

Uso terapêutico de corticosteroides inalados em prematuros com broncodisplasia pulmonar: Uma revisão de literatura dos últimos 25 anos

Therapeutic use of inhaled corticosteroids in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: A literature review of the last 25 years

Uso terapéutico de corticoesteroides inhalados en recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar: Una revisión de la literatura de los últimos 25 años

Recebido: 31/08/2025 | Revisado: 08/09/2025 | Aceitado: 09/09/2025 | Publicado: 10/09/2025

Maressa Prieto Souza de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3725-0515>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: maressaprieto@gmail.com

Keila Maria Lima Miguel Lorenzi

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1990-9674>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: keilalorenzi@terra.com.br

Resumo

Introdução: A displasia broncopulmonar (DBP) é definida como condição caracterizada pela dependência de oxigenioterapia de alta concentração e/ou ventilação mecânica até a 36ª semana pós-concepção, associada a alterações radiológicas. O objetivo desta revisão é analisar de forma crítica e sistematizada a eficácia e a segurança dos corticosteroides inalatórios no manejo da broncodisplasia pulmonar em prematuros, possibilitando uma conclusão fundamentada nas melhores evidências disponíveis até o momento. Foi realizada uma pesquisa tipo revisão de literatura tipo narrativa, de documentos encontrados nos sites oficiais do PubMed®, Scielo®, Cochrane Library®, Science Direct® e Springer Link®, disponíveis entre os anos de 2000 e 2025, de acesso ao público. Resultados: As buscas resultaram em 1492 artigos no total, e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 25 artigos. Conclusão: A revisão da literatura evidencia que, apesar da maioria dos estudos demonstrarem resultados positivos no uso de corticoides inalatórios, como Beclometasona e Budesonida, ainda não existe uma padronização das doses ou tempo de uso. Apesar dos avanços, ainda existem divergências significativas quanto a sua eficácia, segurança e efeitos a longo prazo. Essa heterogeneidade reflete a complexidade do manejo da DBP, por isso é essencial analisar de forma crítica e sistematizada a eficácia e a segurança dos corticosteroides inalatórios, possibilitando uma conclusão fundamentada nas melhores evidências disponíveis até o momento.

Palavras-chave: Displasia broncopulmonar; Recém-nascido prematuro; Terapêutica; Corticosteroides inalatórios.

Abstract

Introduction: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is defined as a condition characterized by the dependence on high-concentration oxygen therapy and/or mechanical ventilation up to the 36th post-conception week, associated with radiological changes. The objective of this review is to critically and systematically analyze the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in the management of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants, allowing for a conclusion based on the best available evidence to date. A narrative literature review was conducted of documents found on the official websites of PubMed®, Scielo®, Cochrane Library®, Science Direct®, and Springer Link®, available between 2000 and 2025, with public access. Results: The searches resulted in a total of 1492 articles, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 25 articles were selected. Conclusion: The literature review shows that although most studies demonstrate positive results in the use of inhaled corticosteroids, such as Beclomethasone and Budesonide, there is still no standardization of doses or duration of use. Despite the advances, significant divergences still exist regarding their efficacy, safety, and long-term effects. This heterogeneity reflects the complexity of managing BPD, which is why it is essential to critically and systematically analyze the efficacy and safety of inhaled corticosteroids, allowing for a conclusion based on the best available evidence to date.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia; Infant premature; Therapeutics; Inhaled corticosteroids.

Resumen

Introducción: La displasia broncopulmonar (DBP) se define como una condición caracterizada por la dependencia de oxigenoterapia de alta concentración y/o ventilación mecánica hasta la semana 36 postconcepción, asociada a

alteraciones radiológicas. El objetivo de esta revisión es analizar de forma crítica y sistemática la eficacia y la seguridad de los corticosteroides inhalados en el manejo de la displasia broncopulmonar en prematuros, permitiendo una conclusión fundamentada en las mejores evidencias disponibles hasta el momento. Se realizó una investigación tipo revisión bibliográfica narrativa, a partir de documentos encontrados en los sitios web oficiales de PubMed®, Scielo®, Cochrane Library®, Science Direct® y Springer Link®, disponibles entre los años 2000 y 2025, de acceso público. Resultados: Las búsquedas resultaron en un total de 1492 artículos, y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 25 artículos. Conclusión: La revisión de la literatura evidencia que, aunque la mayoría de los estudios muestran resultados positivos con el uso de corticosteroides inhalados, como Beclometasona y Budesonida, aún no existe una estandarización de las dosis ni del tiempo de uso. A pesar de los avances, todavía existen divergencias significativas en cuanto a su eficacia, seguridad y efectos a largo plazo. Esta heterogeneidad refleja la complejidad del manejo de la DBP, por lo que es esencial analizar de forma crítica y sistemática la eficacia y la seguridad de los corticosteroides inhalados, permitiendo una conclusión fundamentada en las mejores evidencias disponibles hasta el momento.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar; Recién nacido prematuro; Terapéutica; Corticosteroides inhalados.

1. Introdução

A displasia broncopulmonar (DBP) é definida como uma doença pulmonar crônica que acomete os recém-nascidos prematuros, marcada pela dependência de oxigênio por mais de 28 dias com frações inspiradas de oxigênio acima de 21% ou ventilação mecânica até idade gestacional corrigida de 36 semanas (Costa, 2013; Dini; Ceccarelli & Celi, 2024; Fernandes, 2012; Monte et al, 2005; Moreira & Guerra, 2023; Northway et al, 1967; Stoecklin; Simpson & Pollow, 2019).

Tal definição passou por múltiplas atualizações desde 1967, quando foi citada pela primeira vez por Northway, Rosan e Porter (1967), relatando recém-nascidos prematuros que, por dificuldades respiratórias, receberam assistência ventilatória em alta pressão e oxigenioterapia em alta concentração, evoluindo com dependência de oxigenioterapia e padrão radiológico com lesões pulmonares descritas como císticas.

Em um estudo global realizado em 2021, a incidência da DBP na visão global foi de cerca 47,75% nos bebês prematuros em todos os continentes, com maior destaque a América do Norte de 18-89%, altamente associados com a infraestrutura neonatal avançada (Siffel et al, 2021). Já em 2024 Moreira et al, diante de uma revisão sistemática envolvendo 672.769 prematuros, houve uma estimativa de 21% de casos de DBP, sendo liderado pela Oceania em primeiro lugar com uma maior proporção de RNs prematuros e de baixo peso.

Já no âmbito latino americano, o estudo NEOCOSUR (2011) multicêntrico, identificou uma incidência de 24,4% de DBP nos RNs de muito baixo peso, onde os dados brasileiros contribuíram de forma significativa no valor geral. No Brasil, os estudos apresentados por Pacheco et al, (2003), Santana et al (2004), e Cruz et al (2009), apresentaram valores semelhantes entre 22,1 e 26,6% de incidência, indo ao encontro com estudo multicêntrico nacional que encontrou 24% (Guinsburg et al, 2011) e os 27,3% no estudo de Menezes et al, 2024.

Tais números expressivos refletem não só a semelhança regional, mas também o aumento da sobrevivência dos RNs prematuros que, devido a melhora nas taxas de sobrevivência, tornam-se suscetíveis a fatores de risco para o desenvolvimento da DBP. Dentre eles a ventilação mecânica, exposição a oxigenioterapia em altas concentrações, infecções hospitalares, desnutrição, estresse oxidativo, barotrauma, os quais somados a predisposição genética e familiar (Fernandes, 2012; Mokres; Lavoie; Pham e Jang, 2008; Parai e Hilgenforff, 2010), sexo masculino (Bose et al, 2009), e imaturidade do sistema respiratório culminam com a lesão pulmonar e cronicidade da doença (Ambalavanan et al, 2008; Costa, 2013; Dini; Ceccarelli & Celi, 2024; Procianoy, 1998).

A fisiopatologia, intimamente ligada a esses fatores de risco, se dá pela suscetibilidade estrutural e bioquímica do pulmão imaturo, que, diante da toxicidade do oxigênio, desencadeia através de citocinas inflamatórias um estado inflamatório favorecendo o aumento da permeabilidade vascular, migração de células imunológicas e a persistência do processo

inflamatório resultando em lesão tecidual (Abman, 2006; Bose; Dammann & Costa, 2013; Kotecha; Wilson & Wangoo, 1996; Laughon, 2008).

Essa patogênese, em um pulmão ainda não completamente desenvolvido, promove alterações na complacência, ventilação e frequência respiratória, intensificando o extravasamento de líquidos e assim causando o volutrauma, além de favorecer a geração de radicais livres que perpetuam a destruição tissular causando fibrose intersticial (Costa, 2013; Hansen; Barnes e Folkman, 2010; Leone & Finer, 2010; Zeitlin; El Ayoubi & Jarreau, 2010). O aumento da frequência respiratória aumenta o espaço morto e reduz a complacência pulmonar, aumentando a resistência das vias aéreas, podendo levar a hipertensão pulmonar, provocando alterações cardiovasculares secundárias (El-Saie et al, 2023; Fernandes, 2012; Procianoy, 1998).

As alterações mecânicas respiratórias e inflamatórias pulmonares provocam manifestações clínicas como: taquipneia, desconforto respiratório associado a sinais de esforço como tiragem, hipoxemia e dessaturação, cianose, sibilância, roncosp e infecções secundárias (Bancalari & Claure, 2006; El-Atawi et al, 2024; Wang et al, 2023). Tais são evidenciadas também através de exames de imagem como radiografia de tórax, cuja a primeira descrição em estágios foi apresentada por Northway (1967), apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Estágios de DPB descritos por Northway (1967).

ESTÁGIO	PERÍODO PÓS NATAL	ACHADOS RADIOLÓGICOS
I	1º - 3º dia	Opacidades em vidro fosco, volume pulmonar reduzido, broncograma aéreo
II	4º ao 10º dia	Opacidades difusas, perda do contorno cardíaco, infiltrado alveolar mais grosseiro
III	11º ao 20º dia	Áreas de hiperlucência e opacidade mista ("bolhas"), padrão heterogêneo
IV	Após 28 dias	Hiperinsuflação, bolhas grandes, espessamento intersticial, possível cardiomegalia

Fonte: Northway (1967).

Embora tal descrição não seja mais utilizada para classificação de gravidade, ainda servem como referência das fases evolutivas, sendo atualmente baseada em critérios clínicos e suporte ventilatório aos quais foram reavaliados e repropostos em 2018, com maior enfoque no tipo de ventilação fornecida, ambos apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 - Classificação da gravidade DBP (NICHD 2001 versus NICHD 2018).

NICHD 2001	
Gravidade	Critério clínico nas 36 semanas
Leve	Necessidade de O ₂ por ≥ 28 dias, mas em ar ambiente com 36 semanas
Moderada	Necessidade de O ₂ $< 30\%$ com 36 semanas
Grave	Necessidade de O ₂ $\geq 30\%$ e/ou ventilação invasiva
NICHD 2018	
Grau 1	Suporte não invasivo (ex.: cânula nasal de baixo fluxo < 2 L/min)
Grau 2	CPAP; cânula nasal de alto fluxo ≥ 2 L/min ou O ₂ $\geq 30\%$
Grau 3	Ventilação invasiva (ex.: tubo orotraqueal, traqueostomia)

Fonte: NICHD adaptada por Jobe & Bancalari (2001); NICHD adaptada por Higgins et al. (2018).

Ainda assim, os achados radiológicos, como hiperinsuflação pulmonar e espessamento peribronquico na radiografia, além do espessamento intersticial em padrão de “pedras de calçada” e atelectasias na tomografia, permanecem característicos da DBP (Procianoy, 1998; Vanhaverbeke et al., 2020). Apesar de não possuírem boa sensibilidade para avaliação funcional pulmonar (Fernandes, 2012).

A presença de alterações estruturais, indicativas de progressão da doença, reforçam a importância de estratégias terapêuticas direcionadas a redução da injúria pulmonar com foco na otimização da oxigenação, reduzindo as complicações ao longo prazo associadas a patologia. Dessa forma, entende-se que o tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar que inclui desde intervenções clínicas e respiratórias até nutricionais.

O tratamento inicialmente se baseia na estabilidade nutricional e do bem estar do recém-nascido, em questão termostática e nutrição, permitindo a otimização do desenvolvimento e crescimento, os quais são essenciais para recuperação geral do indivíduo (Bancalari; Jain, 2019). Ademais, o manejo terapêutico desempenha um papel complementar nessa recuperação, reduzindo a inflamação pulmonar e melhorando o suporte ventilatório (Higgins et al, 2018).

Dentre as opções terapêuticas, temos os corticoides sistêmicos e inalatórios altamente utilizados em casos de DBP, bem como diuréticos, broncodilatadores sempre associados a suporte ventilatório adequado. Os corticoides atuam diretamente na redução da inflamação pulmonar, suprimindo a resposta inflamatória e o edema, melhorando a função pulmonar e permitindo extubação precoce, ou seja, menor exposição a oxigenioterapia (Higgins et al, 2018).

Porém, o uso cuidadoso dos corticoides deve ser considerado, visto que esses podem ter potenciais efeitos adversos a nível sistêmico, como alterações metabólicas e efeitos neurológicos, como atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (Doyle et al, 2017). Por isso, a via de administração reflete na escolha do fármaco, sendo idealizada a via inalatória como uma tentativa de redução de danos e efeito direto no sistema respiratório – como feito em outras patologias de cunho pulmonar.

No entanto, apesar de eficaz em outras situações clínicas, o efeito dos corticoides inalatórios na DBP ainda é um debate sem consenso, visto que alguns ensaios clínicos mostram benefícios e outros não apresentam diferenças significativas (Baud et al, 2022; Onland et al, 2017), sendo, portanto, fundamental que esse seja utilizado de forma individualizada até o momento.

Nos últimos anos, o tratamento da broncodisplasia pulmonar tem recebido uma atenção crescente, especialmente no que diz respeito ao uso de corticosteroides inalatórios, fármacos esses já empregados com sucesso em outras doenças pulmonares. Contudo, os resultados na DPB ainda são controversos. Diante dessas divergências, o objetivo desta revisão é analisar de forma crítica e sistematizada a eficácia e a segurança dos corticosteroides inalatórios no manejo da

broncodisplasia pulmonar em prematuros, possibilitando uma conclusão fundamentada nas melhores evidências disponíveis até o momento.

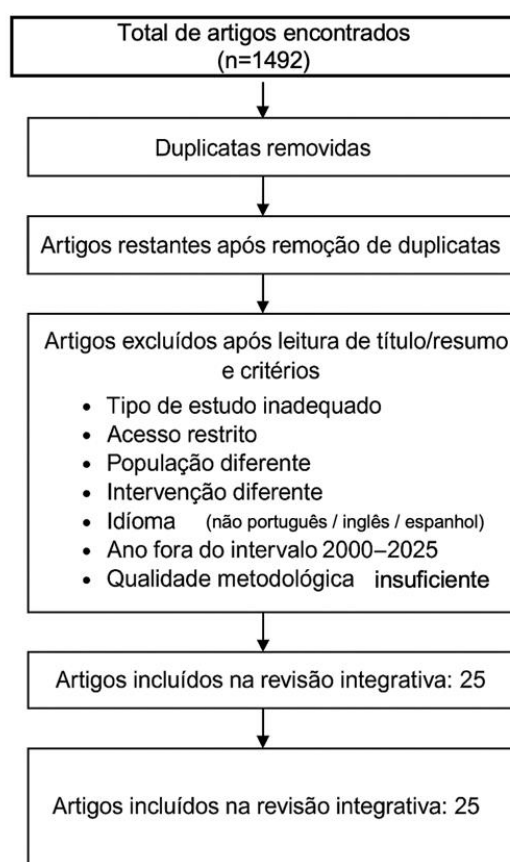
2. Metodologia

A pesquisa é do tipo não experimental, descritiva, revisão de literatura tipo narrativa (Crossetti, 2012). O delineamento do estudo possui uma amostra variável que dependerá da avaliação dos documentos levantados e posteriormente filtrados durante a análise prévia das fontes (Pereira et al., 2018; Shitsuka et al., 2014).

A busca dos artigos será conduzida pelo próprio pesquisador, por meio das plataformas oficiais PubMed®, Scielo®, Cochrane Library®, Science Direct® e Springer Link®, abrangendo publicações disponíveis entre os anos de 2000 e 2025, ou seja, os últimos 25 anos, e de total acesso público. Serão utilizadas palavras chave como broncodisplasia, prematuridade, tratamento e corticoide inalatório para filtrar os artigos estudados. Por se tratar de uma revisão sistemática de caráter descritivo, não será realizada meta-análise ou análise estatística (Vieira, 2021).

Os artigos incluídos constaram nos sites oficiais do PubMed®, Scielo®, Cochrane Library®, Science Direct® e Springer Link®. Estes devem ter sido publicados entre anos 2000 e 2025, com total acesso ao público e contemplando o tema: o uso de corticoides inalatórios nos pacientes prematuros broncodisplásicos. Sendo excluídos os demais que não se encaixavam nos critérios.

Figura 1 - Fluxograma explicando a seleção dos artigos para a revisão bibliográfica.



Fonte: Imagem criada com auxílio de inteligência artificial (DALL·E 3, OpenAI).

Trata-se de uma revisão de literatura sem análise específica de dados, tendo como característica metodológica a exposição e comparação de dados entre bibliografias, através da síntese qualitativa estudos incluídos. E como ponto fraco os estudos avaliados podem apresentar variabilidade metodológica, populacional ou de resultados, a análise de dados se baseará na comparação narrativa, destacando semelhanças, divergências e padrões emergentes. Além do risco de viés na condução da revisão, é importante considerar os riscos inerentes à metodologia como: viés de publicação, a heterogeneidade dos estudos incluídos, falhas na extração de dados, limitações na estratégia de busca, avaliação inadequada da qualidade dos estudos e interpretações subjetivas dos resultados. Esses fatores podem impactar negativamente as conclusões obtidas através da revisão literatura.

No entanto, o ponto forte da pesquisa é justamente a sintetização de dados diversos, permitindo uma visão geral sobre a doença e os últimos avanços relacionados a mesma, permitindo identificar padrões e tendências que servirão de base para o desenvolvimento de ações preventivas com enfoque populacional e saúde pública.

3. Resultados

Encontram-se descritos abaixo, no Quadro 3, os estudos encontrados, de acordo com as características descritas no tópico metodologia. Os mesmos serão apresentados através de uma tabela, e discutidos no tópico a seguir.

Quadro 3 - Revisão de literatura - Uso de corticoides inalatórios em prematuros (2000-2025).

Estudo e ano	Número de pacientes	Objetivo	Método	Intervenção realizada	Grupo controle	Resultados
Gupta et al, 2000	N= 161 RN < 33 sem Muito baixo peso	Redução da inflamação pulmonar e prevenção de DBP com uso de beclometasona inalatória através a avaliação do aspirado traqueal	Estudo clínico randomizado e controlado	Beclometasona inalatória 40mcg/kg/dia durante 4 semanas	Placebo	Redução IL8 e IL-1ra indicando efeito anti inflamatório e menor necessidade de corticoides sistêmicos e menor incidência de DBP
Halliday 2001	N = 570 RN < 30 sem Sem descrição de peso	Comparar uso precoce (< 3dias) e tardio (>15 dias) de terapia esteroide e dexametasona com budesonida inalatória em pacientes com risco de desenvolver doença pulmonar crônica	Estudo clínico randomizado multicêntrico	Budesonida inalatória 200mcg/puff durante 12 dias ou até extubação Dexametasona 0,5mg/kg/ds 2x/dia 3 dias com redução gradual após	-	Nenhum achado foi estatisticamente significativo Uso de corticoides precoce melhorou os desfechos respiratórios e uso precoce corticoide sistêmico aumento eventos adversos
Shah et al (2003)	N= 256 RN < 33 sem Muito baixo peso	Avaliar uso de corticoides inalatórios comparado aos sistêmicos durante primeiras 2 semanas de vida na redução da DBP	Ensaio clínico randomizado com metanálise	Beclometasona 3 puffs 3x/dia a partir do 3º dia até 28º dia Dexametasona 0,5mg/kg/dia 2x/dia durante 3 dias com progressiva retirada até suspensão	-	Sem evidência de vantagem no uso dos corticoides inalatórios em relação aos sistêmicos Inalatórios tem menos efeitos adversos metabólicos
Halliday et al. (2003)	N = 250 RN < 30 sem Muito baixo peso	Avaliar budesonida inalatória como prevenção DBP	Ensaio clínico randomizado	Budesonida inalatória precoce 500mcg 2x/dia por 28 dias	Placebo	Redução significativa na incidência de DBP e necessidade de suporte ventilatório Sem efeitos colaterais graves
Doyel et al (2006)	N = 150 RN < 32 sem	Investigar efeitos da budesonida inalatória na redução da DBP e melhora da função pulmonar	Estudo clínico	Budesonida inalatória 500mcg 2x/dia durante 2-4 semanas	Sem corticoide inalatório Rotina habitual	Melhora significativa da função pulmonar, redução da incidência e severidade da DBP Pouco efeitos adversos relatados
Bassler et al. (2015)	N = 863 RN < 28 sem Extremo baixo peso	Avaliar budesonida inalatória ou intratraqueal como prevenção DBP	Ensaio clínico randomizado	Budesonida inalatória precoce 500mcg 2x/dia por 28 dias	Placebo	Redução significativa na incidência de DBP, mas sem evidência para uso rotineiro Aumento da mortalidade em subgrupo analisado
Nakamura et al (2016)	N = 211	Eficácia da budesonida inalatória na prevenção de DBP em prematuros	Ensaio clínico randomizado multicêntrico controlado e duplo cego	Budesonida 0,25mg/dia por 28 dias	Placebo	Corticoides inalatórios não tiveram efeitos na prevenção de DBP severa
Shinwell et al (2016)	Meta-análise	Determinar segurança e eficácia dos corticoides inalatórios na prevenção e tratamento de DBP ou morte em prematuros	Revisão sistemática e meta-análise	Corticoides inalatórios	-	Aparentemente tem uma redução do risco de DBP com uso de corticoides inalatórios
Basslet et al (2017)	N = 863 RN < 28 sem Extremo baixo peso	Avaliar efeitos a longo prazo da budesonida inalatória	Estudo de seguimento do ensaio clínico randomizado	Budesonida inalatória precoce 500mcg 2x/dia por 28 dias	Placebo	Melhora da DBP ao uso de corticoide inalatório, e sem diferença no neurodesenvolvimento após 2 anos

Estudo e ano	Número de pacientes	Objetivo	Método	Intervenção realizada	Grupo controle	Resultados
Doyle et al (2017)	N = 1285 Meta-análise	Avaliar eficácia dos corticoides inalados na DBP	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Corticoides inalatórios	Placebo	Redução significativa do risco de DBP sem aumento de mortalidade ou efeitos adversos
Lin et al (2017)	N = 3249 Meta-análise	Avaliar eficácia e segurança dos corticoides inalados e corticoides com surfactante na DBP	Meta-análise com análise de ensaios clínicos	Corticoides inalatórios	Placebo	Corticoides inalatórios tem eficácia moderada na prevenção de DBP, porém com maior evidência quando administrados intra traqueal com surfactante
Onland et al. (2017)	N = 232 Meta-análise	Revisão sobre corticoides inalatórios para redução da morte e incidência de DBP	Revisão sistemática e meta-análise	Corticoides inalatórios	Placebo	Sem evidência consistente para recomendação de corticoides inalatórios
Shah et al (2017)	N= 294 RN ≤ 32 semanas Muito baixo peso	Determinar efeito corticoides inalatórios versus sistêmicos na prevenção DBP	Revisão sistemática e meta-análise	Budesonida inalatória 2-3 puffs 250mcg 3x/dia por 28 dias ou 400mcg/kg 2x/dia por 12 dias OU Dexametasona 0,5 mg/kg/d 1-2x/dia por 3 dias seguidos	-	Sem evidências Sem recomendação do uso de corticoides inalatórios em detrimento aos sistêmicos, apesar de menos efeitos colaterais
Zhang et al (2017)	N = 3249 Meta-análise	Avaliar eficácia e segurança da administração por via aérea (inalação ou instilação) para prevenção DBP	Revisão sistemática e meta-análise	Budesonida 200-300mcg/dia Budesonida + surfactante 0,25mg/kg por via intratraqueal	Placebo Cuidados habituais Corticoides sistêmicos	Corticoides por via aérea são eficazes e seguros, porém a combinação budesonida e surfactante teve melhor risco-benefício
Bassler et al (2018)	N = 863 RN < 28 sem Extremo baixo peso	Efeitos a longo prazo, no neurodesenvolvimento, dos corticoides inalatórios utilizados para prevenir DBP	Estudo de seguimento do ensaio clínico randomizado	Budesonida inalatória precoce 200-400mcg 2x/dia por 28 dias	Placebo	Budesonida não é um risco para o neurodesenvolvimento, mas a mortalidade foi maior no grupo que usou budesonida
Raghuram et al (2018)	N = 41 RN < 32 sem Muito baixo peso	Dose efetiva de corticoides inalatórios no tratamento de crianças ventilatório-dependentes	Estudo não randomizado de dose escala	Beclometasona 2x/dia por 7 dias Divididos em 4 grupos com doses 200-400-600-800mcg	-	Houve redução na FIO2 pós tratamento com 800mcg, sem complicações significativas, mas sem alcance de eficácia terapêutica
Onland et al. (2018)	Meta-análise	Eficácia e segurança de corticosteroides inalados na DBP	Revisão sistemática e meta-análise	Budesonida e surfactante 200-500mcg 2x/dia	Placebo	Sem diferença significativa
Currie et al. (2019)	N = 253 RN < 30 sem Extremo baixo peso	Avaliar uso de budesonida inalatória na prevenção de DBP	Estudo prospectivo	Budesonida inalatória 500mcg 2x/dia por 28 dias	-	Redução da necessidade de oxigênio suplementar e melhora clínica Sem efeitos adversos graves

Estudo e ano	Número de pacientes	Objetivo	Método	Intervenção realizada	Grupo controle	Resultados
Kim et al (2020)	N = 80 RN < 30 sem Muito baixo peso	Comparar corticoides inalatórios com sistêmicos no manejo da DBP	Ensaio clínico randomizado	Budesonida inalado 2x/dia	Hidrocortisona IV	Inalado teve menos efeitos adversos comparado aos sistêmicos Porém ambos com eficácia similar na DBP
Nair et al (2022)	N = 120 RN < 32 sem Muito baixo peso	Avaliar eficácia e segurança da budesonida inalatória	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e paralelo	Budesonida 100 µg inalado 2x/dia durante 7 dias	Placebo	Redução modesta na DBP sem efeitos adversos graves
Park et al. (2023)	N = 90 Prematuros com DBP moderada e grave	Avaliar impacto pulmonar do uso corticoide inalatório a longo prazo em prematuros om DBP moderada e grave	Estudo observacional longitudinal	Budesonida inalatória durante 12 semanas	-	Melhora sustentada da função pulmonar até 2 anos sem aumento das complicações ao uso de corticoides
Urs et al (2023)	N = 170 Pacientes 6-12 anos nascidos prematuros (< 32sem)	Testar se os corticoides inalatórios melhoram a função pulmonar em crianças nascidas prematuras	Ensaio clínico randomizado duplo cego e controlado	Fluticasona 125 µg 2x/dia por 12 semanas	Placebo	O grupo tratado teve melhora da função pulmonar
Leon et al (2024)	N= 661 RN < 28 sem Extremo baixo peso	Uso de corticoides inalatórios ambulatorialmente em crianças com DBP	Estudo observacional retrospectivo – revisão de prontuários	Sem descrição	Nunca utilizaram corticoide inalatório	Uso ambulatorial foi associado com maior incidência de asma precoce e maiores internações e idas a emergência
Zhang, Zhang e Liao (2024)	Meta-análise	Avaliar eficácia de diferentes corticoides inalatórios em reduzir risco de DBP	Revisão sistemática e meta-análise	Budesonida 200-400mcg/dia Beclometasona 200-800mcg/dia Fluticasona 100-250mcg/dia	Placebo ou cuidados habituais	Corticoides inalatórios reduzem a incidência da DBP com um perfil de segurança favorável, mas pela heterogeneidade dos estudos sem possibilidade de estabelecer dosagem ou tipo do corticoide utilizado
Fontijn et al (2025)	N = 856 RN < 28 sem Extremo baixo peso	Avaliar se a administração de corticoides em período pré natal influencia nos efeitos da budesonida inalatória na prevenção DBP	Ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo cego controlado	Budesonida 400mcg 2x/dia nas primeiras 24h e depois 200mcg 2x/dia até cessar suporte ventilatório ou 32 semanas	Placebo	Budesonida inalatória reduz o risco de DBP independente do uso de corticoides em período pré natal

Fonte: Vide referências bibliográficas.

4. Discussão

Os estudos analisados durante essa revisão apresentaram resultados diversos no que se refere ao uso dos corticoides inalatórios no tratamento da DBP nos pacientes prematuros. A seguir, discute-se como essas evidências se alinham ou divergem entre si de acordo com os objetivos estabelecidos nesse trabalho.

4.1 Avaliar a eficácia dos corticosteroides inalados na função pulmonar em prematuros com broncodisplasia pulmonar no período pós-natal

A avaliação da função pulmonar pode ser realizada por diversos métodos, incluindo gasometria arterial, oximetria de pulso, índices ventilatórios permitindo cálculos como volume corrente, complacência e resistências das vias aéreas. Além dessas avaliações diretas, alguns estudos têm destacando o papel das citocinas inflamatórias como marcadores indiretos da função pulmonar, visto que o grau de inflamação está relacionado com piora da função pulmonar a longo prazo.

Estudos como Gupta et al (2000) evidenciaram que, após apenas uma semana de tratamento, os corticoides inalatórios reduziram de forma significativa as citocinas inflamatórias locais, sugerindo uma evolução clínica e funcional positiva. De forma complementar, Raghuram et al (2018) demonstraram uma redução significativa na necessidade de oxigênio suplementar e melhora dos parâmetros ventilatórios refletindo maior eficiência pulmonar.

Currie et al (2019) observaram diminuição das exacerbações respiratórias e melhoras dos sintomas respiratórios com o uso dos corticoides inalatórios. De forma semelhante, Urs et al (2023) identificaram melhoras significativas nos parâmetros espirométricos (FEV1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FVC: capacidade vital forçada; e relação FEV1/FVC) reforçando a melhora da função pulmonar e controle mais efetivo dos sintomas respiratórios.

Esses resultados foram reforçados por Parks et al (2023), que acompanhou a longo prazo prematuros com DBP que desenvolveram asma, destacando a melhora dos parâmetros espirométricos e redução do óxido nítrico exalado (FeNO), indicando mais uma vez a redução da inflamação pulmonar.

No entanto, as meta-análises realizadas por Onland et al (2017, 2018) não identificaram melhoras significativas. Ambos os estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com uso do corticóide e o placebo, reforçando a ausência de evidências consistentes que comprovem necessariamente a melhora clínica e funcional.

Tais achados indicam que, apesar dos resultados positivos em alguns estudos, o corticoide inalatório ainda não tem uma comprovação bem definida quanto ao benefício na função pulmonar, ressaltando a necessidade de pesquisas de maior qualidade metodológica com seguimento longitudinal e prolongado, com grupos controle, por exemplo.

4.2 Analisar o impacto do uso de corticosteroides inalados na redução e prevenção de broncodisplasia pulmonar do prematuro

Em sua maioria, os estudos analisados observaram que o uso dos corticoides inalatórios diminui tanto a incidência quanto a gravidade da DBP nos pacientes prematuros, sendo estudada como estratégia terapêutica promissora na redução da inflamação pulmonar e prevenção da evolução da DBP. Demonstrou-se que o fármaco tem efeito positivo na função pulmonar e, consequentemente, melhora significativa em uma menor frequência da DBP em neonatos prematuros.

Ensaio clínico randomizado, como Bassler et al (2015) e Bassler et al (2017), demonstram que o uso precoce da budesonida inalatória reduziu de forma significativa a incidência e o número de mortes de DBP. De forma semelhante aos achados de Kim et al (2020) e Nakamura et al (2016), constataram melhora importante nos parâmetros ventilatórios, reduzindo dependência de oxigenioterapia e prevenindo lesão pulmonar a longo prazo.

Tais benefícios mostraram maior impacto quando realizados em pacientes menores de 28 semanas (Park et al 2023), permitindo uma maior sobrevida e aumento das taxas de sobrevivência dos prematuros. No entanto, apesar dos resultados positivos encontrados, em diversos estudos como Halliday (2001), Onland et al (2017), Onland et al (2018), Shah et al (2017) não identificaram em suas pesquisas e avaliações evidências estatisticamente significativas que sustentem de forma conclusiva o uso dos corticoides inalatório como prevenção da DBP. Esta divergência reforça que a aplicação dos corticoides ainda é um ponto de debate na prática da neonatologia.

4.3 Estabelecer a segurança e possíveis efeitos adversos associados ao uso dos corticosteroides inalados em neonatos prematuros com broncodisplasia pulmonar

No que tange a segurança e efeitos adversos dos corticoides inalatórios, Shah et al (2003) compararam os corticoides sistêmicos e os inalatórios, descrevendo menos efeitos metabólicos no segundo modo. Tal achado foi reforçado por Shah et al (2017) que, apesar de não recomendar o uso inalatório sob o sistêmico, demonstrou a incidência menor de efeitos colaterais com o primeiro. No estudo realizado por Currie et al (2019) não foram notados efeitos adversos graves.

Doyle et al (2006) em seu ensaio clínico, observou poucos efeitos adversos, porém encontrou maior risco infeccioso (principalmente infecções respiratórias e sintomas irritativos das vias aéreas, como tosse). Também citou, apesar de não haver evidências claras, um possível atraso no crescimento. Este achado está em sintonia com a publicação de Halliday et al (2003).

Estudos mais recentes revelaram preocupações adicionais, como Leon et al (2024), identificando um aumento das internações hospitalares e visitas ao pronto atendimento em pacientes nascidos prematuros, extremo baixo peso e que fizeram uso prolongado de corticoide inalatórios, sugerindo potenciais impactos negativos a longo prazo no sistema respiratório.

No entanto, em relação a identificação de possíveis efeitos a longo prazo no desenvolvimento, os achados foram rebatidos por Bassler et al (2017) e Bassler et al (2018), estudos clínicos randomizados com número significativo de pacientes, que avaliaram os efeitos a longo prazo dos corticoides inalatórios e constataram não existir diferenças significativas no neurodesenvolvimento com o grupo controle.

Com base nos estudos avaliados, de forma geral, os corticoides inalatórios podem ser considerados mais seguros e possuem menos efeitos colaterais comparados aos sistêmicos. Contudo, é de suma importância estar atento a potenciais riscos de infecções, principalmente por se tratarem de pacientes já sob alto risco infeccioso devido ao próprio estado clínico de base. Importante também, ressaltar a necessidade de maiores estudos clínicos randomizados com grupo controle e tipo longitudinais com enfoque nos efeitos a curto, médio e longo prazo.

4.4 Comparar diferentes terapêuticas com corticosteroides inalados quanto à dose, duração e forma de administração na broncodisplasia pulmonar do prematuro

Entre os estudos que analisaram o uso de corticosteroides inalatórios na DBP (vide o Quadro 4) a beclometasona foi um dos fármacos mais utilizados (Doyle et al., 2006; Gupta et al., 2000; Halliday, 2001; Halliday et al., 2003; Raghuram et al., 2018; Shah et al., 2003, 2017), seguida pela budesonida, também amplamente estudada (Bassler et al., 2015, 2017, 2018; Doyle et al., 2017; Lin et al., 2017; Nakamura et al., 2016; Shinwell et al., 2016; Zhang et al., 2017). Zhang, Zhang e Liao (2024) tentaram avaliar a eficácia dos diferentes corticoides inalatórios (budesonida, fluticasona e beclometasona) através de uma meta-análise, porém, devido a heterogeneidade dos estudos, não foi possível estabelecer uma comparação adequada.

Quadro 4 – Resumo dos protocolos de corticosteroides inalados utilizados nos estudos avaliados na revisão

Estudo	Corticosteroide	Dose	Duração do Tratamento
Gupta et al. (2000)	Budesonida	400 mcg/dia	2-4 semanas
Halliday (2001)	Beclometasona	200 mcg 2x/dia	4 semanas
Shah et al. (2003)	Budesonida	500 mcg/dia	3 semanas
Halliday et al. (2003)	Beclometasona	200 mcg 2x/dia	4 semanas
Doyle et al. (2006)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	2-3 semanas
Bassler et al. (2015)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	2 semanas
Nakamura et al. (2016)	Beclometasona	200 mcg 3x/dia	3-4 semanas
Shinwell et al. (2016)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	1-2 semanas
Bassler et al. (2017)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	2 semanas

Doyle et al. (2017)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	3 semanas
Lin et al. (2017)	Beclometasona	200 mcg 2x/dia	3 semanas
Onland et al. (2017)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	2 semanas
Shah et al. (2017)	Budesonida	500 mcg/dia	3 semanas
Zhang et al. (2017)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	2-3 semanas
Bassler et al. (2018)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	2 semanas
Raghuram et al. (2018)	Beclometasona	200 mcg 3x/dia	3-4 semanas
Onland et al. (2018)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	2 semanas
Currie et al. (2019)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	2 semanas
Kim et al. (2020)	Budesonida	800 mcg/dia	2 semanas
Nair et al. (2022)	Beclometasona	200 mcg 2x/dia	3 semanas
Park et al. (2023)	Budesonida	400-800 mcg/dia	2-4 semanas
Urs et al. (2023)	Beclometasona	200 mcg 3x/dia	4 semanas
Leon et al. (2024)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	3 semanas
Zhang, Zhang e Liao (2024)	Budesonida	400 mcg 2x/dia	2-3 semanas
Fontijn et al. (2025)	Beclometasona	200-400 mcg/dia	2-4 semanas

Fonte: Vide referências bibliográficas.

As doses utilizadas da beclometasona variaram entre 200 e 400mcg/dia por cerca 1 a 4 semanas de uso (Gupta et al., 2000; Halliday, 2001; Raghuram et al, 2018), enquanto a budesonida foi utilizada em doses de 250-800mcg/dia até cerca 6 semanas, porém frequentemente associada a surfactante (Bassler et al, 2015; Doyle et al 2017; Nakamura et al, 2016).

A via de utilização mais utilizada por parte dos estudos analisados foi a inalatória, através de inaladores pressurizados tipo spray com espaçador, permitindo um fornecimento direto do medicamento nas vias aéreas (Gupta et al, 2000; Halliday 2001; Shah et al 2003; Shah et al, 2017). A segunda via foi a nebulização, através da ventilação mecânica ou CPAP, também permitindo melhor deposição pulmonar e distribuição uniforme em toda a via aérea (Bassler et al 2015; Basslet et al 2017; Nakamura et al, 2016; Doyle et al, 2017).

Alguns estudos como Bassler et al (2015) e Nakamura et al (2016) também exploraram o uso precoce de corticoides, que variou entre o 1º até os 14 dias de vida. Com uso preferencial da budesonida dentro das primeiras 24 horas após o nascimento associado ao surfactante por via intratraqueal, com o intuito de potencializar o efeito anti-inflamatório, obtendo uma redução significativa na incidência da DBP.

A escolha da via de administração depende das condições clínicas, suporte ventilatórios e protocolo institucional que cada paciente se encontra, mas ambos os métodos se demonstraram viáveis no tratamento da DBP. A dose mais utilizada foram: Budesonida 400mcg 2x/dia (total de 800 mcg/dia) e a Beclometasona 200mcg 2x/dia (total de 400mcg/dia) ambos durante uma média de 3 semanas. Apesar disso, não há uma padronização quanto ao medicamento e dose a serem utilizados, não havendo até então uma resposta clara sobre a escolha entre uma medicação ou outra, nem quanto a dose ideal a ser utilizada.

Essas doses poderão ser validadas futuramente por meio de estudos clínicos adicionais confirmando seus efeitos terapêuticos e segurança. Até o momento não há estudos clínicos randomizados que comparem o uso de beclometasona e budesonida em prematuros com DBP.

4.5 Identificar através da literatura atual o papel dos corticosteroides inalados na broncodisplasia pulmonar do prematuro, de forma a estabelecer orientações gerais

Os estudos analisados demonstraram a utilização dos corticoides inalatórios como um possível fator de diminuição tanto da incidência quanto da gravidade da DBP nos pacientes prematuros, sendo estudada como estratégia terapêutica promissora na redução da inflamação pulmonar e prevenção na evolução da DBP. Em 2025, Fontjin et al., reuniu os principais ensaios da última década em uma revisão sistemática e destacou mais uma vez que os corticoides inalatórios têm seu lugar com benefícios clínicos consistentes na prevenção e com bom perfil de segurança.

No entanto, ainda não existem linhas de orientação ou protocolos que regulam o uso dos corticoides inalatórios, provavelmente devido a grande heterogeneidade das pesquisas e perfis clínicos dos pacientes (Leon et al, 2024; Zhang, Zhang & Liao, 2024; Leon et al, 2024).

5. Conclusão

Apesar do grande avanço nos últimos 10 anos com maior enfoque em doses e melhor qualidade de estudos, ainda existe alta variabilidade e heterogeneidade entre os trabalhos e pesquisas disponíveis. Os dados disponíveis demonstram um efeito positivo no uso precoce, principalmente Beclometasona e Budesonida, dentro das primeiras 24 horas até 14 dias após o nascimento. Apesar das doses ainda carecerem de padronização, as doses mais frequentes utilizadas 200mcg 2x/dia e 400mcg 2x/dia respectivamente seja por inaladores pressurizados com espaçador seja por nebulização via ventilação mecânica, durante cerca 2-4 semanas.

Tais fármacos demonstram benefícios na redução da incidência e na gravidade da DBP em prematuros e com menores efeitos adversos em comparação a via sistêmica. No entanto, ainda permanecem incertezas quanto ao impacto a longo prazo e padronização das doses através de metodologias adequadas.

Diante disso, nota-se a necessidade no avanço da padronização da terapêutica, pois essa poderá contribuir significativamente para a melhoria dos desfechos respiratórios e a redução da morbidade associada à broncodisplasia pulmonar. Tal demanda deve ser sanada através do desenvolvimento de mais ensaios clínicos, bem estruturados, longitudinais e robustos, de forma a estabelecer protocolos mais claros e seguros, visando maximizar o resultado terapêutico, incluindo efeitos a longo prazo, e minimizar os riscos do uso das medicações

Referências

- Abman, S. H. (2006). Bronchopulmonary dysplasia: "A vascular hypothesis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(12), 1755–1756.
- Ambalavanan, N., Van Meurs, K. P., Perritt, R., Carlo, W. A., Ehrenkranz, R. A., Stevenson, D. K., et al. (2008). Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *Journal of Perinatology*, 28(6), 420–426. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.18>
- Bancalari, E., & Claure, N. (2006). Diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*, 11(5), 351–361. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.06.007>
- Bancalari, E., & Jain, D. (2019). Bronchopulmonary dysplasia: 50 years after the original description. *Neonatology*, 115(4), 384–391.
- Bancalari, E., Abdenour, G. E., Feller, R., & Gannon, J. (1979). Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *Journal of Pediatrics*, 95(5), 819–823.
- Bassler, D., Plavka, R., Shinwell, E. S., et al. (2015). Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 373(16), 1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505719>
- Bassler, D., Plavka, R., Shinwell, E. S., Hallman, M., Jarreau, P. H., Carnielli, V., ... & Halliday, H. L. (2015). Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 373(16), 1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501917>
- Bassler, D., Shinwell, E. S., Hallman, M., Jarreau, P. H., Plavka, R., Carnielli, V., ... & Poets, C. F. (2018). Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 148–157. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708831>
- Baud, O., et al. (2022). Budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 386(7), 630–639.

- Baud, O., Mauri, M., Guimaraes, H., et al. (2022). Efficacy and safety of budesonide with surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, 176(6), 527–535. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.6629>
- Bose, C., Dammann, C. E. L., & Laughon, M. M. (2008). BPD and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 93(F5), F455–F461.
- Bose, C., Van Marter, L. J., Laughon, M., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Karna, P., et al. (2009). Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*, 124(3), e450–e458. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3249>
- Costa, P. F. B. M. (2013). Displasia broncopulmonar. *Pulmão RJ*, 22(3), 37–42.
- Crossetti, M. G. O. (2012). Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem: O rigor científico que lhe é exigido. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 33(2), 8–13. <http://hdl.handle.net/10183/94920>
- Crowley, P. (2000). Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000065. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000065>
- Cruz, C. H., et al. (2009). Incidência e fatores de risco para displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso em hospitais universitários públicos de Maceió. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 9(2), 139–145.
- Currie, C. J., Hodgson, J., & McGuire, W. (2019). Inhaled corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD003311. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub4>
- Doyle, L. W., Cheong, J. L. Y., Ehrenkranz, R. A., & Halliday, H. L. (2017). Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(10), CD002057. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002057.pub3>
- Doyle, L. W., Faber, B., Callanan, C., & Morley, C. J. (2006). A randomized controlled trial of inhaled budesonide in the treatment of established bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 118(2), 579–584. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2192>
- Doyle, L. W., Halliday, H. L., Ehrenkranz, R. A., & Davis, P. G. (2017). Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(10), CD001145.
- El-Atawi, K., Abdul Wahab, M. G., Alallah, J., et al. (2024). Beyond bronchopulmonary dysplasia: A comprehensive review of chronic lung diseases in neonates. *Cureus*, 16(7), e64804. <https://doi.org/10.7759/cureus.64804>
- El-Saie, A., Varghese, N. P., Webb, M. K., et al. (2023). Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: An updated review. *Seminars in Perinatology*, 47(6), 151817. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151817>
- Fernandes, A. D. P. (2012). Displasia broncopulmonar (Trabalho de conclusão de curso, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra).
- Finer, N. N., & Barrington, K. J. (2006). Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD000399. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000399.pub2>
- Fontijn, J., Engel, C., Kreutzer, K. B., Poets, C., & Bassler, D. (2025). Influence of antenatal steroids on the effect of early inhaled postnatal corticosteroids: A post-hoc analysis of the NEuroSIS trial. *BMC Pediatrics*, 25(1), 172. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05512-z>
- Guinsburg, R., et al. (2011). Incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros no Brasil: dados da rede NEOCOSUR. *Jornal de Pediatria*, 87(4), 324–329. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572011000400006>
- Gupta, G. K., Cole, C. H., Abbasi, S., Demissie, S., Njinimbam, C., Nielsen, H. C., Colton, T., & Frantz, I. D. III. (2000). Effects of early inhaled beclomethasone therapy on tracheal aspirate inflammatory mediators IL-8 and IL-1ra in ventilated preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*, 30(4), 275–281. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200010\)30:4<275::AID-PPUL1>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200010)30:4<275::AID-PPUL1>3.0.CO;2-G)
- Halliday, H. L., Ehrenkranz, R. A., & Doyle, L. W. (2003). Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD001145. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001145>
- Halliday, H. L., Ehrenkranz, R. A., & Doyle, L. W. (2003). Early postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD001146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001146>
- Halliday, H. L., Patterson, C. C., & Halahakoon, C. W. (2001). A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSET) in preterm infants with respiratory illness: Comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics*, 107(2), 232–240. <https://doi.org/10.1542/peds.107.2.232>
- Heo, J. H., Kim, J. H., Lee, J. H., et al. (2024). Intratracheal budesonide mixed with surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled trial. *Pediatric Pulmonology*, 59(3), 450–457. <https://doi.org/10.1002/ppul.25890>
- Higgins, R. D., Jobe, A. H., Koso-Thomas, M., et al. (2018). Bronchopulmonary dysplasia: Executive summary of a workshop. *Journal of Pediatrics*, 197, 300–308.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>
- Jobe, A. H., & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(7), 1723–1729. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
- Kim, Y. H., Choi, C. W., Kim, E. K., Kim, H. S., & Choi, J. H. (2020). Comparison of inhaled corticosteroids and systemic steroids for management of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatric Pulmonology*, 55(1), 55–61. <https://doi.org/10.1002/ppul.24542>

- Kotecha, S., Wilson, L., & Wangoo, A. (1996). Increase in interleukin (IL)-1 β and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatric Research*, 40(2), 250–256.
- Lavoie, P. M., Pham, C., & Jang, K. L. (2008). Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the National Institutes of Health. *Pediatrics*, 122(3), 479–485. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2313>
- Leon, C., Martin, A., Young, L. R., Aoyama, B. C., Rice, J. L., Kelchtermans, J., Collaco, J. M., & McGrath-Morrow, S. A. (2024). Outpatient inhaled corticosteroid use in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. <https://doi.org/10.1002/ppul.27134>
- Leone, T. A., & Finer, N. N. (2010). Mechanical ventilation: Early strategies to decrease BPD. In S. H. Abman (Ed.), *Bronchopulmonary dysplasia* (pp. 314–327). New York: Informa Healthcare.
- Lin, Y. J., Markham, R., Ramirez, R., & Chao, P. W. (2017). Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: A meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 17, 135. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0550-z>
- Menezes, M. S. D., Dias, V. F., Araújo, D. D., et al. (2024). Incidência e fatores associados à displasia broncopulmonar em egressos de Unidades de Terapia Intensiva Neonatal no norte de Minas Gerais. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202400000277>
- Mokres, L. M., Parai, K., & Hilgenforff, A. (2010). Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *American Journal of Physiology*, 298(1), L23–L35.
- Monte, L. F. V., Silva Filho, L. V. F. da, Miyoshi, M. H., & Rozov, T. (2005). Displasia broncopulmonar. *Jornal de Pediatria*, 81(2), 99–110. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572005000300004>
- Moreira, A., Noronha, M., Joy, J., et al. (2024). Rates of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*, 25, 219. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02850-x>
- Moreira, C. A. R., & Guerra, P. (2023). Displasia broncopulmonar: Revisão narrativa da literatura. *Journal of Medical Residency Review*, 2(1), e037. <https://doi.org/10.37497/JMRReview.v2i1.37>
- Nair, V., Goyal, N. K., Kumar, P., Sankar, M. J., & Deorari, A. K. (2022). Efficacy and safety of early inhaled corticosteroids in very low birth weight infants: A randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 59(6), 475–480. <https://doi.org/10.1007/s13312-022-2556-2>
- Nakamura, T., Yonemoto, N., Nakayama, M., Hirano, S., Aotani, H., Kusuda, S., et al. (2016). Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: A randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309943>
- Northway, W. H., Rosan, R. C., & Porter, D. Y. (1967). Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 276(7), 357–368.
- Papazian, L., Camus, C., & Koshkarian, J. (1990). Effects of glucocorticoids on airway inflammation and remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 3(4), 293–301.
- Park, J. H., Kim, J. H., Kim, H. S., Choi, C. W., & Kim, E. K. (2023). Long-term pulmonary outcomes following inhaled corticosteroid treatment in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *European Journal of Pediatrics*, 182(2), 521–528. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04711-0>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica* [eBook gratuito]. Editora da UFSM. <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/1582>
- Raghuram, K., Dunn, M., Jangaard, K., Reilly, M., Asztalos, E., Kelly, E., Vincer, M., & Shah, V. (2018). Inhaled corticosteroids in ventilated preterm neonates: A non-randomized dose-ranging study. *BMC Pediatrics*, 18(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1134-7>
- Rojas, M., Gonzalez, A., & Bancalari, E. (1995). Bronchopulmonary dysplasia: Clinical characteristics and pathophysiology. *Clinics in Perinatology*, 22(3), 597–610.
- Sampalis, J., Karampelas, A., & Kumpfer, A. (2019). Surfactant therapy in preterm infants: Past, present, and future. *Pediatric Pulmonology*, 54(9), 1435–1443.
- Shah, S. S., Ohlsson, A., Halliday, H. L., & Shah, V. S. (2003). Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003(1), CD002058. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002058>
- Shah, S. S., Ohlsson, A., Halliday, H. L., & Shah, V. S. (2017). Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(10), CD002058. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002058.pub3>
- Shennan, A. T., Dunn, M. S., Ohlsson, A., Lennox, K., & Hoskins, E. M. (1988). Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*, 82(4), 527–532.
- Shinwell, E. S., Portnov, I., Meerpohl, J. J., Karen, T., & Bassler, D. (2016). Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia: A meta-analysis. *Pediatrics*, 138(6), e20162511. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2511>
- Shitsuka, R., et al. (2014). *Matemática fundamental para a tecnologia* (2ª ed.). Editora Érica.
- Siffel, C., Kistler, K. D., Lewis, J. F. M., & Sarda, S. P. (2021). Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: A systematic literature review. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(11), 1721–1731. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1646240>

Vanhaverbeke, K., Van Eyck, A., Van Hoorenbeeck, K., De Winter, B., Snoeckx, A., Mulder, T., et al. (2020). Lung imaging in bronchopulmonary dysplasia: A systematic review. *Respiratory Medicine*, 171, 106101. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106101>

Vieira, S. (2021). *Introdução à bioestatística*. Editora GEN/Guanabara Koogan

Walsh, M. C., Szeffler, S., Davis, J., et al. (2006). Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*, 117(Supplement 3), S52.

Wang, X., Lu, Y. K., Wu, Y. Y., et al. (2023). Comparison of two novel diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia in predicting adverse outcomes of preterm infants: A retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 23(1), 308. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02590-6>

Younge, N., Goldstein, R. F., Bann, C. M., Hintz, S. R., Patel, R. M., Smith, P. B., et al. (2017). Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *The New England Journal of Medicine*, 376(7), 617–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605566>

Zhang, M., Zhang, W., & Liao, H. (2024). Efficacy and safety of different inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia prevention in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine Research*, 85, 101096. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2024.101096>

Zhang, Y., Liu, X., Wang, Y., et al. (2025). Inhaled corticosteroids for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Respiratory Research*, 26(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12931-025-02045-7>

Zhang, Z.-Q., Zhong, Y., Huang, X.-M., & Du, L.-Z. (2017). Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: A meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 17, 207. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0550-z>