

Artigo revisão

Displasia Broncopulmonar

Bronchopulmonary Dysplasia

Patrícia F. B. M. Costa^{1,2}

RESUMO

Os avanços na sobrevivência de bebês cada vez mais prematuros aumentaram o número de casos de displasia broncopulmonar. Após cerca de 40 anos de sua descrição inicial, muitos conceitos foram modificados sobre a doença, evoluindo dos estágios clássicos descritos inicialmente para um agravo diretamente relacionado à inibição do desenvolvimento pulmonar. Esta revisão descreve as principais evidências relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos e às intervenções disponíveis no acompanhamento dos pacientes com a doença instalada.

Os fatores que contribuem para a patogênese da doença são conhecidos. Entretanto, recentes estudos têm demonstrado como esses fatores interferem no crescimento e no remodelamento pulmonar, além da existência de uma possível base genética, sinalizando a suscetibilidade individual no desenvolvimento de formas severas de doença. O manuseio da displasia broncopulmonar consiste em minimizar a agressão pulmonar, reduzir a inflamação e facilitar o crescimento pulmonar.

Estratégias atuais e futuras para otimizar a evolução a longo prazo nesses bebês dependem da integração de pesquisas nos campos de melhor conhecimento dos mecanismos de resposta ao dano pulmonar e na redução da gravidade das sequelas cardiopulmonares.

Descritores: Displasia broncopulmonar/fisiopatologia; Displasia broncopulmonar/terapia; Displasia broncopulmonar/epidemiologia.

ABSTRACT

The improved survival of extremely premature infants has contributed to an increase in the number of infants who develop bronchopulmonary dysplasia (BDP). Nearly 40 years after its original description, BDP has evolved, from the classical stages initially described to a disease characterized largely by impaired lung development. This review describes the mechanisms that contribute to the pathogenesis of BDP as well as current therapies for its treatment.

The factors that contribute to the pathogenesis of BDP have been well described. However, recent studies have better defined how these factors modulate lung growth, as well as the possibility of a genetic basis, indicating that there is individual susceptibility to the more severe forms of the disease. Treatment of BDP is aimed at minimizing lung injury, reducing inflammation, and facilitating lung growth.

Current and future strategies that improve long-term outcomes in infants with BDP will depend on successful integration of basic research on the fundamental mechanisms of lung development and response to injury. There is a need for studies of novel interventions to reduce the incidence and severity of the cardiopulmonary sequelae of BDP.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia/physiopathology; Bronchopulmonary dysplasia/therapy; Bronchopulmonary dysplasia/epidemiology.

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Patrícia Fernandes Barreto Machado Costa. Rua Mariz e Barros, 775, Tijuca, CEP: 20270-004, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2264-4940. E-mail: pfbcosta@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Os avanços no cuidado neonatal aumentaram a sobrevivência de bebês em estágio primitivo do desenvolvimento pulmonar. A prematuridade por si está associada à morbidade respiratória significativa e a danos pré e pós-natais que interrompem o crescimento pulmonar distal, observando-se sequelas e disfunções respiratórias na evolução desses pacientes. A displasia broncopulmonar (DBP) tem sido descrita como a maior causa de doença pulmonar crônica em lactentes (1,2).

A doença foi descrita por Northway, em 1967, em prematuros que receberam suporte ventilatório nos primeiros dias de vida e evoluíram com insuficiência respiratória e dependência de oxigênio. Atualmente, foi substituída por quadros mais leves em prematuros com desconforto respiratório ao nascimento, mantidos em suporte ventilatório cuidadoso e pequenas frações inspiradas de oxigênio (3). A nova DBP é caracterizada pela interrupção do crescimento do parênquima, vias aéreas e vasos.

Na dinâmica da doença, diferentes definições foram propostas, somadas às diferenças de suscetibilidade dos doentes e às rotinas terapêuticas, tornando difícil a correlação dos resultados apresentados em pesquisas (4). Em 2001, uniformizou-se a terminologia, definiram-se critérios de gravidade e estratégias de prevenção e orientou-se manter a terminologia DBP, distinguindo-a claramente de outras doenças pulmonares crônicas do lactente (5-7).

A DBP representa o extremo do espectro do dano pulmonar induzido pela prematuridade e pelos eventos ante e pós-natais. Os mecanismos fisiopatológicos e os diferentes padrões de remodelamento pulmonar no pulmão imaturo são objeto de pesquisas recentes. A interrupção da angiogênese pulmonar parece ter uma função determinante no desenvolvimento da DBP e da hipertensão pulmonar nos casos graves (8,9).

DEFINIÇÃO

A DBP deve ser considerada em neonatos prematuros dependentes de oxigênio em concentrações acima de 21% por um período maior ou igual a 28 dias. De acordo com a idade gestacional ao nascimento, o paciente deve ser submetido à reavaliação e à determinação da gravidade (Tabela 1) (5,6).

Essa definição foi validada em 2005, sendo capaz de identificar o espectro dos riscos de comprometimento grave dos sistemas respiratório e neurológico em lactentes prematuros de forma mais acurada do que outras definições (7).

EPIDEMIOLOGIA

Com o aumento nas taxas de sobrevivência dos recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento menor do que 750 g (57-67%) e idade gestacional menor do que 25 semanas (35-85%), a incidência de DBP permanece elevada, porém desviada para populações prematuras extremas (9).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos e de avaliação de gravidade da displasia broncopulmonar.³

Critérios	Idade gestacional	
	RN < 32 semanas	RN ≥ 32 semanas
Momento da avaliação	Idade gestacional de 36 semanas ou no momento da alta	> 28 dias, mas < 56 dias de idade pós-natal ou no momento da alta
DBP leve	Ar ambiente	Ar ambiente
DBP moderada	Necessidade de FiO ₂ < 0,3	Necessidade de FiO ₂ < 0,3
DBP grave	Necessidade de FiO ₂ > 0,3 ou uso de CPAP ou VMI	Necessidade de FiO ₂ > 0,3 ou de CPAP ou VMI

RN: recém-nascido; DBP: displasia broncopulmonar; CPAP: *continuous positive airway pressure*; e VMI: ventilação mecânica invasiva.

³Adaptado de Bancalari & Jobe (6).

A maioria é formada por prematuros extremos, e 75% têm peso de nascimento abaixo de 1.000 g (9). O risco aumenta inversamente com o peso de nascimento, sendo de 85% em prematuros de peso entre 500 e 699 g e de 5% naqueles acima de 1.500 g (8-10).

Laughon et al. demonstraram que dois terços dos recém-nascidos que desenvolvem DBP sofreram desconforto respiratório leve ao nascimento (10).

Nos prematuros submetidos à ventilação mecânica, a incidência fica em 20%, com diferenças entre os centros decorrentes da estatística (admissões vs. óbitos), perfil dos casos (prematuridade extrema) e rotinas de procedimentos (técnicas ventilatórias, por exemplo) (10,11). A doença também pode ocorrer naqueles com doença pulmonar mínima.

Em um estudo sobre a incidência e os fatores de risco para DBP em três maternidades no Rio de Janeiro, encontrou-se uma prevalência de 18% (11).

ETIOPATOGENIA E FATORES DE RISCO

O prematuro é especialmente suscetível a forças mecânicas, estresse oxidativo e inflamação devido à imaturidade estrutural e bioquímica pulmonar. Os pulmões apresentam alterações heterogêneas na complacência, comprometendo a ventilação, com áreas pouco complacentes em colapso e áreas muito complacentes hiperinsufladas. A permeabilidade aumentada da barreira alveolocapilar causa extravasamento de líquidos e proteínas para o interstício e alvéolos, inativando a película tensoativa e desencadeando barotrauma/volutrauma (14-16).

Estudos identificaram fatores relacionados ao risco da doença. Fatores endógenos, como prematuridade, extremo baixo peso, sexo masculino e história familiar de asma (17), e outros relacionados ao período perinatal, como ausência de uso de corticoide antenatal, asfixia perinatal, corioamnionite e fumo materno, são frequentes.

A interação entre prematuridade, ventilação mecânica, toxicidade do oxigênio, inflamação, infecção e genética é determinante na interrupção do crescimento pulmonar. Ao mesmo tempo, as diferentes respostas de remodelamento pulmonar podem determinar as variações individuais de morbidade ao longo da vida (13-15).

OXIGÊNIO E VENTILAÇÃO MECÂNICA

A toxicidade pulmonar causada pelo oxigênio é protagonista na etiopatogenia da DBP. As alterações pulmonares são inespecíficas: atelectasias, edema pulmonar, inflamação, hemorragia alveolar, depósito de fibrina, hialinização alveolar e perda da integridade da parede alveolar e da membrana alveolocapilar. A exposição continuada leva ao influxo de um grande número de leucócitos polimorfonucleares contendo enzimas proteolíticas. O dano proteolítico também está aumentado à custa da inibição do sistema de defesa antiprotease na parede alveolar (16).

A teoria celular envolve reduções da molécula de oxigênio e formação de radicais livres intermediários que interagem com constituintes intracelulares e lipídeos da membrana, levando à destruição tissular. O peróxido de hidrogênio, superóxido e hidroxila são importantes radicais. Para combatê-los, o organismo possui sistemas antioxidantes, como superóxido dismutase, catalase, peroxidase glutatona, sintetase e redutase. Os demais sistemas não enzimáticos são vitaminas (A, E e C), bilirrubina, aminoácidos (taurina e metionina), ceruloplasmina, oligoelementos (selênio, cobre, zinco e ferro) e alfa-1-antitripsina (17-19).

A ventilação mecânica leva ao volutrauma, pelo qual a distensão e a retração pulmonar geram inflamação e edema. O uso de ventilação menos agressiva, tolerando pressões parciais de gás carbônico mais elevadas e saturação de hemoglobina em níveis inferiores, são estratégias de proteção pulmonar (18).

Um estudo experimental demonstrou a relação entre os níveis de ventilação manual e o dano pulmonar. Efeitos adversos já foram demonstrados mesmo com ventilações em torno de 8 ml/kg (20).

Embora resultados sugiram que estratégias alternativas, como pressão positiva contínua nasal e ventilação com alta frequência, possam reduzir o risco de DBP, há variações entre os centros, e meta-análises não têm demonstrado benefícios uniformes (20).

INFLAMAÇÃO E CRESCIMENTO PULMONAR

A inflamação constitui um mecanismo central na fisiopatologia da DBP. (28) O aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e IL-8), fatores de necrose tumoral e de ativação plaquetária, leucotrieno B₄, prostaglandinas, células do epitélio respiratório e células endoteliais são observados junto com perda de proteínas plasmáticas e ativação do sistema comple-

mento (C3a e C5a), aumento da permeabilidade capilar e expressão das moléculas de adesão pelas células endoteliais com migração de leucócitos para os espaços intersticiais e alveolares (21,22).

As células envolvidas são os macrófagos (nas primeiras horas), neutrófilos (em 6-12 h) e infiltração de monócitos e macrófagos (em 12-48 h). O contato direto entre as células leva à produção de agentes inflamatórios tóxicos do oxigênio, gerando um ciclo vicioso. A elastase, a colagenase e metabólitos comprometem o arcabouço tissular pulmonar. Após a fase aguda, a recuperação instala-se; porém, caso o estímulo à inflamação se mantenha, o processo pode chegar à destruição pulmonar e fibrose (23).

Os níveis de colagenase e fosfolipase A₂ estão aumentados, e modificações oxidativas resultam na ativação de alfa-1-antiprotease e, assim, em lesão pulmonar (31). Os leucotrienos estão elevados e permanecem até os seis meses (24,25).

Estudos observacionais sugerem uma associação de marcadores inflamatórios no fluido amniótico, placenta e cordão umbilical na corioamnionite com a ocorrência de DBP (26,27). Os principais mecanismos envolvidos são lesão direta no parênquima pulmonar, interrupção do crescimento e angiogênese pulmonar ou ativação de um sistema imune ainda imaturo, levando a uma resposta inflamatória não regulada e exacerbada.

GENÉTICA

A variabilidade na incidência e a gravidade da DBP entre prematuros expostos a fatores de risco, com peso e idade gestacional semelhantes, sugerem a suscetibilidade genética para a evolução pulmonar desfavorável. Numerosos genes são necessários para o desenvolvimento e o crescimento normais dos pulmões (28).

As alterações genéticas favoráveis ao desenvolvimento de DBP seriam aquelas ligadas à codificação das proteínas surfactantes. Acredita-se que, além da deficiência quantitativa, exista uma alteração qualitativa do surfactante pulmonar, devido a uma redução do nível de apoproteína A nos pulmões dos recém-nascidos acometidos (29).

Hallman & Haataja (28) descreveram associações entre a concentração das proteínas surfactantes e a síndrome do desconforto respiratório.

Alelos e genótipos específicos dos genes *SP-A* (apoproteína A) e *SP-B* (apoproteína B) associam-se com a suscetibilidade para a síndrome do desconforto respiratório, e alguns associam-se a graves infecções respiratórias na infância. O impacto genético é influenciado por fatores ambientais, adquiridos e hereditários. Mutações raras que causam ausência da apoproteína B resultam em falha respiratória progressiva e alelos dominantes do gene *SP-C* associam-se com doença pulmonar crônica (29).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL E RADIO-LÓGICA

A DBP resulta em disfunção respiratória crônica e dependência de oxigênio por muitas semanas ou meses (5).

O diagnóstico baseia-se em manifestações clínicas não específicas. Com exceções, o desenvolvimento da doença ocorre em prematuros que foram submetidos à ventilação mecânica nos primeiros dias de vida (5,6).

O ganho ponderal e estatural estão prejudicados. Há esforço respiratório moderado (presença de retrações subcostais e intercostais, uso de musculatura acessória, batimento de asa de nariz e respiração abdominal), taquipneia e necessidade de oxigênio suplementar (5,7).

A ausculta respiratória evolui com frequência para sibilância recorrente, estertores e roncosp.

A nova DBP é observada em bebês de extremo baixo peso com leve desconforto respiratório, que responderam inicialmente à reposição de surfactante ou que necessitaram de suporte ventilatório por apneias e que apresentam piora progressiva da função pulmonar com necessidade de oxigenoterapia. A piora clínica é seguida por infecção ou persistência do canal arterial e conseqüente retardo do amadurecimento pulmonar. A dependência de oxigênio e o aumento do trabalho respiratório são menores quando comparados aos da forma clássica (5).

Múltiplas anormalidades da estrutura pulmonar contribuem para sintomas respiratórios tardios. A taquipneia aumenta o espaço morto, e o dano não uniforme nas vias aéreas distais resulta em constantes de tempo diferentes para diferentes regiões. A complacência pulmonar diminuída é um achado frequente mesmo naqueles que utilizaram frações inspiradas de oxigênio reduzidas. A resistência pulmonar é aumentada mesmo em volumes pulmonares baixos (31).

A presença de traqueomalácia resulta em limitação ao fluxo aéreo com pouca resposta ao broncodilatador (31).

No início, o volume pulmonar é reduzido pelas atelectasias. Entretanto, tardiamente, a hiperinsuflação é marcada. O uso da função pulmonar para acompanhar a progressão da DBP e a resposta às intervenções terapêuticas é recomendada.

Os principais aspectos radiológicos são linhas de opacificação peribrônquicas, hiperinsuflação e envolvimento bilateral (Figura 1) (33).

A TCAR é valiosa na avaliação da DBP. Observamos espessamento do interstício peribrônquico e interlobular, faixas parenquimatosas subpleurais e áreas hiperexpandidas semelhantes a cistos, correspondentes ao pulmão hiperaerado, e atelectasias que conferem ao pulmão uma aparência de "pedras de calçamento". Após os 2 anos de idade, na maioria

dos sobreviventes de DBP, os sintomas respiratórios e as anormalidades radiológicas mostram uma contínua melhora. Os casos graves permanecem exibindo atenuação em mosaico, faixas parenquimatosas, espessamento dos septos interlobulares, opacidades subpleurais periféricas e distorção arquitetural (Figura 2) (33).

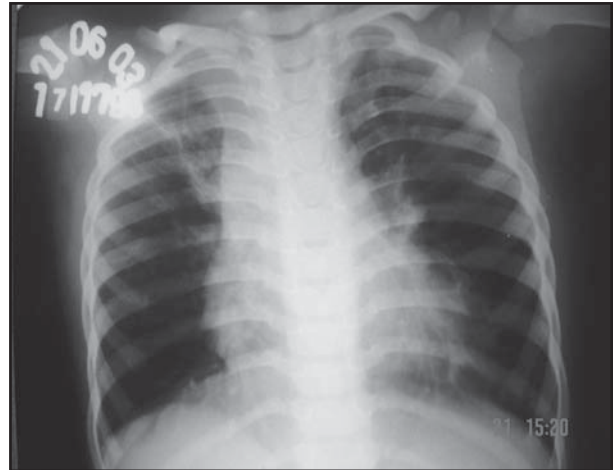


Figura 1 - Radiografia simples de tórax em paciente com displasia broncopulmonar, mostrando linhas de opacificação peribrônquicas, hiperinsuflação e envolvimento bilateral.

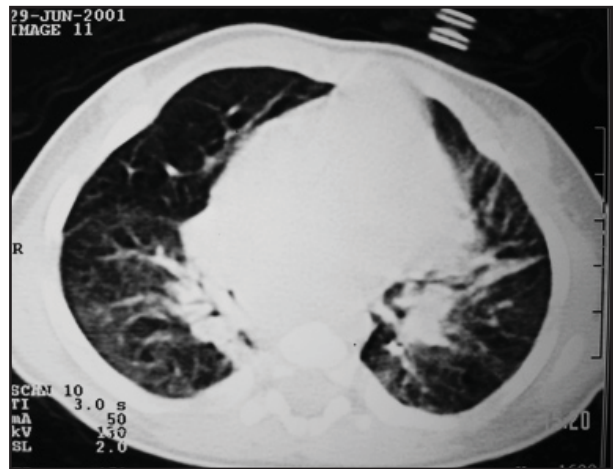


Figura 2 - TC de tórax em paciente com diagnóstico de displasia broncopulmonar. Observamos espessamento do interstício peribrônquico e interlobular, faixas parenquimatosas e áreas hiperexpandidas, semelhantes a cistos, correspondentes ao pulmão hiperaerado, e atelectasias que conferem aos pulmões um aspecto de perda de arquitetura.

A angiogênese reduzida limita a área de superfície vascular, gerando e elevando a resistência vascular, especialmente nos momentos de aumento do débito cardíaco. A circulação pulmonar possui reatividade vascular reduzida e resistência aumentada. Estudos utilizando cateterismo cardíaco mostram que níveis reduzidos de hipóxia causam uma elevação significativa da pressão em artéria pulmonar, mesmo naqueles com alteração discreta do pH sérico. Manter os níveis de saturação de hemoglobina entre 92% e 94% reduz a pressão em artéria pulmonar (34,35).

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O manuseio da DBP representa um desafio e consiste em minimizar a agressão pulmonar, reduzir a inflamação e facilitar o crescimento pulmonar (Quadro 1).

Quadro 1 - Objetivos do tratamento da displasia broncopulmonar.

- Melhorar os sintomas respiratórios-
- Garantir crescimento e desenvolvimento
- Prevenir e tratar precocemente as intercorrências infecciosas
- Controlar a função pulmonar
- Utilizar as medicações com mínimas doses e evitar efeitos colaterais
- Evitar hospitalizações e monitorar o uso domiciliar de oxigênio

É recomendável o suporte de oxigênio, com o objetivo de manter a saturação de oxigênio em 92-95% durante o sono e às mamadas. Nos casos em que se evidencia ecocardiograficamente hipertensão pulmonar, a saturação deve variar de 95-96% (36).

Essas crianças desenvolvem hipertrofia da musculatura lisa e hiper-reatividade das vias aéreas. Como a hipóxia aumenta a resistência das vias aéreas, a oxigenação adequada é fundamental para evitar broncoespasmo (35).

É frequente sibilância recorrente e provas de função respiratória com limitação ao fluxo aéreo reversível, que justificam a utilização de β_2 -agonistas durante os episódios de obstrução brônquica. Os mais recomendados são fenoterol, salbutamol e terbutalina. As apresentações inalatórias são preferidas, e os efeitos colaterais desses medicamentos devem ser conhecidos.

Os diuréticos reduzem o acúmulo de líquidos nos pulmões, melhorando a complacência e a resistência pulmonar. Isso ocorre pela reabsorção de líquido no interstício pulmonar e aumento tardio do débito urinário. A furosemida é eficaz, tanto em bebês sob ventilação mecânica, quanto naqueles dependentes somente de oxigênio inalatório. Entretanto, seu efeito potente causa depleção de volume intravascular e perda urinária de sódio, cálcio, potássio e cloro, causando nefrocalcinose e retardo do crescimento somático (37).

Outros diuréticos, principalmente os de ação distal, também são usados, com menores efeitos. Entre eles, estão os tiazídicos e os poupadores de potássio, sendo a hidroclorotiazida e a espironolactona, respectivamente, exemplos clássicos. Atualmente, recomenda-se seu uso por um período mínimo naqueles com sobrecarga aguda de volume.

Os esteroides são usados para reduzir a inflamação na DBP. Estudos avaliando o uso em momentos diferentes após o nascimento, apesar de demonstrarem uma

redução do tempo de ventilação mecânica e da evolução para lesão pulmonar crônica, observaram efeitos colaterais importantes em curto e longo prazo (38,39).

Os corticoides sistêmicos podem ser usados nos episódios de hiper-reatividade brônquica por um curto período de tempo. Nesse caso, a droga mais frequentemente utilizada é a prednisona/prednisolona. A via inalatória pode ser usada, sempre com espaçador. Ainda existem muitas controvérsias no que se refere ao tipo de corticoide inalatório a ser usado, sua dose e tempo de uso (40-42).

O acompanhamento exige uma equipe multidisciplinar, em virtude da complexidade da doença do ponto de vista clínico, social e psicológico.

Infecções recorrentes contribuem para a alta taxa de re-hospitalização em crianças com DBP. O vírus respiratório sincicial (VRS) e outros agentes têm sido relatados. A gravidade da infecção por VRS está relacionada a fatores de risco, como cardiopatias congênitas, prematuridade e DBP. Aproximadamente 30-40% das crianças infectadas por VRS irão desenvolver uma infecção respiratória aguda acometendo o trato respiratório inferior, representado por quadros de bronquiolite ou pneumonia (43).

As infecções bacterianas ocorrem como complicações aos quadros virais ou decorrentes de morbidades, como síndromes aspirativas crônicas.

O calendário de imunizações do prematuro contempla a vacina contra influenza e o anticorpo monoclonal específico para VRS. Esse último é recomendado até os 2 anos de idade cronológica, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria, desde que o paciente esteja em tratamento até 6 meses antes da sazonalidade. A dispensação do palivizumab ocorre em alguns estados do Brasil dentro do programa de imunizações especiais (43).

O comprometimento ponderoestatural está relacionado com o dano pulmonar e invariavelmente melhora com a normalização dos sintomas respiratórios. É consenso que a terapia nutricional elaborada é importante para o crescimento somático e neurológico desses bebês. A avaliação de doença do refluxo gastroesofágico e de alterações do trato respiratório, como traqueomalácia, estenoses e paralisias de cordas vocais, é mandatória.

No tratamento da hipertensão arterial pulmonar na DBP, é crescente a indicação de vasodilatadores pulmonares; entretanto, a eficácia dessa intervenção pode ser limitada. As opções de medicamentos são óxido nítrico, sildenafil, antagonistas dos receptores da endotelina e bloqueadores dos canais de cálcio (44-46).

REFERÊNCIAS

1. Gunville C.F., Sontag M.K., Stratton K.A.: Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J Pediatr* 2010; 157:209-214.
2. Mourani P.M., Sontag M.K., Kerby G.S.: Persistent impairment of lung function during infancy correlates with the severity of bronchopulmonary dysplasia at diagnosis. 2010.
3. Northway, William. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *New England Journal of Medicine*, v.276, n.7, p.257-267, 1967.
4. Sinkin R.A., Cox C., Phelps D.L.: Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia at diagnosis. 2010.

- nary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics* 1990; 86:728-736.
5. Bancalari, Eduardo; Claire, Nelson; Sosenko, Ilene. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology*. Miami, v.8, p.63-71, 2003.
 6. Bancalari, Eduardo; JOBE, Alan. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD/ NHLBI/ORD Workshop Summary. *Am. Journal Resp. Crit. Care Med* v.163, p.1723-1729, 2001.
 7. Ehrenkranz Richard A; Walsh Michele C; Vohr Betty R; Jobr Alan; Wright Linda; Fanaroff A; Wrage Lisa. Validation of the National Institutes of Health Consensus definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*, v.116,n.6, dec.2005.
 8. Charafeddine L., D'Angio C.T., Phelps D.L.: Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999; 103:759-760.
 9. Rojas M.A., Gonzalez A., Bancalari E.: Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126:605-610.
 10. Laughon M., Alfred E.N., Bose C.: Patterns of respiratory distress during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2010; 123:1124-1131.
 11. Barreto, P. Broncodisplasia Pulmonar- Incidencia em tres maternidades do Rio de Janeiro. *Pediatria Atual*, v.14, n.6, p. 52-58, 2001.
 12. Sanchez, Ignacio. Displasia broncopulmonar. Complicaciones y tratamiento durante los primeros anos de vida. *Rev. Chil. Pediatr*. Santiago,v.73, n.5, p.511-515, set.2002.
 13. Watterberg Kristi e col. Chorioamnioniteis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, v. 97, n.2, p.210-215, 1997.
 14. Zeitlin J., El Ayoubi M., Jarreau P.H.: Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010; 157:733-739.
 15. Hansen A.R., Barnes C.M., Folkman J.: Maternal preeclampsia predicts the development of BPD. *J Pediatr* 2010; 156:532-536.
 16. Davis J.M., Parad R.B., Michele T.: Pulmonary outcome at one year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003; 111:469-476.
 17. Mokres L.M., Parai K., Hilgenforff A.: Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol* 2010; 298:L23-L35.
 18. Leone T.A., Finer N.N.: Mechanical ventilation: early strategies to decrease BPD. In: Abman S.H., ed. *Bronchopulmonary Dysplasia*, New York: Informa Healthcare; 2010:314-327.
 19. Keszler Martin e col. Multicenter controlled clinical trial of high frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, v. 100, n.4, p.593-599, 1997.
 20. Bjorklund L.J., Ingimarsson J., Curstedt T.: Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lungs. *Pediatr Res* 1997; 42:348-355.
 21. Bose C., Dammann C.E.L., Laughon M.M.: BPD and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:F455-F461.
 22. Kotecha S., Wilson L., Wangoo A.: Increase in interleukin (IL)-1 β and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Res* 1996; 40:250-256.
 23. Saugstad, Ola Didrik. Bronchopulmonary dysplasia – oxidative stress and antioxidants. *Seminars in Neonatology*. Miami, v.8, p.39-49, 2003.
 24. Moss T.J., Nitsos I., Kramer B.W.: Intra-amniotic endotoxin induces lung maturation by direct effects on the developing respiratory tract in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1059-1061.
 25. Cook A.J., Yuksel B., Sampson A.P.: Cysteinyl leukotriene involvement in chronic lung disease in premature infants. *Eur Respir J* 1996; 9:1907-1912.
 26. Schmidt B., Cao L., Mackensen-Haen S.: Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:173-177.
 27. Abman S.H.: Bronchopulmonary dysplasia: "a vascular hypothesis". *Am J Respir Crit Care Med*,164:1755-1756; 2006.
 28. HALLMAN, Mikko; HAATAJA, Ritva. Genetic influences and neonatal lung disease. *Seminars in Neonatology*. Miami, v.8, p.19-27, 2003.
 29. Vaucher, Ivonny. Bronchopulmonary dysplasia: An injury enduring challenge. *Pediatrics in review*, v.23, n.10, 2002.
 30. Bhandari V.; Gruen J.R.: Genetics of BDP. *Semin Perinatol* 2006; 30:185-191.
 31. Balinotti J.E., Chakr V.C., Tiller C.: Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1093-1097.J
 32. Huysman, W. e col. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*,v.88, p.46-51, 2003.
 33. LUCAYA, J. TC de Alta resolucao do pulmão em crianças.In: Diagnostico por Imagem do Torax em Pediatria e Neonatologia, 1. ed., Livraria e Editora Revinter: Lucaya, 2003.cap.4, p.55-74.
 34. Parker, Thomas; Abman, Steven. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*. Miami, v.8, p.51-62, 2003.
 35. Mourani P.M., Ivy D.D., Gao D.: Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1006-1013.
 36. Aly, Hany. Nasal prong continuous positive airway pressure: a simple yet powerful tool. *Pediatrics*, v.108, n.3, p. 759-760, 2001.
 37. Brion, L.; Primhak, R. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic disease. *Cochrane Database System Review* 2000, (2): CD0011453
 38. Halliday H.L. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database Syst review* 2003, CD001146
 39. Halliday H.L. Moderately postnatal (7- 14 days) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database Syst review* 2003, CD001144
 40. Kendig and Chermick's. Disorders of the respiratory tract disease in Children, 8ed., chapter23, p126, Elsevier, 2012
 41. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD002311. Review.
 42. de Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 1;185(1):12-23.
 43. Diretrizes Nacionais para o diagnóstico, Tratamento e prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório - Sociedade Brasileira de Pediatria, 2011.
 44. Mourani P.M., Ivy D.D., Gao D.: Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1006-1013.
 45. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A.: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
 46. Mourani P.M., Sontag M.K., Lui G.: Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009; 154:379-384.