

Influência de fatores maternos e neonatais no desenvolvimento da displasia broncopulmonar

MARCELA RAQUEL DE OLIVEIRA LIMA¹, MARIA DO AMPARO ANDRADE², ANA PAULA GUIMARÃES DE ARAÚJO³, JOSÉ NATAL FIGUEROA⁴, LÍVIA BARBOZA DE ANDRADE⁵

¹ Mestre; Coordenadora do Centro de Reabilitação no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP); Tutora da Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE

² Doutora em Fisioterapia; Professora do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE

³ Especialista em Fisioterapia em Terapia Intensiva; Tutora da Faculdade Pernambucana de Saúde; Supervisora da Residência em Fisioterapia Respiratória e Fisioterapeuta Respiratória, IMIP, Recife, PE

⁴ Mestre em Estatística; Estatístico do IMIP, Recife, PE

⁵ Doutoranda em Saúde Materno-infantil, IMIP; Tutora da Faculdade Pernambucana de Saúde; Supervisora de Residência em Fisioterapia Respiratória, IMIP; Especialista em Fisioterapia Pediátrica; Coordenadora da Fisioterapia Pediátrica, Hospital Esperança, Recife, PE

RESUMO

Objetivo: Analisar as características epidemiológicas da displasia broncopulmonar (DBP) e suas relações com condições maternas e neonatais em uma unidade neonatal. **Métodos:** Estudo transversal, descritivo e analítico, sendo os dados coletados através da análise de prontuários envolvendo recém-nascidos (RN) pré-termo com peso ao nascimento inferior a 1.500 g e idade gestacional abaixo de 37 semanas internados em uma unidade neonatal. **Resultados:** Foram estudados 323 recém-nascidos com média do peso ao nascimento de 1.161 g (\pm 231 g), idade gestacional entre 24 e 36,5 semanas com incidência da DBP de 17,6%. Entre os RNs que desenvolveram DBP, a média de dias de uso de assistência ventilatória mecânica invasiva (AVMI), ventilação não invasiva (VNI) e oxigênio foi, respectivamente, 17,6 dias, 16,2 dias e 46,1 dias, sendo significativamente maior naqueles RNs que desenvolveram a DBP ($p < 0,001$). A ocorrência da DBP foi significativamente maior nos RNs com diagnóstico de persistência do canal arterial (PCA). **Conclusão:** A incidência da DBP neste estudo foi semelhante à encontrada na literatura mundial. Não houve associação entre a presença de infecção materna e o uso de corticoide antenatal com a DBP. Os RNs que fizeram uso de surfactante tiveram maior incidência da DBP porque tinham menor PN e menor IG. A ocorrência da PCA e DBP simultaneamente está associada ao maior tempo de uso de AVMI, VNI e oxigênio.

Unitermos: Displasia broncopulmonar; nascimento prematuro; respiração artificial; oxigenoterapia; fatores de risco.

SUMMARY

Influence of maternal and neonatal factors on bronchopulmonary dysplasia development

Objective: To review epidemiological features of bronchopulmonary dysplasia (BPD) and its relationship with maternal and neonatal conditions in a neonatal unit. **Methods:** Cross-sectional, descriptive and analytical study involving preterm newborns (NBs) with a birth weight lower than 1,500 g and gestational age under 37 weeks. Data was collected through a review of medical records of these newborns admitted to a neonatal unit. **Results:** The study included 323 newborns with a mean birth weight of 1,161 g (\pm 231 g), gestational age between 24 and 36.5 weeks, with a BPD incidence of 17.6%. Among the NBs developing BPD, the mean of days using invasive mechanical ventilation (IMV), non-invasive ventilation (NIMV), and supplemental oxygen was 17.6, 16.2, and 46.1 days, respectively, with a time significantly longer for those NBs developing BPD ($p < 0.001$). BPD occurred significantly more often in NBs with a patent ductus arteriosus (PDA). **Conclusion:** BPD incidence in this study was similar to that found in the literature. No BPD association with maternal infection and antenatal corticosteroid use was found. NBs receiving exogenous surfactant had a higher BPD incidence because they had lower BW and GA. Concomitant occurrence of PDA and BPD is associated with staying longer on IMV, NIMV and supplemental oxygen.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia; premature newborns; mechanical ventilation; oxygen therapy; risk factors.

Trabalho realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE

Artigo recebido: 02/11/2010
Aceito para publicação: 22/04/2011

Correspondência para:
Lívia Barboza de Andrade
Rua Mons. Ambrosino Leite, 92
ap. 204
Graças
Recife - PE
CEP: 52011-230
Tel: (81) 3221-0108
liviaposimip@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Não há.

©2011 Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Quando descrita pela primeira vez por Northway, em 1967, a displasia broncopulmonar (DBP) foi associada apenas aos recém-nascidos (RN) pré-termos limítrofes que desenvolviam Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) e utilizavam altas pressões nas vias aéreas durante a assistência ventilatória mecânica (AVM) e elevadas concentrações de oxigênio¹. Desde então, importantes informações a respeito dos cuidados neonatais foram adquiridos, mas até os dias atuais a DBP permanece sendo apontada como uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade da prematuridade²⁻⁴. A mortalidade de RNs pré-termos foi reduzida; no entanto, a incidência da DBP permanece elevada, pois sobrevivem RNs cada vez mais prematuros e com maior risco de desenvolver complicações associadas^{5,6}. No Brasil, segundo os dados obtidos em 2001 pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, para os RNs com peso ao nascimento inferior a 1.500 g a incidência da DBP varia entre 3,3% a 30%, com média de 18,4%; quando se refere apenas àqueles com peso entre 500 e 750 g, a incidência aumenta e é estimada em torno de 70% a 85%⁷.

A fisiopatologia da DBP ainda não está totalmente esclarecida, mas é um processo complexo no qual há uma ação sinérgica de vários fatores sobre um organismo imaturo, sujeito a várias agressões e, ao mesmo tempo, com mecanismos de defesa ainda não completamente desenvolvidos^{4,8-10}. O estímulo inicial que ativa o processo inflamatório pode ser a ação de radicais livres secundários a oxigenoterapia, barotrauma, volutrauma, agentes infecciosos, ou outros estímulos desencadeantes dessa doença sobre um pulmão ainda em desenvolvimento^{11,12}. A prematuridade e o baixo peso ao nascimento são considerados os fatores de risco de maior impacto para desenvolver a doença e, mais recentemente, outros fatores foram observados, entre eles a persistência do canal arterial (PCA)¹³⁻¹⁵.

O objetivo deste estudo foi analisar os fatores de risco maternos e neonatais relacionados ao desenvolvimento de DBP, bem como sua incidência entre os recém-nascidos de muito baixo peso internados na unidade neonatal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

MÉTODOS

Realizado estudo transversal, retrospectivo e descritivo, envolvendo a análise dos prontuários de RNs pré-termo de muito baixo peso internados na terapia intensiva neonatal do IMIP. Trata-se de um serviço terciário cuja unidade recebe RNs de alto risco. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do referido hospital. Foram incluídos no estudo todos os RNs com idade gestacional (IG) abaixo de 37 semanas e peso ao nascimento (PN) inferior a 1.500 gramas (g) durante o período de junho

de 2006 a dezembro de 2007. Foram excluídos os RNs que possuíam malformações, os que morreram nas seis primeiras horas de vida, aqueles que não fizeram uso de oxigênio durante a internação e quando não se obtinham todas as informações necessárias. A persistência do canal arterial não foi considerada como malformação congênita, mas sim como uma possível complicação cardiocirculatória, na qual ocorre manutenção de um padrão fetal.

Com base nos critérios de inclusão do estudo, foi solicitado ao Núcleo de Epidemiologia do IMIP uma relação de todos os RNs que poderiam participar do estudo (IG < 37 semanas e PN < 1.500 g). Os dados foram coletados através de levantamento e estudo retrospectivo de prontuários médicos e as informações extraídas foram: peso ao nascimento, idade gestacional, sexo, hipóteses diagnósticas, tipo de parto, valor do Apgar no primeiro e no quinto minuto, uso de surfactante exógeno, diagnóstico de persistência do canal arterial (PCA), dias de uso de ventilação mecânica invasiva (AVMI) e não invasiva (VNI), dias de uso de oxigênio e dias de internação hospitalar.

A idade gestacional registrada foi obtida através da data da última menstruação (DUM); a PCA foi considerada quando houve confirmação da suspeita clínica através do exame de ecocardiograma e estabelecido o diagnóstico de DBP em todos os RNs que fizeram uso de oxigênio suplementar com frações inspiradas maiores que 21% por um período maior ou igual a 28 dias, sob qualquer forma de administração (AVMI, AVNI ou halo), conforme a Conferência de Consenso de 2000¹⁶.

O cálculo amostral foi realizado com *software* Epi Info 3.5.1 e foi realizado com o intuito de estimar a incidência da DBP. A população-alvo do estudo foi constituída por 375 RNs vivos (número de sujeitos com peso inferior a 1.500 g e IG < 37 semanas admitidos na unidade neonatal entre junho de 2006 e junho de 2007). Admitindo-se um erro de estimação de 5% e uma frequência esperada do evento (DBP) de 20% determinou-se um tamanho amostral de 246 RNs.

Na análise estatística utilizou-se o teste *t* de Student para comparar as variáveis com distribuição aproximadamente normal e o teste qui-quadrado de Pearson para verificar a existência de associação entre variáveis categóricas e o desfecho. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram selecionados 454 RNs elegíveis para o estudo. Dentre os mesmos, 131 pacientes foram excluídos, sendo que 59 possuíam malformações, 34 morreram nas seis primeiras horas de vida, 22 não fizeram uso de oxigênio durante nenhum momento da internação e 16 não possuíam todas as informações necessárias. Assim, a amostra foi composta por 323 RNs.

Na amostra estudada, 48,9% (158/323) dos RNs eram do sexo masculino. O peso ao nascimento variou entre 590 a 1.490 g, com média de 1.161 ± 231 g. A IG variou de 24 a 36,5 semanas, com média de $29,8 \pm 2,4$ semanas. A frequência de parto cesáreo foi de 49,5% (160/323). O índice de Apgar, no primeiro e no quinto minutos, foi maior que sete em 43,3% (140/323) e 89,2% (288/323) dos RNs, respectivamente. O tempo de internação variou de 2 a 124 dias, com média de $44,8 \pm 26,4$ dias. Entre os RNs estudados, 96% possuíam hipótese diagnóstica de SDR, 16,7% de taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN) e 30,3% de hipóxia.

A incidência de DBP na amostra estudada foi de 17,6%. Quando analisada com relação ao PN, observa-se que os RNs entre 501 a 999 g apresentaram incidência de 44,7%, e entre os RNs com 1.000 a 1.499 g de 8%. A incidência da DBP pode ser mais bem representada quando se estratifica mais detalhadamente o PN, conforme descrito na Tabela 1.

Entre os RNs que desenvolveram a DBP, a média de dias de uso de AVMI, VNI e oxigênio foi, respectivamente, 17,6 dias, 16,2 dias e 46,1 dias, sendo significativamente maior que a média de dias de utilização desses suportes nos RNs que não desenvolveram a doença, como demonstrado na Tabela 2.

A ocorrência da DBP foi significativamente maior nos RNs com diagnóstico de PCA em comparação com aqueles que não apresentaram essa complicação, conforme demonstrado na Tabela 3.

Os RNs que tiveram diagnóstico de PCA e DBP, simultaneamente, apresentaram médias de dias de AVMI, VNI, oxigênio e internação hospitalar, respectivamente de 18,6 dias, 16,6 dias, 44,8 dias e 80,2 dias, enquanto nos RNs que não apresentaram a associação dessas complicações esses valores foram, respectivamente, de 2,3 dias, 5,6 dias, 11,9 dias e 40,4 dias ($p < 0,001$).

A Tabela 4 mostra a associação dos RNs que fizeram uso de surfactante exógeno e a incidência com a DBP, em que se verifica que os RNs que fizeram uso dessa terapêutica apresentaram maior incidência da doença. Porém, foi observado que os RNs que fizeram uso de surfactante exógeno tinham PN e IG, em média, significativamente menor aos que não usaram, como descrito na Tabela 5.

Com relação ao uso do corticoide antenatal e a ocorrência de infecção materna, não foi observada associação com a incidência de DBP.

DISCUSSÃO

Devido à inconsistência na definição da DBP, dificultando o estabelecimento de seu diagnóstico clínico, evidencia-se grande variabilidade na incidência da doença em diversos centros médicos de assistência neonatal. Entre os RNs pré-termo a incidência da DBP pode variar de 4% a 40%, segundo diversos estudos, sendo influenciada por fatores como as características da população estudada, a estratégia ventilatória realizada e as rotinas nos cuidados neonatais^{5,9,12}. A incidência da DBP na amostra

Tabela 1 – Incidência de displasia broncopulmonar de acordo com o peso ao nascimento

PN	DBP		Total n (%)
	Sim n (%)	Não n (%)	
500-750 g	7 (43,8)	9 (56,2)	16 (100)
751-1.000 g	33 (42,3)	45 (57,7)	78 (100)
1.001-1.250 g	12 (12,6)	83 (87,4)	95 (100)
1.251-1.499 g	5 (3,7)	129 (96,3)	134 (100)
Total	57 (17,6)	266 (82,4)	323 (100)

DBP, displasia broncopulmonar; PN, peso ao nascimento.

Tabela 2 – Distribuição da média de dias de uso de suporte ventilatório entre os recém-nascidos com e sem displasia broncopulmonar

Variável	DBP		p
	Sim X ± DP	Não X ± DP	
AVMI (dias)	17,6 ± 14,2	1,2 ± 3,0	< 0,001
VNI (dias)	16,2 ± 8,9	4,8 ± 4,4	< 0,001
Oxigênio (dias)	46,1 ± 15,5	9,0 ± 7,0	< 0,001

X, média; DP, desvio-padrão; DBP, displasia broncopulmonar; AVMI, assistência ventilatória mecânica; VNI, ventilação não invasiva. Teste *t* de Student.

Tabela 3 – Associação dos recém-nascidos com persistência do canal arterial em relação à incidência de displasia broncopulmonar

PCA	DBP		p
	Sim	Não	
Sim	36 (63,2%)	21 (36,8%)	< 0,001
Não	21 (7,9%)	245 (92,1%)	< 0,001
Total	57(17,6%)	266 (82,4%)	< 0,001

DBP, displasia broncopulmonar; PCA, persistência do canal arterial; Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 4 – Associação entre o uso de surfactante exógeno e a incidência de displasia broncopulmonar

Surfactante	DBP		Total	p
	Sim	Não		
Sim	46 (28,8%)	114 (71,2%)	160	< 0,001
Não	11 (6,7%)	152 (93,3%)	163	< 0,001
Total	57 (17,7%)	266 (82,3%)	323	< 0,001

DBP, displasia broncopulmonar.
Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 5 – Comparação das médias de peso ao nascimento e idade gestacional, segundo o uso de surfactante exógeno

Variável	Uso de surfactante				p
	Sim		Não		
	n	X ± DP	n	X ± DP	
PN(g)	160	1.064 ± 232	163	1.256 ± 186	< 0,001
IG (semanas)	160	28,7 ± 2,1	163	30,9 ± 2,1	< 0,001

X, média; DP, desvio-padrão; PN, peso ao nascimento; IG, idade gestacional.
Teste qui-quadrado de Pearson.

estudada foi de 17,6%, representando valores inferiores aos encontrados por Tapia *et al.*, que refere uma incidência de 24,4%¹⁰. No estudo de Miguez *et al.* foi encontrada incidência de 12,5% da DBP, realizado durante o período entre 1997 e 2001¹⁷.

Como a DBP apresenta incidência inversamente proporcional ao PN, observamos variações dentro da nossa amostra, se consideradas diferentes faixas de peso. Quando comparamos a incidência da DBP nos RNs com PN entre 500 e 750 g com aqueles com PN entre 751 e 1.000 g, não houve diferença significativa; porém, cabe salientar que, no estrato de peso menor houve apenas 16 pacientes, enquanto na faixa de variação entre 751 a 1.000 g houve 78. Para os RNs com PN na faixa de 1.251 a 1.499 g a DBP mostrou-se pouco frequente.

Fanaroff *et al.* registraram uma incidência de 23% entre RNs pré-termos com PN inferior a 1.500 g no Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD), nos Estados Unidos, durante o período de 1997 a 2002. A análise de sua amostra estratificada por faixa de PN revelou que para os RNs com peso entre 501 e 750 g a incidência foi de 57%; para aqueles com PN entre

751 e 1.000 g, 32%; entre nascidos com peso entre 1.000 e 1.250 g, 14%; e naqueles entre 1.251 e 1.500 g, apenas 6%.

O desenvolvimento da DBP está diretamente relacionado com o tempo de uso de ventilação mecânica e, segundo Gonzaga *et al.*, a possibilidade de um RN com PN inferior a 1.500 g desenvolver DBP é 11 vezes maior se ele permanecer em AVMI por até 14 dias, estando essa chance aumentada, ainda mais, naqueles ventilados por mais de 15 dias, evidenciando a importância da extubação, sempre que possível, na primeira semana de vida¹⁹. Em nosso estudo, observamos que entre os RNs que desenvolveram a DBP, a média de dias de uso tanto de AVMI quanto de VNI foi sempre maior do que 15 dias, sendo significativamente maior que a média de dias de uso desses suportes nos RNs sem essa complicação. Estratégias ventilatórias protetoras têm sido associadas à evolução mais favorável, em curto e longo prazos, de RNs pré-termos, com menor mortalidade e menor incidência de DBP^{19,20}. Ainda não existe um consenso a respeito do manejo do suporte ventilatório capaz de reduzir o tempo de uso de AVMI e a incidência de DBP. Sabe-se que uso precoce de suporte ventilatório não invasivo e manutenção de níveis mais baixos de saturação

periférica de oxigênio estão associados a menor risco de desenvolvimento da DBP²⁰. Kobaly *et al.*, quando compararam seus resultados dos anos de 2000 e 2003, observaram que a implementação de novas práticas nos cuidados intensivos neonatais, como utilização de corticoide antenatal, administração de surfactante exógeno e adequado tratamento da PCA, produziu melhores resultados, sendo capaz de reduzir as anormalidades encontradas na ultrasonografia de crânio e dependência de ventilação mecânica²¹. Geary *et al.* constataram que a utilização precoce de surfactante seguida de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP nasal) com frações inspiradas de oxigênio iniciais abaixo de 40% na sala de parto associada à administração precoce de aminoácidos pode reduzir a incidência e a gravidade da DBP²². Teixeira *et al.* encontraram marcante associação entre a hiperóxia e a DBP, relatando que a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) acima de 80 mmHg aumentou em 3,42 vezes a chance de RNs desenvolverem DBP²³.

O uso do surfactante exógeno foi um valioso instrumento para modificação da clássica DBP em “nova” DBP²⁴. A terapia de reposição do surfactante em RNs com SDR melhora a função pulmonar, levando à menor necessidade de altas concentrações de oxigênio e de elevadas pressões durante a ventilação mecânica, mas não é eficaz na redução da incidência da DBP^{24,25}. Em nosso estudo encontramos uma associação significativa entre a utilização do surfactante exógeno e o desenvolvimento da DBP. Tal fato pode ser mais bem compreendido quando analisados a IG e o PN desses RNs, havendo uma relação inversamente proporcional entre essas variáveis e o desenvolvimento da doença.

Dos 57 RNs com diagnóstico da PCA em nossa amostra, 63,2% desenvolveram a DBP. A PCA é apontada como importante fator de risco para o desenvolvimento da DBP, visto que produz impacto sobre o sistema cardiopulmonar com diminuição da complacência pulmonar, aumento da resistência vascular pulmonar, prolongando, muitas vezes, o tempo de AVMI. Porém, poucos estudos mostram a associação entre esse novo fator de risco e a doença. Observou-se que a associação entre PCA e DBP aumenta significativamente o tempo de uso de suporte ventilatório mecânico, de oxigenoterapia e de internação hospitalar, quando comparado com os RNs que não tiveram PCA e DBP simultaneamente.

Beringh *et al.* elaboraram um modelo preditivo para tentar identificar, ao final da primeira semana de vida a probabilidade de os RNs evoluírem para a DBP, e apontaram a PCA como uma das quatro variáveis mais significativas. Naqueles RNs que tinham idade gestacional menor que 30 semanas, mais de 2 dias de ventilação mecânica e perda de mais de 15% do PN até o sétimo dia de vida, a PCA foi capaz de aumentar as chances da doença de 76,5% para 93,7%²⁶.

Apesar da associação encontrada entre PCA e DBP, Schmidt *et al.* sugeriram em seus estudos que o tratamento preventivo da PCA parece não reduzir a incidência da DBP, não demonstrando uma relação de causa e efeito. Ou seja, a presença da PCA aumenta o risco da doença, mas esse risco não é alterado quando realizado fechamento profilático do canal arterial²⁷.

Não encontramos em nosso estudo associação entre os fatores maternos analisados (uso de corticoide antenatal e infecção materna) e o desenvolvimento da DBP, corroborando com Rocha *et al.*, apesar de sua amostra ser bastante vulnerável, pois envolvia RNs com PN inferior a 1.000 g e com graus graves de corioamnionite²⁸. No entanto, apesar de não haver associação significativa da infecção materna com a DBP, a presença de infecções maternas pode, segundo alguns autores, induzir o parto prematuro, fator de maior impacto no desenvolvimento da DBP^{28,29}.

Com relação ao uso de corticoide antenatal, não se observou associação à menor incidência da doença, em semelhança aos achados de Tapia *et al.* e da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, em 2004. Essas pesquisas sugerem que a utilização de corticoide antenatal promove maior sobrevivência de RNs pré-termos, com aumento no risco de infecções³⁰.

Para melhor compreender a interação da infecção materna e a DBP, Van Marter *et al.* estudaram 193 RNs com PN inferior a 1.500 g com corioamnionite, ventilação mecânica e sepse pós-natal e observaram que a ventilação mecânica prolongada e a infecção pós-natal aumentam o risco de DBP entre RNs prematuros sobreviventes. Sendo assim, estes dois fatores interagem com a infecção pré-natal, aumentando ainda mais o risco de desenvolver a doença³¹.

CONCLUSÃO

A incidência de DBP encontrada em nossa amostra está entre os valores relatados na literatura mundial, e o PN foi um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença, visto que a análise da incidência da DBP por faixa de peso revelou-se maior naqueles RNs com menor peso ao nascimento. O tempo prolongado de uso da AVMI, VNI e oxigenoterapia, como já descrito na literatura, esteve associado à maior incidência da doença, sendo a PCA o fator neonatal que apresentou forte correlação com a DBP. A associação positiva entre o uso de surfactante e a persistência do canal arterial com o desenvolvimento da DBP demonstrou que os fatores neonatais foram determinantes para a doença na amostra estudada. Entretanto, há necessidade de investigação mais ampla e aprofundada, com número maior de participantes, para elucidar o máximo de fatores associados, a fim de possibilitar intervenções cada vez mais precoces, capazes de produzir impacto na morbidade e na mortalidade dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. Northway WH Jr, Rosan RG, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357-68.
2. Northway Jr WH. Prologue: advances in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:331.
3. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:171-8.
4. Kinsella JP, Greenough A, Abman S. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421-31.
5. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:358-66.
6. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics* 2006;118:1328-35.
7. Leone CR, Sadeck LSR, Vaz FC, Almeida MFB, Draque CM, Guinsburg R *et al.* Brazilian neonatal research network (BNRN): very-low-birth-weight (VLBW) infant morbidity and mortality. *Pediatr Res.* 2001;49:405A.
8. Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:550-6.
9. Monte L, Filho LV, Miyoshi M, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:99-109.
10. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C *et al.* Displasia broncopulmonar: incidência, fatores de risco e utilização de recursos em uma população sul-americana de recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:15-20.
11. Hulsman AR, Van den Anker JN. Evolution and natural history of chronic lung disease of prematurity. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997;52:272-7.
12. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2003;8:63-71.
13. Silva Filho LVF. Doença pulmonar crônica neonatal. *J Pediatr (Rio J).* 1998;74:265-74.
14. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:2-3.
15. Broughton S, Thomas MR, Marston L, Calvert SA, Marlow N, Peacock JL *et al.* Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. *Arch Dis Child.* 2007;92:776-80.
16. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-29.
17. Miguez M, Mesquita S, Almeida A, Proença E. Displasia broncopulmonar. Análise de 5 anos na maternidade Júlio Dinis. *Nascer Crescer.* 2003;12:257-60.
18. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR *et al.* Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:147-8.
19. Gonzaga AD, Figueira BBD, Sousa JM, Carvalho WB. Tempo de ventilação mecânica e desenvolvimento de displasia broncopulmonar. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53: 64-7.
20. Gupta S, Sinhá SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:367-73.
21. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D *et al.* Outcomes of extremely low birth weight (< 1 kg) and extremely low gestational age (< 28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics* 2008;121:73-81.
22. Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 2008;121:89-96.
23. Teixeira AB, Xavier CC, Lamounier JA, Tavares EC. Hiperóxia e risco aumentado de DBP em prematuros. *Rev Paul Pediatría.* 2007;25:47-52.
24. Miyoshi MH. Terapêutica de reposição de surfactante. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77:3-16.
25. Laughon MM, Smith PB, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:374-82.
26. Bhering C, Mochdece C, Moreira M, Rocco J, Sant'anna G. Modelo preditivo para displasia broncopulmonar ao final da primeira semana de vida. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:163-70.
27. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalany HM, Nwaesei C *et al.* Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms (tipp). *J Pediatr (Rio J).* 2006;148:730-4.
28. Rocha G, Proença E, Quintas C, Rodrigues T, Guimarães H. Corioamnionite e morbidade neonatal. *Acta Med Port.* 2006;19:207-12.
29. Bezerra LC, Oliveira SMJV, Latorre MRDO. Prevalência e fatores associados à prematuridade entre gestantes submetidas à inibição de trabalho de parto prematuro. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2006;6:223-9.
30. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termo. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:277-84.
31. Van Marter LJ, Dammann O, Alrd EN. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2002;140:171-6.