47]	<0.001
IMV (days)	4 [0-17]	6 [0-15]	0 [0-7]	0 [0-7]	<0.001
INC (days)	0 [0-3]	6 [0-16]	5 [0-12]	0 [0-7]	<0.001
pneumothorax	8 (9)	4 (4)	10 (8)	4 (3)	0.19

	Pre (N = 90)	Period 1 (N = 91)	Period 2 (N = 128)	Period 3 (N = 131)	P-value
Death	13 (14)	11 (12)	17 (13)	9 (7)	0.23
Any BPD (2018 definition)	37 (41)	51 (56)	73 (57)	50 (38)	<0.001
BPD grade I	17 (16)	27 (30)	44 (34)	30 (23)	
BPD grade II	10 (9)	12 (13)	22 (17)	12 (9)	
BPD grade III or IIIa	10 (8)	12 (13)	7 (5)	8 (6)	
Death/Severe BPD	23 (26)	23 (25)	24 (19)	20 (15)	- 42%
Any BPD (2001 definition)	38 (42)	43 (47)	82 (64)	59 (45)	<0.001
Mild	9 (10)	6 (6)	15 (12)	18 (14)	
Moderate	24 (27)	27 (30)	58 (45)	34 (26)	
Severe	5 (5)	10 (11)	9 (7)	7 (5)	
Death/Severe BPD	18 (20)	21 (23)	26 (20)	16 (12)	- 60%

Death/severe BPD

Study	Center	N of patients	Death	BPD 3	Combined n (%)
et al, 2021 - A	NRN 19 academic centers	9.966	10%	9%	1836 (19%)
en et al, 2021 DIATRICALS	VON 715 US hospitals	24.896	10%	4%	3485 (14%)
en et al, 2022 C Fetal & neonatal	NRN 19 academic centers	9.181	11%	6%	1560 (17%)
es G et al (unpublished)	Montreal NICU 6 years	350	7%	1%	28 (8%)

Other Outcomes

	Pre (N = 90)	Period 1 (N = 91)	Period 2 (N = 128)	Period 3 (N = 131)	P-value
Any IVH	27 (30)	26 (28)	46 (35)	40 (30)	0.52
Severe IVH (III or worse)	13 (14)	10 (11)	22 (17)	20 (15)	0.64
NEC (stage IIa or worse)	7 (8)	13 (14)	8 (6)	7 (5)	0.11
PDA treatment	38 (42)	10 (11)	0	4 (3)	<0.001
Late onset sepsis	29 (32)	32 (35)	30 (23)	22 (17)	0.003
Postnatal steroids	43 (48)	28 (31)	54 (42)	45 (34)	0.06
Length of stay (days)	86 [49-125]	84 [31-109]	91 [61-120]	85 [64-108]	0.99

OPTMIST Trial

23 to 28 weeks



46% intubated in the DR

30% never reached intubation criteria

24% were eligible

9.3% were included (n=485)

Comparison (MCH 2014-2018)

	Controls
Gestational Age, weeks [median]	27
Birth Weight, grams (mean)	928
IV < 72h	72%
Death	7.8%
BPD	50%
Severe BPD (class III)	
Severe BPD_Early Death (class IIIa)	

MCH Bubble CPAP protocol (2014-2020)

25% intubated in the delivery room

46%

75% transferred to the NICU on bubble CPAP

54%

37% required intubation and surfactant

37%

15% needed O₂ at 36 weeks

45%

1% had severe BPD



DBP é um resultado que realmente importa para as famílias?

Se um RN está recebendo O_2 ou não na IGC de 36 ou 40 sem provavelmente isso é de pouca importância para as famílias se criança for para casa sem oxigênio e sem sintomas respiratórios significativos

Corticoide Pós Natal e DBP

LE 2 Randomised trials reporting both BPD outcomes and long-term respiratory outcomes

Study	Interventions compared	Impacts on BPD of the active treatment	Impacts of the active treatment on long-term respiratory outcomes
Port	Prophylactic CPAP vs intubation for surfactant	No change	Prophylactic CPAP led to less asthma, fewer BPD exacerbations, fewer respiratory hospitalizations, and fewer negative respiratory consequences
LSURF	Late surfactant vs placebo	No change	Fewer infants with pulmonary morbidity and fewer receiving oxygen at follow-up
de et al	Late surfactant vs placebo	No change	Fewer rehospitalisations and fewer deaths after discharge
SOD	Intratracheal recombinant SOD vs placebo	More BPD	Less respiratory medication use, and fewer visits
et al	Early postnatal dexamethasone vs placebo	Less BPD	No difference in rehospitalisations or deaths, infections, and identical lung function

Thanks ! Obrigado!!!

