



Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants

Displasia broncopulmonar: incidência, fatores de risco e utilização de recursos em uma população sul-americana de recém-nascidos de muito baixo peso

Jose L. Tapia¹, Daniel Agost², Angelica Alegria³, Jane Standen⁴, Marisol Escobar⁵, Carlos Grandi⁶, Gabriel Musante⁷, Jaime Zegarra⁸, Alberto Estay⁹, Rodrigo Ramirez¹⁰, Grupo Colaborativo NEOCOSUR¹¹

Resumo

Objetivo: Determinar a incidência de displasia broncopulmonar, os fatores de risco e a utilização de recursos em uma ampla população sul-americana de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer.

Métodos: Dados prospectivamente registrados de crianças com peso ao nascer entre 500 a 1.500 g, nascidas em 16 centros neonatais pertencendo à rede NEOCOSUR entre 10/2000 a 12/2003. A análise multivariada de Poisson com variância robusta foi utilizada para determinar os fatores de risco relativo e intervalo de confiança de 95% que afetam o risco de apresentação de displasia broncopulmonar.

Resultados: Foram analisados 1.825 recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer. As médias de peso ao nascer e a idade gestacional foram de 1.085±279g e 29±3 semanas, respectivamente. A incidência de displasia broncopulmonar foi de 24,4%, e a sobrevivência sem displasia broncopulmonar aumentou quanto maior foi a idade gestacional. Maior peso ao nascer, maior idade gestacional e sexo feminino estiveram

Abstract

Objective: To determine the incidence of bronchopulmonary dysplasia, its risk factors and resource utilization in a large South American population of very low birth weight infants.

Methods: Prospectively collected data in infants weighing 500 to 1,500 g born in 16 NEOCOSUR Network centers from 10/2000 through 12/2003. Multivariate relative risk and 95% confidence intervals were estimated by Poisson regression with robust error variance to find factors that affected the risk of bronchopulmonary dysplasia.

Results: 1,825 very low birth weight infants survivors were analyzed. Mean birth weight and gestational age were 1085±279 g and 29±3 weeks respectively. Bronchopulmonary dysplasia incidence averaged 24.4% and survival without bronchopulmonary dysplasia augmented with increasing gestational age. A higher birth weight and gestational age and a female gender all decreased the risk for

1. Profesor adjunto, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC-CL), Santiago, Chile.
2. Neonatólogo, Hospital Lagomaggiore, Mendoza, Argentina.
3. Neonatólogo, Hospital Sotero del Río, Santiago, Chile.
4. Profesor asociado de Pediatría, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.
5. Profesor asociado de Pediatría, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.
6. Investigador Universidad de Buenos Aires y Epidemiología Perinatal, Maternidad Sardá, Buenos Aires, Argentina.
7. Neonatólogo, Clínica Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires, Argentina.
8. Profesor de Pediatría, Universidad Cayetano Heredia, Lima, Peru.
9. Instructor asociado, Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC-CL), Santiago, Chile.
10. Profesor asistente de Pediatría, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
11. Centros participantes de la red NEOCOSUR y coordinadores para el presente estudio:

Argentina – Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires: Gabriel Musante, Luis Prudent, Marcio Alazrraqui. Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires: Isabel Kurlat, Oscar Di Siervi, Adriana Azcarate. Hospital Italiano, Buenos Aires: Gonzalo Mariani, Silvia Fernandez, Jose M. Ceriani. Hospital Juan Fernández, Buenos Aires: Liliana Roldan, Hector Sexer, Jorge Tavosnanska. Hospital Lagomaggiore, Mendoza: Daniel Agost, Gabriela Torres, Jorge Rios, Augusto Fischetti. Maternidad Sardá, Buenos Aires: Carlos Grandi, Christian Belechi, Miguel Larguia. Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires: Marcelo Decaro, Nestor Vain.

Chile – Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Santiago: Alberto Estay, Jorge Fabres, Jose L. Tapia, Alvaro Gonzalez. Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago: Rodrigo Ramirez, María Eugenia Hübner, Jaime Burgos. Hospital Guillermo Grant, Concepción: Aldo Bancalari, Paulina Bello, Raul Bustos, Lilian Cifuentes, Juan Fasce. Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar: Jane Standen, Marisol Escobar, Antonio Salvado, Alejandra Nuñez. Hospital San José, Santiago: Agustina Gonzalez, Ana L. Candia, Lorena Tapia. Hospital Sotero del Río, Santiago: Angelica Alegria, Enrica Pittaluga, Patricia Mena.

Paraguay – Hospital de Clínicas de Asunción: Jose M. Lacarruba, Ramon Mir, Elvira Mandieta, Eli Céspedes, Carlos Caballero.

Peru – Hospital Cayetano Heredia, Lima: Jaime Zegarra, Enrique Bambaren, Veronica Webb, Marilu Rospigliosi.

Uruguay – Facultad de Medicina Servicio de Recién Nacidos, Montevideo: Ruben Panizza, Sandra Gugliucci, Silvia Fernández, Ana Santos, Eduardo Mayans.

Miembros de la Unidad de Base de Datos: Sandra Vignes, Ivonne D'Apremont, Jose L. Tapia, Guillermo Marshall, Alessandra Gederlini, Cristian Vilches.

Artigo submetido em 06.06.05, aceito em 09.11.05.

Como citar este artigo: Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J). 2006;82:15-20.

associados a um menor risco de displasia broncopulmonar. Aumentaram o risco de displasia broncopulmonar: ventilação mecânica, necessidade de surfactante, escape aéreo, persistência do canal arterial, sepse tardia e enterocolite necrotizante. As crianças com displasia broncopulmonar requerem um maior tempo hospitalização (91 ± 27 versus 51 ± 19), de ventilação mecânica (19 ± 20 versus 4 ± 7) e de oxigenioterapia (72 ± 30 versus 8 ± 14).

Conclusões: A incidência de displasia broncopulmonar foi de 24,4% em uma ampla população sul-americana e se relaciona com uma maior utilização de recursos. Os fatores de risco associados à displasia broncopulmonar encontrados nesse estudo foram: ventilação mecânica, necessidade de surfactante, escape aéreo, persistência do canal arterial, sepse tardia e enterocolite necrotizante. As informações contidas neste estudo podem ser úteis para o delineamento de estratégias perinatais de prevenção da morbidade.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(1):15-20: Displasia broncopulmonar, muito baixo peso ao nascer, fatores de risco, utilização de recursos, recém-nascidos.

bronchopulmonary dysplasia. Factors that independently increased that risk were surfactant requirement, mechanical ventilation, airleak, patent ductus arteriosus, late onset sepsis and necrotizing enterocolitis. Bronchopulmonary dysplasia infants had more days of hospitalization (91 ± 27 vs. 51 ± 19), of mechanical ventilation (19 ± 20 vs. 4 ± 7) and oxygen therapy (72 ± 30 vs. 8 ± 14) in comparison with non BPD infants.

Conclusions: Bronchopulmonary dysplasia incidence was 24.4% in a large South American population and is related to greater resource utilization. Population and is related to greater resource utilization. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in this study were: surfactant requirement, mechanical ventilation, airleak, patent ductus arteriosus, late onset sepsis and necrotizing enterocolitis. These studies may provide useful information in the design of effective preventive perinatal strategies.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(1):15-20: Bronchopulmonary dysplasia, very low birth weight, risk factors, resource utilization, neonates.

Introdução

Os avanços na área de atenção perinatal nas últimas décadas têm aumentado a sobrevivência de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP). No entanto, a morbidade a longo prazo ainda é freqüente, sendo a displasia broncopulmonar (DBP) uma das complicações crônicas mais importantes em prematuros sobreviventes. Embora a incidência relatada da DBP seja variável, a mesma não tem diminuído, afetando 20-30% dos RNMBP¹⁻⁵. Dessa forma, atualmente, é crescente o número de recém-nascidos com risco de desenvolver morbidade pulmonar de longo prazo.

Os pacientes com DBP geralmente precisam passar por longos períodos de internação, exigindo esforços tanto econômicos quanto emocionais⁶. Também são expostos a vários tratamentos com medicamentos como diuréticos e esteróides pós-natais, terapia esta que vem sendo relacionada a um desfecho neurológico adverso a longo prazo⁷.

A DBP é uma doença cuja etiologia ainda não está totalmente estabelecida, tendo sua origem em múltiplos fatores que afetam o pulmão imaturo⁸⁻¹⁰. A identificação de fatores que afetam o risco de DBP pode ser importante para o desenvolvimento de estratégias de prevenção. Baixo peso ao nascer e idade gestacional, síndrome do desconforto respiratório (SDR), e ventilação mecânica tem sido descritos como os fatores de risco mais comuns^{3,11}. Mais recentemente, outros fatores como infecção neonatal e persistência do canal arterial (PCA) também foram reconhecidos¹². A subnutrição também pode interagir com outros efeitos na patogenia da DBP, e falhas no crescimento são comuns em crianças com essa condição¹³.

Não há muitos relatos de análises de fatores de risco feitas em estudos com grandes populações.

Os objetivos do presente trabalho são determinar a incidência de DBP, seus fatores de risco e a utilização de recursos em uma grande população sul-americana de RNMBP.

Métodos

Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos vivos pesando entre 500 a 1.500 g, no período de outubro de 2000 a dezembro de 2003, nos centros participantes da Rede NEOCOSUR que compreende Argentina, Chile, Paraguai, Peru e Uruguai. As informações biodemográficas e os resultados foram coletados prospectiva e rotineiramente nas unidades participantes utilizando-se critérios diagnósticos pré-definidos e alimentação de dados *online*.

Foi definida DBP como a necessidade de oxigênio aos 28 dias de vida com apresentação de alterações radiográficas crônicas. A dependência de oxigênio com 36 semanas de idade corrigida foi considerada um outro diagnóstico. A síndrome do desconforto respiratório (SDR) foi diagnosticada através de resultados clínicos e radiológicos. O diagnóstico de escape aéreo (EA) foi confirmado por radiografia torácica. O diagnóstico de sepse tardia (ST) confirmou-se pelo isolamento do organismo no sangue ou através da cultura do líquido cérebro-espinal após 72 horas de vida. A persistência do canal arterial (PCA) foi diagnosticada clinicamente e sempre que presente foi confirmada por ecocardiograma. A enterocolite necrotizante (EN) foi confirmada por achados cirúrgicos ou radiológicos (pneumatose e/ou perfuração).

A incidência total de DBP aos 28 dias foi calculada para os sobreviventes da população total de RNMBP. Óbitos e sobrevivência com e sem DBP foram determinados em cada semana da idade gestacional. A média de dias em ventilação mecânica, oxigenioterapia, tempo de internação e ganho de peso nas primeiras semanas de vida foram comparadas em recém-nascidos com e sem DBP.

Foi aplicado o teste de qui-quadrado para comparação das variáveis categóricas e o teste *t* para as variáveis contínuas. A análise de variância com medidas repetidas ANOVA foi aplicada para a comparação da diferença de peso entre recém-nascidos com e sem DBP.

Utilizou-se a regressão de Poisson com variância robusta para a busca de fatores associados a DBP. A seleção dos fatores que contribuem independentemente para explicar os desfechos foi feita utilizando-se uma análise de regressão múltipla (*stepwise*). O efeito de cada fator foi expresso como risco relativo (RR) com intervalos de confiança de 95%.

P foi considerado significativo para valores $\leq 0,05$. As análises estatísticas foram feitas utilizando-se o programa SAS (*Statistical Analysis System*).

Resultados

De um total de 2.785 recém-nascidos com peso entre 500 a 1.500 g dentro do período de estudo, 1.840 sobreviveram (73,8%). Desses, 1.825 tinham prontuários completos para análise dos dados. A média de incidência de DBP nos sobreviventes foi de 24,4%, em uma faixa de 8,6 a 44,6%.

A Tabela 1 mostra as características da população e a utilização de recursos em detalhe. Os recém-nascidos que desenvolveram DBP tinham peso ao nascer e idade gestacional mais baixos. Também tiveram menor incidência de partos cesareanos e apresentaram baixos índices no Apgar. Recém-nascidos com DBP tiveram uma média maior de dias de internação (91±27 *versus* 51±19), ventilação mecânica (19±20 *versus* 4±7) e oxigenioterapia (72±30 *versus* 8±14) em comparação com crianças sem DBP. Na regressão de Poisson ajustada para peso ao nascer, a associação entre a condição de DBP e tempo de oxigenioterapia, ventilação mecânica e dias de internação foi bastante significativa estatisticamente (p < 0,0001).

No momento da alta, 22,8% dos recém-nascidos com DBP ainda dependiam da oxigenioterapia.

A Figura 1 mostra percentuais para óbito, DBP, e sobrevida sem DBP para cada semana da idade gestacional. Houve um aumento significativo da sobrevida sem DBP com o aumento da idade gestacional (p < 0,0001).

Os fatores de risco para DBP encontrados com o modelo de regressão multivariada de Poisson podem ser vistos na Tabela 2. Fatores que independentemente aumentaram o risco foram: necessidade de surfactantes e de ventilação

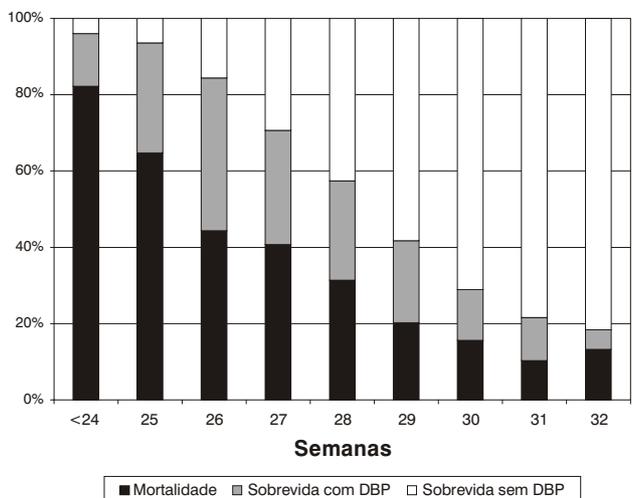


Figura 1 - Mortalidade e sobrevida com e sem displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer

Tabela 1 - Características da população de RNMBP com e sem displasia broncopulmonar

Característica	DBP n = 446	Sem DBP n = 1.379	Total n = 1.825	Valor de p
Média (DP) do PN (g)	950 (235)	1.280 (209)	1.210 (243)	< 0,001
Média (DP) da IG (semanas)	28 (2,3)	31 (2,2)	30 (2,6)	< 0,001
Sexo masculino	243 (55%)	638 (46%)	881 (48%)	0,003
Mais de uma gravidez	68 (15%)	268 (20%)	336 (19%)	0,04
Esteróides pré-natais	329 (75%)	1.003 (76%)	1.332 (75%)	0,96
Parto normal	172 (39%)	360 (26%)	532 (29%)	< 0,001
Apgar < 3 no primeiro minuto	60 (14%)	62 (5%)	122 (7%)	< 0,001
Apgar < 3 no quinto minuto	12 (3%)	7 (0,5%)	19 (1%)	< 0,001
Intubação ao nascer	264 (60%)	316 (23%)	580 (32%)	< 0,001
Média (DP) de dias em O ₂	72 (30)	8 (14)	25 (34)	< 0,001
Média (DP) de dias de internação	91 (27)	51 (19)	61 (28)	< 0,001
Média (DP) de dias em VMI	19 (20)	4 (7)	9 (14)	< 0,001

RNMBP = recém-nascidos de muito baixo peso; DBP = displasia broncopulmonar; PN = peso ao nascer; DP = desvio padrão; IG = idade gestacional; VMI = ventilação (mecânica) mandatória intermitente.

mecânica, aparecimento de escape aéreo, presença de persistência do canal arterial, desenvolvimento de seps tardia e enterocolite necrotizante. Outros fatores incluídos no modelo foram uso de esteróides pré-natais, tipo de parto, índice APGAR no primeiro minuto e hipertensão materna; estes, porém, não tiveram maiores efeitos.

Esses fatores de risco afetaram o risco para dependência de oxigênio com 36 semanas de idade gestacional corrigida (Tabela 2).

Um baixo ganho de peso com relevância estatística ($p < 0,001$) nas primeiras 5 semanas de vida foi encontrado em pacientes com DBP (Figura 2).

A administração de esteróides pós-natais a crianças com DBP diminuiu durante o período de estudo, de 46% em 2000 para 16% em 2003 ($p < 0,05$).

Discussão

O presente estudo foi conduzido com uma ampla amostra de recém-nascidos sul-americanos de 16 centros que variam em porte, população atendida e recursos disponibilizados. Essa diversidade pode ter proporcionado um melhor cenário para a avaliação de fatores de risco de morbidade em RNMBP.

A incidência de DBP pode ser comparada à encontrada em estudo semelhante ao relato já apresentado por nossa rede^{5,14}.

Confirmando as expectativas, quanto maior a IG maior a sobrevivência sem DBP. A mortalidade aumenta após a 32ª semana em crianças com atraso no crescimento. Vários estudos indicam que RNMBP com atraso no crescimento tem pior desfecho em comparação com recém-nascidos de tamanho adequado para a idade gestacional¹⁵.

No presente estudo, RNMBP com DBP fizeram maior uso de recursos, contando tempo de oxigenioterapia, ventilação mecânica e dias de internação. Essas associações permaneceram bastante significativas após a correção do peso ao

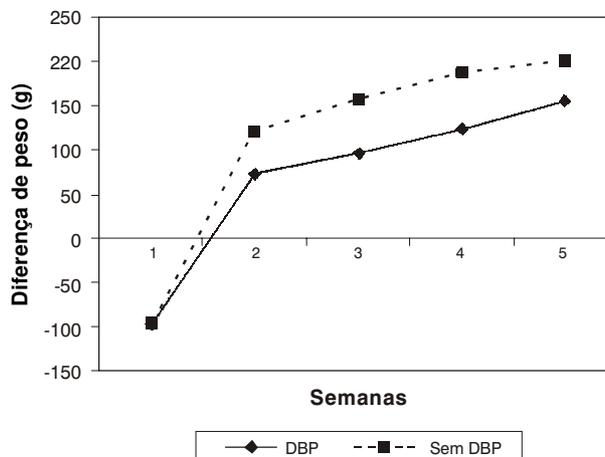


Figura 2 - Mudança de peso por semana nas primeiras cinco semanas de vida de recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer com e sem displasia broncopulmonar

nascer. Portanto, a prevenção da DBP pode proporcionar também um importante ganho econômico.

Entre os fatores de risco para DBP estão o baixo peso ao nascer e a baixa idade gestacional, que são fatores difíceis de prevenir. O sexo masculino também aumenta o risco para DBP, assim como em outros estudos também aumenta o risco de óbito em populações com baixo peso ao nascer¹⁶. A associação da DBP com necessidade de entubação e ventilação mecânica ao nascer pode ser explicada por serem intervenções indicadas aos recém-nascidos em estado mais grave e claramente relacionadas à patogenia da DBP. Também há evidências encontradas com modelos animais de que a ventilação manual com alto volume corrente pode afetar os pulmões imaturos¹⁷. A associação da DBP com EA pode estar refletindo os efeitos de uma ventilação mecânica mais agressiva com altos volumes correntes¹⁸.

Tabela 2 - RR (IC 95%) para DBP aos 28 dias e 36 semanas de idade gestacional corrigida

Variável	DBP aos 28 dias	DBP em 36 semanas
IG (para cada semana)	0,91 (0,88-0,95)	0,98 (0,94-1,03)
PN (para cada 100 g)	0,86 (0,83-0,90)	0,84 (0,80-0,87)
Sexo (feminino)	0,75 (0,66-0,86)	0,67 (0,57-0,78)
VMI	3,36 (2,19-5,15)	3,81 (2,37-6,13)
Surfactante	1,44 (1,13-1,83)	1,40 (1,08-1,82)
Seps tardia	1,19 (1,03-1,37)	1,22 (1,03-1,45)
EN	1,30 (1,06-1,59)	1,36 (1,10-1,69)
EA	1,30 (1,07-1,58)	1,40 (1,12-1,76)
PCA	1,42 (1,23-1,63)	1,53 (1,29-1,82)

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; DBP = displasia broncopulmonar; IG = idade gestacional; PN = peso ao nascer; VMI = ventilação (mecânica) mandatória intermitente; EN = enterocolite necrotizante; EA = escape aéreo; PCA = persistência do canal arterial.

A associação entre necessidade de surfactantes e maior risco de DBP pode parecer conflitante. A administração de surfactante pulmonar exógeno claramente reduz a gravidade da SDR e conseqüentemente a necessidade de ventilação agressiva e oxigenioterapia prolongada¹⁹. Pacientes mais graves com SDR, no entanto, precisam de tratamento com surfactantes. Essa terapia e o uso de esteróides pré-natais têm aumentado a taxa de sobrevivência dos menores recém-nascidos que apresentam maior risco de DBP²⁰. Houve também uma mudança na patogenia e na apresentação da DBP. Enquanto a DBP clássica constituía-se principalmente como uma conseqüência de barotraumas e de toxicidade por oxigênio, a "nova" DBP da era do surfactante resulta da interação de vários fatores que levam a uma ventilação mecânica prolongada e à colonização das vias aéreas com patógenos que podem desencadear uma cascata inflamatória^{8-10,19,20}.

Em consonância com publicações anteriores, foi encontrada uma associação significativa entre ST e processos inflamatórios, o que prejudica o tecido do pulmão. A infecção também aumenta as prostaglandinas de dilatação do canal arterial e, portanto, aumenta o risco de reabertura tardia do canal e de problemas no fechamento da PCA²¹. A PCA aumenta o fluxo sanguíneo no pulmão e o edema intersticial, com subsequente redução da complacência pulmonar e aumento na resistência²², elevando, assim, a necessidade de ventilação mecânica e suplementação com oxigênio. Esses fatores inter-relacionados podem explicar a associação entre a PCA e o efeito aditivo da PCA com infecção concorrente, com risco aumentado de desenvolvimento de DBP.

Até onde sabemos, a associação entre EN e DBP ainda não havia sido relatada. Uma possível explicação para o resultado encontrado é que a EN desenvolve-se nos recém-nascidos em estado mais grave. Há também evidências de que vários mediadores inflamatórios têm um importante papel no desenvolvimento da EN²³ e, assim, podem aumentar a probabilidade de DBP.

ST, PCA e EN podem ser potencialmente prevenidas, e podem representar oportunidades de se planejar estratégias de prevenção de DBP.

Possíveis intervenções que trariam benefícios aos pacientes e que requerem estudos mais aprofundados são administração precoce de surfactantes e pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), que visam diminuir a necessidade de ventilação mecânica e conseqüentemente os danos ao pulmão^{24,25}.

O fato de os recém-nascidos que desenvolveram DBP terem tido um ganho de peso menor nas primeiras semanas de vida pode ser explicado pelo fato de terem tido menor idade gestacional. Pode, também, refletir a relação entre nutrição e DBP. A deficiência de certos nutrientes pode ter um papel importante no desenvolvimento da DBP em RNMPB²⁶.

A diminuição no uso de esteróides pós-natais na população de prematuros de nosso estudo é satisfatória, estando em concordância com as evidências publicadas e as recomendações atuais²⁷: o uso de corticosteróides deve ficar

limitado a circunstâncias clínicas excepcionais. Devemos visar uma redução de seu uso em nossos centros.

O presente estudo tem algumas limitações. Não foi possível abordar fatores como a gravidade da SDR inicial, ingestão de líquido nos primeiros dias de vida ou os níveis de PaCO₂, pois os mesmos não foram incluídos em nossa base de dados, todos tiveram associação com a DBP em outros estudos^{3,28}.

Concluindo, vários fatores de risco para DBP precisam de nossos esforços para que seus impactos sejam diminuídos. Diminuir os níveis de prematuridade é provavelmente o mais importante deles, embora seja um difícil desafio da medicina perinatal. A prevenção ou identificação precoce da PCA, ST e EN já são garantidas. São necessárias intervenções controladas na nutrição e em resultados respiratório crônicos.

Estudos com grandes populações podem oferecer informações úteis e ajudar no delineamento de estratégias de prevenção perinatais eficazes e/ou de intervenções com impacto no desfecho de RNMBP sobreviventes.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Eduardo Bancalari por sua ajuda na preparação deste manuscrito.

Referências

1. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987;79:26-30.
2. Horbar JD, McAuliffe TL, Adler SM. Variability in 28-day outcomes for very low birth weight infants: an analysis of 11 neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 1988;82:554-9.
3. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 1991;119:285-92.
4. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea M. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population based study of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104:1345-50.
5. Grupo Colaborativo Neocosur. Very low birth weight infants outcome in 11 South-American NICU's. *J Perinatol*. 2002;22:2-7.
6. McAleese KA, Knapp MA, Rhodes TT. Financial and emotional cost of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Pediatr*. 1993;32:393-400.
7. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatrics*. 2001;1:1-14.
8. Pierce MR, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1995;378:371-8.
9. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996;97:210-5.
10. Jobe A, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*. 1998;53:81-94.
11. Sinkin RA, Cox C, Phelps MD. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics*. 1990;86:728-36.
12. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995;126:605-10.

13. Frank L, Sosenko IR. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:725-9.
14. Cunha GS, Mezzacapa Filho F, Ribeiro JD. Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:550-6.
15. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B, Israel Neonatal Network. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr.* 2003;143:186-91.
16. Horbar JD, Onstad L, Wright E, The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Predicting mortality risk for infants weighing 501 to 1500 grams at birth: The National Institutes of Health Neonatal Research Network report. *Crit Care Med.* 1993;21:12-7.
17. Bjorklund LJ, Ingimarson J, Cursted T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res.* 1997;42:348.
18. Dreyfuss DG, Basset P, Soler P, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;132:1159-64.
19. Bancalari E, del Moral T. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate.* 2001;80:7-13.
20. Berger TM, Bachmann II, Adams M, Schubiger G. Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate.* 2004;86:124-30. Epub 2004.
21. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, HummlerH, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr.* 1996;128:470-8.
22. Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. *Biol Neonate.* 1980;38:96-105.
23. Caplan MS, MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol.* 1994;21:235-46.
24. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks gestation. *Pediatrics.* 1999;103:e125.
25. Klerk AM, Klerk RK. Nasal CPAP and outcomes of pre term infants. *J Pediatr Child Health.* 2001;37:161-7.
26. Bott L, Beghin L, Pierrat V, Thumerelle C, Gottrand F. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pediatr.* 2004;11:234-9.
27. American Academy of Pediatrics, Canadian Pediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics.* 2002;109:330-8.
28. 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.

Correspondência:
José L Tapia
Casilla 114-D
Santiago – Chile
Tel.: +56 2 3546437
Fax: +56 2 6323736
E-mail: jlta@med.puc.cl