

Displasia broncopulmonar

Bronchopulmonary dysplasia

Marta M.G.B. Mataloun⁽¹⁾

Mataloun MMGB. Displasia broncopulmonar. Rev Med (São Paulo) 2003 jan.-dez.;82(1-4):34-9.

RESUMO: Displasia broncopulmonar é uma das principais causas de morbimortalidade no período neonatal, tendo uma incidência de até 71% em recém-nascidos pré-termo extremos. A incidência é variável, dependendo da definição utilizada e dos cuidados adotados aos recém-nascidos nas diferentes unidades de terapia intensiva neonatal. A definição de displasia broncopulmonar (DBP) é a necessidade de oxigênio por até, pelo menos 28 dias de vida em recém-nascidos tratados com ventilação mecânica ou oxigênio, nos primeiros dias de vida, com alterações radiológicas e sintomas de insuficiência respiratória crônica. Ocorre em recém-nascidos pré-termo e é multifatorial, tendo como principais fatores etiológicos, uso de ventilação mecânica e, ou oxigênio, processos inflamatórios ou infecciosos, canal arterial persistente e oferta nutricional inadequada. Procura-se sobretudo, reduzir a incidência de nascimentos de recém-nascidos pré-termo e abordar os vários fatores de risco, para minimizar a lesão pulmonar, e assim diminuir a chance de desenvolver displasia broncopulmonar. É importante ressaltar que o uso de oxigênio para manter oxigenação adequada é essencial na terapia de DBP, pois uma oxigenação inadequada causa dificuldade para crescer, broncoconstrição e hipertensão pulmonar. Além de uma terapia adequada, deseja-se que toda gestante realize um pré-natal adequado para diminuir a incidência de nascimentos prematuros.

DESCRITORES: Displasia broncopulmonar/epidemiologia. Displasia broncopulmonar/fisiopatologia. Displasia broncopulmonar/terapia. Displasia broncopulmonar/diagnóstico.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, ocorreu um aumento importante nas taxas de sobrevivência dos recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento (PN) menor do que 750 gramas (57-67%) e idade gestacional (IG) menor do que 25 semanas (35-85%)¹.

Apesar do avanço tecnológico ocorrido nas UTI

neonatais, permitindo uma melhor manipulação do recém-nascido pré-termo, a incidência de doença pulmonar crônica (DPC) é ainda uma das principais morbidades neste grupo de recém-nascidos. A sua incidência mantém-se acima do desejado, sendo até 71% entre os RN com IG = 25 semanas¹ e 30% entre os recém-nascidos com

⁽¹⁾ Mestre em Pediatria pela FMUSP. Médica Assistente do Berçário Anexo à Maternidade do Hospital das Clínicas da FMUSP

Endereço para correspondência: R. Antonio Julio dos Santos, 524/33. CEP: 05661-020 - São Paulo, SP.

e-mail: mataloun@uol.com.br

Peso de nascimento < 1500 gramas², aumentando para 39-61% nos RN com PN = 500-800 gramas¹.

Em nosso meio, encontra-se uma incidência de 16,7% de Displasia Broncopulmonar entre os recém-nascidos pré-termo com Idade gestacional < 37 semanas, que desenvolveram insuficiência respiratória e sobreviveram no período neonatal, em um Berçário de nível terciário³.

O uso de surfactante não diminuiu a incidência de displasia broncopulmonar, provavelmente pelo fato de que a partir da utilização do surfactante, ocorreu uma diminuição na mortalidade dos recém-nascidos pré-termo extremos, que têm maior risco de desenvolver displasia broncopulmonar.

Definições

Este distúrbio pulmonar crônico foi inicialmente observada por Nortway⁴, em 1967, em recém-nascidos pré-termo, com doença de membranas hialinas tratados com ventilação mecânica e oxigênio. Inicialmente foi denominada **Displasia Broncopulmonar**, e descrita como necessidade de oxigênio por até, pelo menos 28 dias de

vida em recém-nascidos que foram tratados com ventilação mecânica ou oxigênio, nos primeiros dias de vida, com alterações radiológicas e sintomas de insuficiência respiratória crônica⁵.

Desde 1967, displasia broncopulmonar tem apresentado alterações em suas características, refletindo as mudanças nos cuidados ao recém-nascido pré-termo nas unidades de terapia intensivas neonatais.

Outros autores⁶ observaram que o uso de oxigênio por até pelo menos 36 semanas de idade gestacional corrigida, em recém-nascidos pré-termo, com sintomas de insuficiência respiratória e alterações radiológicas, era mais sensível e específico para prever uma evolução pulmonar anormal, definindo-a como **Doença Pulmonar Crônica**.

Alguns autores⁷ propõem que utilize-se o termo displasia broncopulmonar, ao invés de doença pulmonar crônica, porque ela é, nitidamente, uma doença distinta das várias doenças pulmonares crônicas da infância.

Atualmente, sugere-se uma nova definição que classifica a gravidade da displasia broncopulmonar (Tabela 1)⁷, sendo necessária ainda, uma avaliação longa para saber se o seu uso refletirá melhor as alterações características deste distúrbio.

Tabela 1. Critérios diagnósticos e avaliação da gravidade da displasia broncopulmonar⁷

IDADE GESTACIONAL	< 32 semanas	> 32 semanas
momento da avaliação	IGC = 36 semanas ou no momento da alta	> 28 dias, mas < 56 dias idade pós-natal; ou no momento da alta
	Oxigênio > 21%, por pelo menos 28 dias e:	Tratamento com oxigênio > 21% por pelo menos 28 dias, e:
DBP leve	respirando em ar ambiente com 36s IGC ou na alta (o que ocorrer primeiro)	respiração em ar ambiente com 56 dias pós-natal, ou na alta (o que ocorrer primeiro)
DBP moderada	necessidade FiO ₂ < 30% com 36 s IGC ou na alta (o que ocorrer primeiro)	necessidade FiO ₂ < 30% com 36 s IGC ou na alta (o que ocorrer primeiro)
DBP grave	necessidade FiO ₂ 30% e/ou Pressão positiva com 36 s IG corrigida	necessidade FiO ₂ 30% e/ou Pressão positiva com 56 dias vida

Conforme já salientado anteriormente, displasia broncopulmonar foi descrita em recém-nascidos pré-termo em recuperação da doença de membranas hialinas, ou outros problemas pulmonares após exposição prolongada a concentrações de oxigênio ou a parâmetros ventilatórios elevados. Inicialmente foi caracterizada por edema intersticial e alveolar precoces, com subsequente evolução para inflamação, fibrose e metaplasia escamosa de vias aéreas^{8,9}. Observava-se alterações radiológicas características, como hiperinsuflação importante, enfisema cístico e fibrose⁴.

Atualmente, a maioria dos recém-nascidos pré-termo com displasia broncopulmonar, têm peso de nascimento médio menor que 1000 gramas, e Idade

gestacional média < 32 semanas. A maior parte destes recém-nascidos estão na fase canalicular e alguns na fase sacular do desenvolvimento pulmonar¹⁰. Neste momento, está iniciando o depósito de fibras elásticas e colágenas, e com isso, “sinalizando” para que ocorra a formação de septos primários, e posteriormente, septos secundários, ocorrendo então, a alveolização¹¹. As características da displasia broncopulmonar, alteraram-se devido aos avanços nos cuidados neonatais, com maior sobrevivência de uma população de recém-nascidos com menores idades gestacionais. A displasia broncopulmonar, atualmente, caracteriza-se por necessidades de concentrações de oxigênio, e de parâmetros ventilatórios baixos, com alterações radiológicas discretas, progredindo para um

padrão parenquimatoso rendilhado, com modesta hiperinflação, mas com cistos grandes. As alterações histológicas mostram predominantemente, uma diminuição na alveolização, e um processo inflamatório e fibrose menos evidentes do que os descritos anteriormente¹².

Provavelmente, estas novas características da displasia broncopulmonar sejam o retrato, mais de uma interferência na alveolização normal do pulmão, do que um processo de lesão e reparação.

Fisiopatologia

➤ Multifatorial

- Ventilação mecânica – vários estudos mostram que os pulmões são lesados, se insuflados com volumes correntes maiores do que a capacidade pulmonar total. Hiperinsuflação, uniforme ou regional, produz uma migração de leucócitos para o pulmão, e posteriormente de macrófagos, com liberação de citocinas e quinocinas, causando um aumento na permeabilidade vascular, com edema alveolar e intersticial¹³.

- A hiperdistensão do pulmão pode romper elementos estruturais e estimular a liberação local de vários produtos que desencadeiam um processo inflamatório.

Por outro lado, ventilação dos pulmões com volumes correntes menores que a capacidade residual funcional, leva a abertura e fechamento cíclico dos alvéolos, lesando-os. Da mesma forma, a ventilação com volumes correntes baixos produz acúmulo e ativação dos leucócitos nos pulmões¹⁴.

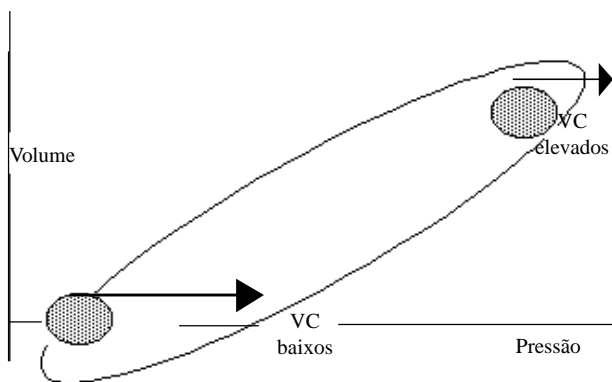


Figura 1. Volumes na curva de Pressão – Volume em que ocorre lesão pulmonar

- PaCO – Alguns autores observaram que hiperventilação provavelmente contribui para o desenvolvimento de displasia broncopulmonar, pois recém-nascidos com PaCO baixas têm maiores riscos para ter displasia broncopulmonar¹⁵.

- Oxigênio – Em situações de pressão arterial de oxigênio normais, a taxa de produção de radicais de oxigênio

potencialmente citotóxicas como radicais superóxido e hidroxila, H₂O₂ e oxigênio é equilibrada pela produção de substâncias antioxidantes, normalmente produzidas pelas células. No entanto, sob condições de hiperóxia, a produção destas espécies oxidantes aumenta excessivamente, e alguns radicais não conseguem ser eliminados pelas células, e interagem com carboidratos, nucleotídeos, proteínas e lípidos celulares, levando a lesões das membranas celulares¹⁶. Em várias espécies, anteriormente ao nascimento ocorre um rápido aumento nas atividades anti-oxidantes do pulmão fetal¹⁷. Recém-nascidos pré-termo podem não ter as suas funções anti-oxidantes totalmente desenvolvidas, e portanto incapazes de prevenir a lesão pulmonar por radicais livres. Pode ocorrer lesão de células epiteliais e endoteliais, edema pulmonar e inibição da síntese de surfactante, aumento de “shunt” pulmonar e de anormalidades ventilação e perfusão por inibição de respostas vasculares à hipóxia, inibição do desenvolvimento pulmonar normal¹⁵.

- Inflamação – Recém-nascidos pré-termo que desenvolvem displasia broncopulmonar têm um maior número de células inflamatórias nas vias aéreas, quando comparadas com recém-nascidos pré-termo que se recuperam de doença de membranas hialinas e não desenvolvem displasia broncopulmonar. Ocorre um aumento nas concentrações de interleucina-8 antes de haver um influxo de neutrófilos. Antes de migrarem da circulação para os pulmões, os neutrófilos aderem no endotélio vascular. Posteriormente, ocorre um recrutamento dos neutrófilos da circulação para as vias aéreas e tecidos pulmonares. Além disto, compostos ativados do plasma alteram a membrana alvéolo-capilar diretamente, e indiretamente sequestrando neutrófilos ativados e plaquetas do endotélio. Após o início da ativação, um processo contínuo é desencadeado, levando a lesão do endotélio vascular. Além da interleucina 8, outras citocinas como: interleucinas 1 e 6, e fator de necrose tumoral são importantes mediadores do processo inflamatório¹⁹.

Os peptídeos bombesina-símile, têm sido avaliados como mediadores na displasia broncopulmonar. Estes peptídeos podem promover respostas pró-inflamatórias que progridem para displasia broncopulmonar. Níveis urinários de bombesina-símile correlacionam-se com a gravidade da displasia broncopulmonar em babuínos prematuros, e os recém-nascidos com risco para o desenvolvimento de displasia broncopulmonar têm níveis urinários elevados de bombesina. Este peptídeo pode ser indicador precoce para identificar recém-nascidos de risco para desenvolver displasia broncopulmonar²⁰.

- Infecção – Estudos epidemiológicos demonstram uma relação entre corioamnionite e insulto pulmonar intra-útero, e posterior desenvolvimento de displasia broncopulmonar²¹.

- Nutrição – os efeitos de uma restrição nutricional em recém-nascidos pré-termo podem

potencializar os efeitos da hiperoxia. Uma oferta protéico-calórica inadequada pode levar a diminuição da função dos músculos respiratórios, da integridade epitelial, das defesas anti-oxidantes contra radicais livres, da replicação celular, da reposição de células lesadas, do amadurecimento pulmonar e da alveolização, das defesas humorais contra patógenos²².

Diagnóstico

➤ Clínico

▪ **Displasia Broncopulmonar**, e descrita como necessidade de oxigênio por até, pelo menos 28 dias de vida em recém-nascidos que foram tratados com ventilação mecânica ou oxigênio, nos primeiros dias de vida, com alterações radiológicas e sintomas de insuficiência respiratória crônica⁵.

Desde 1967, displasia broncopulmonar tem apresentado alterações em suas características, refletindo as mudanças nos cuidados ao recém-nascido pré-termo nas unidades de terapia intensivas neonatais.

Outros autores⁶ observaram que o uso de oxigênio por até pelo menos 36 semanas de idade gestacional corrigida, em recém-nascidos pré-termo, com sintomas de insuficiência respiratória e alterações radiológicas, era mais sensível e específico para prever uma evolução pulmonar anormal, definindo-a como **Doença Pulmonar Crônica**.

➤ Radiológico²³

▪ Fase inicial - lesões são superponíveis àquelas da própria DMH, com granulações reticulo-granulares;
 ▪ Fase II - discreta opacificação difusa pulmonar, aparecimento de pequenos cistos, áreas de hiperinsuflação;
 ▪ Fase III - aspecto de “favo de mel”;
 ▪ Fase IV - áreas hiperinsufladas e de opacificação, cistos e traves fibróticas.

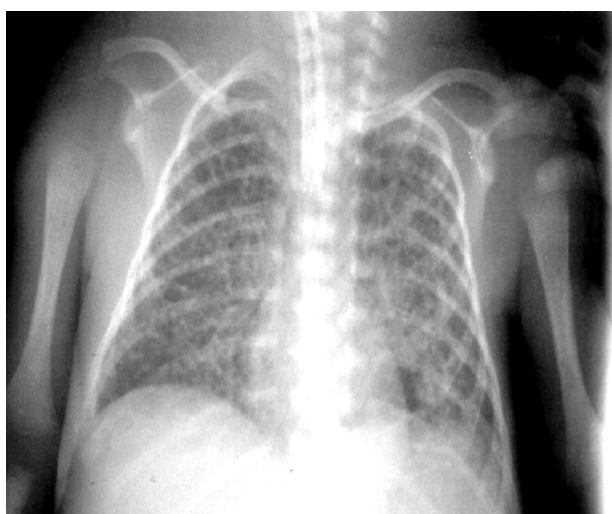


Figura 2. Alterações radiológicas de RN com displasia broncopulmonar

➤ Terapia²⁴⁻²⁹

1. Oxigênio - manter saturação da hemoglobina acima de 90%.

2. Diuréticos - recém-nascidos com displasia broncopulmonar tem evidências clínicas e radiológicas de edema intersticial e peribronquiolar. O uso de diuréticos a curto prazo nestes recém-nascidos melhora a função pulmonar.

Diuréticos	Dosagem
Furosemida (Lasix [®]) de 12/12h	Iniciar após 7 ^o dia de vida na dose 1,0-2,0 mg/Kg/dia EV ou VO
Duração	2 semanas ou até estabilização do quadro respiratório e/ou aceitação de dieta enteral. Neste caso introduzir:
Hidroclorotiazida + Espironolactona	2-4 mg/Kg/dia VO 12/12h 1-3 mg/Kg/dia VO 12/12h em solução conjunta ou dose unitária isolada

Obs: A dose de furosemida deverá ser reduzida a metade com a introdução da solução de diuréticos, e após um a dois dias suspender a furosemida.

3. Terapia broncodilatadora – ao contrário do observado em recém-nascidos pré-termo, observa-se uma hipertrofia de musculatura brônquica em recém-nascidos com displasia broncopulmonar. Eficácia controversa.

Drogas sistêmicas	Dosagem
Aminofilina- EV	Dose de ataque: 5 mg/Kg/dose 8 a 12h (Nível sérico: 5-10 mcg/L); (Fase aguda) Manutenção: 2 mg/Kg/dose – 8/8h ou 12/12h Monitorizar nível sérico Duração: mínimo de 2 semanas
Fenoterol (Berotec [®])	Inalação: Dose: 1gt em 5 ml de SF 8/8h. Nos casos graves 6/6h/Retirada Gradual

4. Captopril - Na presença de elevação de pressão em artéria pulmonar, com repercussões hemodinâmicas (Ecocardiograma).

5. Corticoterapia²⁶: aumenta a complacência pulmonar, diminui a duração da ventilação mecânica e da oxigenoterapia.

a) Efeitos adversos:

- hipertensão arterial;
- infecções bacterianas, virais, fúngicas;
- hiperglicemia;
- retardo de crescimento³⁰;
- diminuição do volume cerebral e de crescimento da substância cinzenta cortical;
- supressão adreno-cortical;
- (beclometasona pouca interferência);

- hipertensão atrial e hipertrofia de septo ventricular;

- retardo do DNPM;
- perfuração intestinal e sangramento do trato gastrointestinal (uso < 24 horas de vida);
- leucomalácia periventricular.

b) Contra-indicações:

- infecções bacterianas, virais, fúngicas;
- hiperglicemia;
- hemorragia digestiva;
- síndromes hemorrágicas;
- HAS.

c) Indicações:

- RNPT risco em ventilação mecânica;
- idade ³ 10 dias (uso intermediário);
- dependência de VM ³ 10 dias.

d) Condições início:

1. Usar ranitidina na dose: 2 mg/Kg/dia (EV) ou 4 mg/Kg/dia (VO);

Iniciar 24 h antes do corticóide e suspender 24 h após suspender o corticóide EV;

- pressão arterial sistêmica normal;
- níveis glicêmicos normais;
- ausência de infecção sistêmica, pneumonia, atelectasia, síndromes hemorrágicas e/ou plaquetas > 100.000.

e) Tipo de corticóide:

- Dexametasona: EV 0,30 mg/Kg/dia 12/12h por 3 dias; 0,20 mg/Kg/dia 12/12h por 3 dias; 0,15 mg/Kg/dia 12/12h por 3 dias.

Após extubação, retirar o corticóide em 24 horas. Se continuar dependente de O₂, introduzir o corticóide inalatório.

f) Controvérsias:

Inalatória

- diminui a necessidade do glicocorticóide sistêmico e seus efeitos colaterais, a longo prazo;

- corticóide mais utilizado – beclometasona (50 mg/puff)

Uso: após extubação e/ou corticóide sistêmico

Dependência de O₂ sem VM, com mais de 10 dias de vida.

Dose: 1 puff de 12/12horas

g) Controles:

1. Dextrostix diário;
2. Pressão arterial pelo menos 1 vez dia ou a critério médico;
3. EcoDoppler 1 vez por semana;
4. Monitorização para infecções: início e a critério: hemograma, hemocultura e PCR;
5. Infecção fúngica: micológico de urina semanal;
6. Na/ K, Ca, Cl, gasometria - alcalose metabólica hipoclorêmica;
7. Controles Doença Metabólica óssea: Ca/P, calciúria, fosfatúria, FA;
8. US renal – nefrocalcinose;
9. Monitorizar função renal (devido ranitidina e furosemide);
10. Pesquisar RGE.

h) Retirada (suspensão tratamento):

1. Oxigênio - retirada lenta e gradual, sempre com FiO₂ suficiente para manter SaO₂ > 90%. Quando atingimos O₂ 11/min, passamos para misturas de O₂/Ar para administrações de concentrações mínimas, sempre mantendo SaO₂ > 90%;

2. Inalação com β₂ - retirada progressiva, após a suspensão do oxigênio. Retira-se uma inalação a cada três dias, dependendo da resposta do RN;

3. Aminofilina - também retirada após suspensão de O₂, e das inalações com β₂. Retira-se uma dose/vez a cada dois dias. Em RN com suspeita de RGE, retirar precocemente aminofilina;

4. Corticóide inalatório – retira-se um puff a cada 3-5 dias;

5. Diurético - último a ser retirado. Na maioria das vezes, é mantido nos primeiros seis meses de vida, durante o seguimento ambulatorial.

Mataloun MMGB. Bronchopulmonary dysplasia. Rev Med (São Paulo) 2003 jan.-dez.;82(1-4):34-9.

ABSTRACT: Bronchopulmonary dysplasia is a syndrome characterized by the oxygen dependence, radiographic abnormalities and chronic respiratory symptomatology persisting for greater than 28 days of life in premature infants who sustained severe respiratory distress necessitating mechanical ventilation. The etiology of bronchopulmonary dysplasia is multifactorial, with the major factors being – premature birth, respiratory distress, oxygen supplementation, mechanical ventilation, inflammation, pulmonary edema, and infection. Just as the pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia, its treatment is multifaceted. It should be emphasized that continuous oxygen therapy combined with avoidance of infectious hazards and a good nutrition have the strongest rationale for treatment of the infants with bronchopulmonary dysplasia. Oxygen therapy remains the essential element of BPD care. Reducing the incidence of premature birth would reduce the incidence of bronchopulmonary dysplasia. Ensuring that all pregnant women receive adequate prenatal care would seem to be a commitment whose historical time has come in our efforts to prevent this disturbance.

KEYWORDS: Bronchopulmonary dysplasia/epidemiology. Bronchopulmonary dysplasia/physiopathology. Bronchopulmonary dysplasia/therapy. Bronchopulmonary dysplasia/diagnosis.

REFERÊNCIAS

1. Hack M, Fanaroff A. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev* 1999;53:193-218.
2. Korhonen P, Tammela O, Koivisto A-M, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999;54:245-58.
3. Leone CR, Sadeck LR. Berçário anexo à maternidade, 2001.
4. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease; bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
5. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95:819-22.
6. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-32.
7. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
8. Erickson AM, de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. The progression of morphologic changes in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Pathol* 1987;127:474-87.
9. Coalson JJ, Winter V, Gerstmann DR, Idell S, King RJ, Delemos RA. Pathophysiologic, morphometric, and biochemical studies of the premature baboon with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:872-81.
10. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998;53:81-94.
11. Thurlbeck WM. Prematurity and the developing lung. *Clin Perinatol* 1992;19:497-519.
12. Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samules DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984;138:581-5.
13. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.
14. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-34.
15. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989;115:115-20.
16. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1983;47:412.
17. Frank L, Groseclose EE. Preparation for birth into an O₂ – rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbit lung. *Pediatr Res* 1984;18:240-6.
18. Frank L, Sosenko IRS. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared to term rabbits. *Pediatr Res* 1991;29:292-6.
19. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001;79:205-9.
20. Sunday ME, Yoder BA, Cuttitta F, Haley KJ, Emanuel RL. Bombesin-like peptide mediates lung injury in a baboon model of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest* 1998;102:584-94.
21. Lyon A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intra-uterine infection. *Eur J Pediatr* 2000;159:798-802.
22. Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992;19:541-62.
23. Northway WH. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992;19:489-96.
24. Rush MG, Hazinski TA. Current therapy of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992;19:563-90.
25. Normas: displasia broncopulmonar – Disciplina de Pediatria Neonatal – FMUSP, 2001.
26. Halliday H, Ehrenkranz RA. Early postnatal (96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001141.
27. Halliday H, Ehrenkranz RA. Moderately early postnatal (7-14 days) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001144.
28. Halliday H, Ehrenkranz RA. Delayed postnatal (> 3 weeks) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CC001145.
29. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre – van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:76-91.
30. Mataloun MMGB, Gibelli MAC, Kato AV, Vaz FAC, Leone CR. Use of corticosteroids and the outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1999;54:175-80.