



ARTIGO DE REVISÃO

Doença pulmonar crônica neonatal*Neonatal chronic lung disease*

Luiz V.F. Silva Filho*

Resumo

Objetivo: O autor apresenta uma revisão a respeito da doença pulmonar crônica neonatal, com ênfase especial em fisiopatologia e tratamento ambulatorial.

Métodos: Foram selecionados, a partir de pesquisa no banco de dados Medline, os artigos mais significativos e de maior destaque acerca da doença, desde sua descrição inicial em 1967.

Resultados: A doença pulmonar crônica neonatal é uma patologia cuja incidência vem crescendo, devido ao aumento progressivo da sobrevivência de recém-nascidos prematuros. A fisiopatologia da doença envolve diversos fatores, mas a prematuridade e a assistência ventilatória ao recém-nascido parecem desempenhar papéis fundamentais no processo patogênico. O tratamento é complexo e deve ser individualizado. As drogas mais comumente empregadas são os diuréticos, corticosteróides e broncodilatadores, mas existe grande controvérsia quanto às suas indicações e seus modos de utilização. O seguimento dos pacientes após a alta hospitalar é de grande importância para um bom prognóstico e deve abordar também aspectos nutricionais e sociais.

Conclusões: A doença pulmonar crônica do recém-nascido é uma patologia ainda pouco conhecida entre os pediatras, especialmente no que se refere ao seu tratamento após a alta hospitalar. O tratamento dos quadros mais graves deve ser feito em centros especializados, que disponham de recursos laboratoriais e de atendimento mais avançados. O prognóstico desses pacientes é extremamente variável e depende ainda da existência de outras seqüelas da prematuridade e da pronta intervenção nas complicações.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(4):265-274: prematuridade, doença pulmonar, displasia broncopulmonar, tratamento, prognóstico.

Introdução

A doença pulmonar crônica neonatal é uma patologia relacionada à terapêutica empregada para o tratamento de recém-nascidos prematuros ou portadores de patologias pulmonares, que se caracteriza por alterações clínicas e radiológicas em pacientes submetidos à oxigenioterapia e/

Abstract

Objective: The author presents a review about neonatal chronic lung disease, with particular emphasis on pathophysiology and outpatient follow up.

Methods: The most relevant articles concerning the disorder were selected through Medline search, from the initial description of the disease, in 1967.

Results: Neonatal chronic lung disease is a condition with growing incidence due to progressive increase in survival of preterm infants. Neonatal chronic lung disease pathophysiology involves several factors, but prematurity and respiratory assistance to the newborn seem to play a major role in the pathogenic process. The treatment of neonatal chronic lung disease is complex and must be individualized. Diuretics, corticosteroids and bronchodilators are the most frequently used drugs, but their indication and timing for use remain controversial. Patient follow-up after hospital discharge is essential for a good prognosis, and must include nutritional and social aspects.

Conclusions: Neonatal chronic lung disease is still a condition scarcely known among pediatricians, particularly regarding treatment after hospital discharge. Severe cases should be treated in specialized centers with advanced laboratory and management resources. The prognosis is remarkably variable and also related to the presence of other prematurity sequelae and prompt intervention on the complications.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(4):265-274: prematurity, lung disease, bronchopulmonary dysplasia, treatment, prognosis.

ou ventilação mecânica nos primeiros dias de vida¹⁻⁶. Foi descrita inicialmente por Northway em 1967¹ e denominada Displasia Broncopulmonar (DBP). Os casos descritos pelo autor naquela ocasião relatavam recém-nascidos prematuros com doença de membrana hialina grave, submetidos à ventilação mecânica com altas pressões e altas frações de oxigênio no ar inspirado, que evoluíram com dependência de oxigênio suplementar e lesões pulmonares características à radiografia de tórax. Northway classificou a doença em 4 estágios radiológicos distintos, sendo o estágio IV o mais grave, caracterizado por hiperinsuflação

* Médico Pós-graduando da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara" - HCFMUSP.
Médico Pneumologista da Equipe de Pediatria da Maternidade Pró Matre Paulista S.A.

pulmonar, traves densas correspondendo a áreas de colapso alveolar e fibrose, além de imagens císticas difusamente distribuídas. Esse quadro radiológico correspondia àqueles pacientes mais graves, com insuficiência respiratória crônica caracterizada por hipoxemia e hipercapnia, freqüentemente acompanhada de cor pulmonale. Atualmente essa forma grave de doença pulmonar é cada vez menos comum e vem sendo substituída por quadros mais leves de doença pulmonar crônica, que ocorre em recém-nascidos prematuros que sobrevivem após longos períodos de ventilação mecânica. O aumento da incidência dessa patologia, diretamente relacionado aos avanços tecnológicos da medicina e ao conseqüente aumento da sobrevida de recém-nascidos prematuros, tem motivado extensas pesquisas na área de ventilação mecânica e terapêutica antiinflamatória precoce desses pacientes, ainda sem resultados definitivos ou de consenso. Trata-se de uma patologia de amplo espectro clínico, que necessita de abordagem individualizada. O desafio atual da neonatologia é o de evitar o desenvolvimento da doença pulmonar crônica nos recém-nascidos, enquanto o pediatra e o pneumologista enfrentam a difícil tarefa de transformar esses pequenos doentes em adolescentes e adultos saudáveis.

Definição

A maioria dos centros de atedimento neonatal adota a definição que caracteriza recém-nascidos aos 28 dias de vida com taquipnéia e dificuldade respiratória caracterizada por retrações torácicas, necessidade de oxigênio suplementar para manter a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) acima de 50 mm Hg (ou oximetria de pulso com saturação de O_2 acima de 90%) e anormalidades ao raio X de tórax². Essa definição, entretanto, não leva em consideração diferenças clínicas extremamente relevantes como idade gestacional ou aparecimento precoce de alterações fisiológicas. Outra definição proposta utiliza a idade gestacional corrigida de 36 semanas como parâmetro de referência, mas mesmo assim ainda não corresponde à situação clínica observada na prática, que muitas vezes permite o reconhecimento de sinais precoces de evolução para doença pulmonar crônica, muito antes dos 28 dias de vida.

Incidência

A incidência da doença pulmonar crônica neonatal varia muito de acordo com o local de estudo e os critérios utilizados no diagnóstico^{5,4,7}. Atualmente, a incidência da patologia nos recém-nascidos com peso de nascimento acima de 1500g é bem menor do que nas décadas de 60 e 70, devido aos avanços na terapêutica ventilatória, monitorização da oxigenioterapia e cuidados gerais dos recém-nascidos em UTIs neonatais^{8,9}. Entretanto, com o aumento da sobrevida de recém-nascidos de muito baixo peso, a prevalência de doença pulmonar crônica neonatal vem aumen-

tando^{4,7}. Estima-se que cerca de 70 a 85% dos recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 750g vão apresentar a doença, enquanto os nascidos com peso superior a 1500g têm incidência entre 2 a 5%^{4,5}. A terapêutica da doença de membrana hialina com a reposição de surfactante, apesar de contribuir com um grande aumento na sobrevida de recém-nascidos prematuros, aparentemente não reduziu significativamente a incidência de doença pulmonar crônica neonatal^{10,11}. Alguns estados americanos consideram-na, atualmente, a principal causa de doença pulmonar crônica em lactentes e pré escolares¹².

Patogenia

Vários fatores estão envolvidos na patogênese dessa doença (Figura 1), que na verdade representa a resposta de pulmões imaturos à lesão pulmonar aguda, através de mecanismos alterados de reparação que conduzem à fibrose de segmentos acometidos.

Prematuridade: a prevalência da doença pulmonar crônica neonatal é inversamente proporcional à idade gestacional de nascimento, de tal forma que a imaturidade pulmonar é aparentemente um dos fatores mais importantes na fisiopatologia da doença⁵. Entretanto, até o momento não se sabe exatamente por que ou de que modo a imaturidade pulmonar interfere no processo inflamatório e de reparação do tecido pulmonar, produzindo lesões irreversíveis após estímulos lesivos às vias aéreas e parênquima pulmonar.

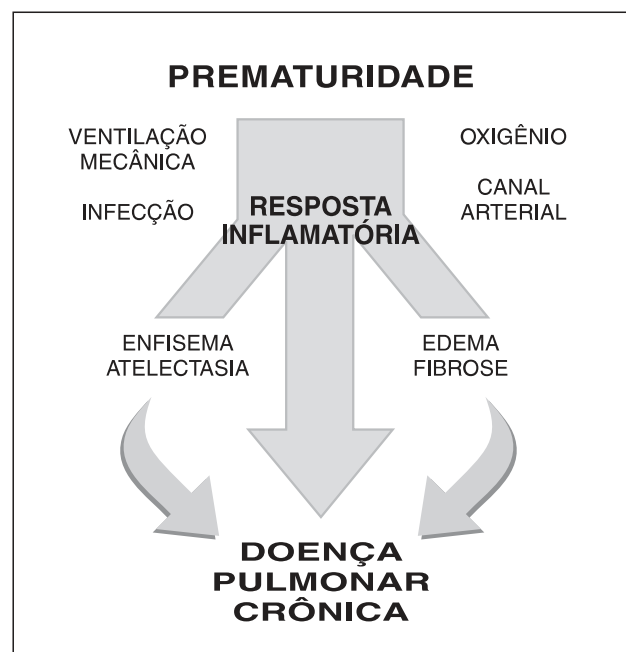


Figura 1 - Patogênese da doença pulmonar crônica neonatal

Barotrauma: apesar de existirem relatos de recém-nascidos com doença pulmonar crônica que não foram submetidos à ventilação mecânica, a grande maioria dos afetados recebeu ventilação mecânica prolongada. Esse dado, associado ao fato de se observar com frequência a presença de enfisema intersticial nos estágios iniciais da doença, sugere fortemente a participação do barotrauma como um dos mecanismos fundamentais no desenvolvimento da doença. O mecanismo de lesão correlaciona-se à distorção das vias aéreas distais quando submetidas à pressão positiva, o que altera a aeração do parênquima pulmonar e leva a um aumento na necessidade de ventilação, amplificando a lesão das vias aéreas^{5,6,13}. A lesão precoce de vias aéreas acaba por levar a uma situação de má distribuição da ventilação, com áreas de colapso e áreas de hiperinsuflação, configurando o quadro radiológico e histopatológico da doença^{5,6,14,15}.

Toxicidade do Oxigênio: altas frações de oxigênio no ar inspirado podem causar diretamente lesão do epitélio e do endotélio do trato respiratório, levando a edema pulmonar^{5,6,16,17}. À medida que o edema pulmonar progride, o extravazamento de proteínas leva a uma redução das propriedades do surfactante, reduzindo a tensão superficial dos alvéolos e contribuindo para o colapso alveolar^{5,11}. A base celular da lesão induzida pelo oxigênio está na produção de metabólitos ativos como o superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^-) e oxigênio *singlet* (1O_2), que reagem com componentes de membrana e outros constituintes intracelulares, levando à morte celular e lesão tecidual^{6,17,18}. Esse tipo de agressão é de importância fundamental nos recém-nascidos prematuros, que apresentam uma deficiência nos mecanismos enzimáticos antioxidantes que inativam os metabólitos tóxicos do oxigênio, como o da superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase¹⁸. Outras substâncias como vitamina E, glutathione e selênio também fazem parte dos mecanismos de defesa antioxidante.

Infecção: existem evidências apontando para a participação de infecções pulmonares no desenvolvimento da doença pulmonar crônica neonatal, especialmente daqueles prematuros em ventilação mecânica prolongada, de suporte, sem patologia pulmonar de base. Nesses indivíduos, o advento de infecções pulmonares nosocomiais aumenta muito o risco de desenvolvimento de doença pulmonar crônica. Infecções de aquisição pré natal, como as infecções por *Ureaplasma urealyticum*¹⁹⁻²² e citomegalovírus²³, também podem ter participação no desenvolvimento da doença pulmonar.

Persistência do Canal Arterial: o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar resulta num aumento da quantidade de líquido no interstício, o que contribui para uma diminuição da complacência pulmonar. A redução da complacência pulmonar, associada ao aumento de resistência das vias aéreas, acaba por prolongar o tempo de ventilação mecânica com pressões inspiratórias mais elevadas e maiores frações inspiradas de oxigênio, aumentando o risco de doença pulmonar crônica⁶.

Edema pulmonar: recém-nascidos com doença pulmonar crônica têm uma predisposição ao acúmulo de líquido nos pulmões por razões ainda desconhecidas, provavelmente relacionadas ao aumento da resistência vascular pulmonar e da permeabilidade do leito capilar pulmonar⁶. Em alguns casos mais avançados da doença, o acúmulo de líquido pode ser secundário a uma disfunção de ventrículo esquerdo, ou ainda a uma disfunção da reabsorção linfática, por compressão extrínseca ocasionada por fibrose ou acúmulo de líquido no espaço intersticial.

Resposta Inflamatória: representa um dos principais aspectos na fisiopatologia da doença pulmonar crônica neonatal, podendo ser desencadeada por estímulos como infecção, oxigênio em altas concentrações e ventilação com pressão positiva^{5,6,17}. O processo inflamatório se inicia com a agressão ao epitélio respiratório e ao endotélio vascular dos alvéolos, que liberam citocinas com consequente afluxo de células inflamatórias como neutrófilos, monócitos, linfócitos e eosinófilos. Essas células contribuem para a amplificação da resposta inflamatória, liberando diversos mediadores inflamatórios e produzindo lesão diretamente através de enzimas como a elastase dos neutrófilos. O aumento da concentração de mediadores inflamatórios causa broncoconstrição, vasoconstrição e aumento da permeabilidade vascular no nível da vasculatura pulmonar, contribuindo para o edema pulmonar e o aumento do infiltrado inflamatório pulmonar¹⁷.

Cicatrização: apesar do extenso dano pulmonar causado pelas agressões e processo inflamatório, a fibrose resultante parece ser a principal causa da evolução desses pacientes para doença pulmonar crônica. O conhecimento acerca dos mecanismos de reparação pulmonar, entretanto, é muito inferior ao que se conhece sobre o processo inflamatório. No nível das vias aéreas, a diferenciação e regeneração epitelial parece estar relacionada a desnutrição e baixos níveis de vitamina A, frequentemente presentes nos prematuros que desenvolvem a doença pulmonar crônica²⁴. No nível das vias aéreas mais distais e áreas de troca gasosa, um fato conhecido é a proliferação de pneumócitos tipo II após agressões ao tecido pulmonar, visando a diferenciação para pneumócitos tipo I e substituição daqueles lesados²⁵. Outro aspecto de conhecimento mais recente é o papel fundamental desempenhado pelo macrófago alveolar, atuando como um dos "maestros" da reparação pulmonar através da produção de fatores como o TGF β , responsável pela proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno²⁶⁻²⁸. Na verdade, a reparação pulmonar poderia ser encarada como uma competição entre os processos de reepitelização com restauração da função pulmonar e proliferação de fibroblastos no interstício levando a fibrose e prejuízo da função pulmonar²⁹. Aparentemente, os recém-nascidos submetidos à ventilação mecânica e a altas frações de oxigênio no ar inspirado teriam uma tendência maior de resolução do processo inflamatório através de fibrose, por motivos ainda não esclarecidos.

Outros Fatores: alguns autores consideram a possibilidade de predisposição genética como um dos fatores envolvidos, já que relataram maior incidência de doença pulmonar crônica em recém-nascidos de famílias com antecedentes de asma quando comparados a controles³⁰. Existem também evidências que associam maior risco às crianças com deficiência de vitaminas A²⁴ e E^{31,32}.

Aspectos Patológicos

A doença pulmonar crônica neonatal se caracteriza por lesões no nível das vias aéreas e do parênquima pulmonar, podendo ainda ter repercussões no sistema cardiovascular, evoluindo para o cor pulmonale^{1,5,6,33}. As lesões observadas em vias aéreas são metaplasia escamosa nas grandes e pequenas vias aéreas, hipertrofia da musculatura lisa, presença de infiltrado inflamatório crônico e edema de submucosa com hipertrofia de glândulas submucosas. As lesões parenquimatosas caracterizam-se por áreas de perda de volume por atelectasia e fibrose de septos alveolares alternando-se com áreas de hiperinsuflação e enfisema. Nos pacientes com doença pulmonar crônica instalada há longo tempo, verifica-se uma diminuição no número total de alvéolos e um aspecto de estruturas acinares mais simplificadas, conhecido por “simplificação alveolar”. Alterações no nível da vasculatura pulmonar são caracterizadas por proliferação da camada íntima, hipertrofia da musculatura lisa, espessamento da camada adventícia e ocasionalmente oclusões tromboembólicas, lesões freqüentemente associadas à presença de hipertensão pulmonar e cor pulmonale.

Quadro clínico

O quadro clínico inicial é de um recém-nascido geralmente prematuro com antecedente de afecção pulmonar ou não, que evolui com dependência de oxigênio e alterações radiológicas compatíveis². Os sinais de doença respiratória crônica incluem taquidispnéia com respiração curta, retrações torácicas e tosse. A ausculta pulmonar na fase de instalação da doença habitualmente é pobre, mas em fases mais avançadas está freqüentemente alterada, podendo-se evidenciar diminuição generalizada do murmúrio vesicular, sibilância, roncos e estertores difusos. A hipoxemia com ou sem cianose em ar ambiente é outro aspecto sempre presente, podendo estar acompanhada de hipercapnia nos casos mais graves.

Função pulmonar

As alterações estruturais decorrentes do barotrauma e do processo inflamatório que se instala produzem diversas alterações na função pulmonar, que persistem em graus variados por anos ou décadas.

Resistência das vias aéreas: o aumento da resistência das vias aéreas é um dos fenômenos mais característicos da doença pulmonar crônica neonatal e pode ser detectado

precocemente, inclusive nos primeiros dias de vida, geralmente refletindo a agressão e o processo inflamatório no nível das vias aéreas^{34,35}. Esse aumento da resistência leva a um aumento do trabalho respiratório, podendo se agravar em momentos de agitação física ou choro intenso. Um dos fatores associados de extrema importância é a hiperresponsividade das vias aéreas, caracterizada por resposta exacerbada a estímulos farmacológicos ou físicos (ar frio), também presente desde cedo e que persiste ao longo dos anos, podendo ser observada nas crianças e adolescentes com antecedente de doença pulmonar crônica neonatal³⁶⁻⁴⁰.

Complacência pulmonar: observa-se habitualmente redução da complacência pulmonar devido à fibrose pulmonar, hiperinsuflação e colapso de alvéolos, podendo ainda se observar redução da complacência dinâmica secundária ao aumento da resistência das vias aéreas^{5,6,34}. A diminuição da complacência pulmonar também contribui para o aumento do trabalho respiratório, mas tende a melhorar progressivamente com o crescimento pulmonar, atingindo valores normais por volta dos 3 anos de idade.

Espaço morto / Capacidade residual funcional: observa-se aumento do espaço morto e diminuição da capacidade residual funcional, que tendem a se normalizar progressivamente, atingindo valores normais habitualmente por volta de 1 ano de idade⁶.

Relação ventilação-perfusão (V/Q): representa um dos aspectos básicos da alteração da função pulmonar nessas crianças, causando hipoxemia importante que se agrava em momentos de agitação, de choro, durante a alimentação, o sono e em episódios de infecção ou edema pulmonar⁶. A alteração das relações V/Q pode ainda contribuir para a hipercapnia freqüentemente observada, cuja causa principal é a hipoventilação alveolar.

Tratamento

O tratamento desses indivíduos é extremamente complexo e envolve diversas especialidades médicas, uma vez que esses recém-nascidos prematuros habitualmente apresentam problemas neurológicos, cardiovasculares, nutricionais, etc. O tratamento deve ainda ser individualizado, já que existe uma grande variação no espectro clínico da patologia e na freqüência de outras complicações da prematuridade. O enfoque aqui apresentado é voltado principalmente para o tratamento ambulatorial de pacientes com a doença pulmonar crônica neonatal, mas grande parte dos princípios discutidos tem aplicação prática também para o doente internado.

Equipe multidisciplinar: como já foi exposto, o tratamento desses pacientes envolve diversos aspectos e cuidados com vários órgãos e sistemas, de tal modo que o neonatologista necessita da participação de outros profissionais. Sob o ponto de vista médico, é fundamental a participação, além do neonatologista, do pneumologista pediátrico, do cardiologista pediátrico, do neuropediatra, do oftalmologista e eventualmente de outros especialistas.

Além dos profissionais médicos, é imprescindível a participação do nutricionista, do fisioterapeuta, do fonoaudiólogo e do terapeuta ocupacional, além do assistente social.

Condições para tratamento domiciliar: diversos aspectos devem ser observados ao se considerar a possibilidade de alta hospitalar para um paciente portador da doença pulmonar crônica neonatal⁴¹. Inicialmente, o paciente deve estar realmente em condições clínicas estáveis, com ganho de peso satisfatório, sem alterações recentes na prescrição médica e sem episódios recentes de piora do quadro respiratório, apnéia ou bradicardia. Além disso, a família ou responsáveis pelos cuidados em casa devem estar instruídos sobre como cuidar do paciente, como reconhecer sinais de piora e como proceder em emergências. Outro aspecto fundamental refere-se às condições sócioeconômicas da família, condições da moradia, acesso a telefone, transporte próprio e proximidade de hospitais, além da possibilidade de arcar com os custos do tratamento⁴¹.

Suplementação de oxigênio: um dos aspectos fundamentais da doença pulmonar crônica neonatal é a hipoxemia, a principal causa das alterações cardiovasculares (corpulmonale) e das alterações nutricionais que os pacientes apresentam. A correção da hipoxemia através da suplementação de oxigênio (O₂) pode ser feita de várias maneiras, como máscaras, tendas, ou cânulas nasais, sendo esta última o modo mais indicado de suplementação, já que pode ser utilizado sem grande incômodo para o paciente⁴¹. Os objetivos da suplementação de O₂ são corrigir a hipoxemia, contribuir para a recuperação de pacientes com hipertensão pulmonar e/ou corpulmonale e propiciar crescimento pêntrico estatural adequado^{5,6,41,42}. A monitorização da oxigenioterapia deve ser feita através de oxímetro de pulso, objetivando-se manter a saturação de O₂ entre 92 e 96%^{5,42}. É fundamental a manutenção desses níveis de saturação de O₂ durante alimentação, banho e sono, daí a importância da utilização de cânulas nasais, de utilização muito mais prática. Alguns pacientes se beneficiam de níveis de saturação mais elevados, ao redor de 95 a 96%, o que deve ser avaliado individualmente através de ganho ponderal, frequência cardíaca basal e observação de episódios de apnéia ou bradicardia.

Ventilação mecânica: alguns pacientes com doença pulmonar crônica neonatal necessitam de suporte ventilatório prolongado, e, nesses casos, deve-se proceder à traqueostomia para evitar maior agressão às vias aéreas pelo tubo endotraqueal⁴¹. A maioria dos serviços prefere a extubação precoce a essa opção, mas em alguns casos isso não é possível, e a opção pela ventilação prolongada deve ser feita em benefício do paciente.

Muitos centros possuem locais separados da UTI neonatal para cuidar desses pacientes, com ambiente mais tranquilo e acessível aos parentes. Outros serviços oferecem a possibilidade do suporte ventilatório domiciliar, em casos selecionados⁴¹. Nesses casos, todas as observações mencionadas acima sobre situação e treinamento familiar são muito mais importantes e rigorosas, devendo ainda

existir, no serviço médico de referência, uma estrutura para realização de visitas domiciliares, visando ao acompanhamento rigoroso dos casos. Mesmo com todos os cuidados, os índices de reinternações e de mortalidade tardia desses pacientes são bastante altos⁴³.

Suplementação nutricional: vários fatores contribuem para a desnutrição dos pacientes portadores da doença pulmonar crônica neonatal (Figura 2)⁵. O gasto energético aumentado devido ao maior esforço respiratório, as alterações no metabolismo energético secundárias à hipoxemia crônica e a diminuição da ingestão alimentar são os principais fatores envolvidos, e a correção da hipoxemia isoladamente não é capaz de garantir um crescimento adequado em alguns casos. Outro fator que pode interferir é a baixa tolerância ao volume hídrico oferecido, quando há comprometimento cardíaco ou edema pulmonar. A abordagem nutricional desses pacientes tem por objetivo conduzi-los a uma situação de crescimento normal, o que pode ser feito com o uso de fórmulas mais calóricas e suplementos especiais, ricos em triglicérides de cadeia média (TCM). Muitas vezes a adição de TCM ao leite utilizado é suficiente para garantir o crescimento adequado, mas em outros casos é necessária a utilização de fórmulas especialmente preparadas, como nos casos em que há hipercapnia, quando há necessidade de se empregar em preparações com maior teor de gorduras para diminuir a carga de carboidratos e consequentemente a produção de CO₂. Alguns pacientes não conseguem atingir um crescimento adequado com a alimentação por via oral, nesses casos pode-se indicar a gastrostomia⁵, tendo-se em mente as dificuldades técnicas e freqüentes complicações.

O aleitamento materno dificilmente consegue ser mantido nesses pacientes após meses de internação na UTI neonatal, mas quando presente deve ser estimulado, mesmo que haja necessidade de complementação com preparados mais calóricos.

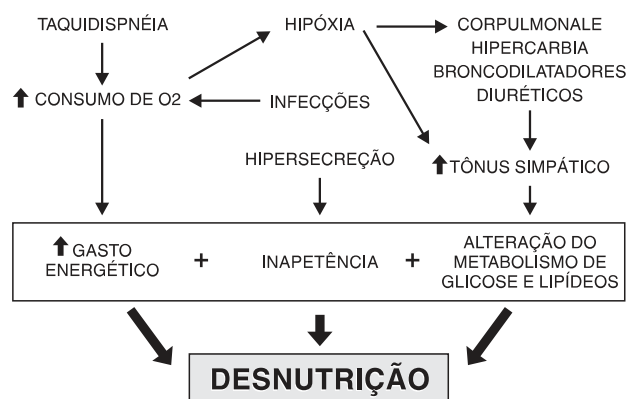


Figura 2 - Fisiopatologia da desnutrição na doença pulmonar crônica neonatal (modificado de Abman SH; Groothuis, JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41(2): 277-315)

Os pacientes devem ainda receber a suplementação vitamínica habitual além de sulfato ferroso na dose de 2 a 4 mg/kg/dia⁵. Deve-se estar atento para deficiências de vitamina D e anemia ferropriva, que devem ser prontamente corrigidas.

Refluxo gastro-esofágico: a incidência desta patologia nos recém-nascidos com doença pulmonar crônica é expressiva, com alto risco de aspiração decorrente do desconforto respiratório que os mesmos apresentam. Os episódios de aspiração representam mais um fator de risco para o agravamento da doença pulmonar, além de causa freqüente de óbito entre esses pacientes^{44,45}. Todo o recém-nascido portador de doença pulmonar crônica deve ser investigado através de estudo radiológico ou cintilografia esofágica, ou ainda através de pHmetria esofágica quando possível. Os pacientes com refluxo já diagnosticado e com evolução clínica insatisfatória devem ainda ser submetidos a endoscopia digestiva alta para pesquisa de esofagite. O tratamento do refluxo gastro esofágico deve ser feito nos pacientes em que houver confirmação diagnóstica por um ou mais exames, através do emprego de drogas procinéticas como a bromoprida ou cisaprida, além de antiácidos ou bloqueadores H₂ como a ranitidina. O decúbito elevado e a dieta engrossada, apesar de controversos, devem ser recomendados para os pacientes com dificuldade respiratória mais evidente, na tentativa de minimizar o risco de aspiração. O tratamento cirúrgico do refluxo gastro esofágico deve ser reservado para os pacientes com insucesso na terapêutica clínica ou com episódios de aspiração com risco de vida, como os episódios de apnéia induzidos pelo refluxo⁴⁶.

Higiene anti-infecciosa: recém-nascido com doença pulmonar crônica são vítimas de infecções recorrentes do trato respiratório inferior, de etiologias diversas⁵. Entre os vírus, o vírus respiratório sincicial é uma das causas mais freqüentes de hospitalização dessas crianças, produzindo casos graves e com alta morbi-letalidade^{47,48}. Outros vírus como Influenza A e B, Parainfluenza e adenovírus, entre outros, já foram identificados com causas de descompensação do quadro respiratório desses pacientes. A gravidade dos quadros é variável, mas o índice de hospitalização é alto, já que esses pacientes têm uma reserva funcional muito pequena e evoluem com insuficiência respiratória com facilidade⁴⁸. Infecções bacterianas também são comuns, secundárias aos quadros virais ou à aspiração de conteúdo gástrico e devem ser investigadas e prontamente tratadas.

Quanto à profilaxia, todos os recém-nascidos portadores de doença pulmonar crônica devem receber o esquema completo de vacinação, inclusive a vacina para *Haemophilus influenzae* e vacinas para Influenza (após 6 meses de idade)⁵. Parentes próximos e contactuantes intradomiciliares também devem receber a vacinação anti Influenza. Alguns centros têm recomendado o uso da gamaglobulina antivírus respiratório sincicial nesses pacientes, administrada mensalmente por via intravenosa nos meses de outono e inverno, o que parece reduzir o número de hospitali-

zações e a gravidade das infecções pelo vírus⁴⁹⁻⁵⁴. Existe, entretanto, bastante controvérsia quanto ao assunto, especialmente pela sua difícil execução e pelo alto custo^{54,55}.

Alguns pacientes com infecções bacterianas de repetição devem ser investigados quanto à possibilidade de hipogamaglobulinemia, que pode estar presente devido à prematuridade, à desnutrição e ao uso prolongado de corticoterapia. Nesses indivíduos, recomenda-se o uso de antibioticoterapia profilática e, quando necessário, reposição de gamaglobulina a intervalos periódicos, até normalização da situação⁵⁶.

Broncodilatadores: o uso de drogas beta 2 agonistas por via inalatória é benéfico para grande parte dos pacientes com a doença pulmonar crônica neonatal. Sua indicação baseia-se na presença de hipertrofia de musculatura lisa dos brônquios e na hiperresponsividade brônquica que esses pacientes apresentam³⁵⁻⁴⁰. Vários estudos demonstraram diminuição da resistência ao fluxo aéreo e melhora da complacência pulmonar após o uso de beta 2 agonistas⁵⁷⁻⁵⁹. Entretanto, o uso dessa classe de drogas nesses pacientes deve ser individualizado, já que eventualmente se pode observar agravamento inicial do distúrbio V/Q e piora da hipoxemia, com aumento paradoxal da obstrução brônquica. Os broncodilatadores devem ser administrados preferencialmente por via inalatória, através de nebulizadores ou *sprays* com o uso de máscara facial, com resultados semelhantes.

O uso de anticolinérgicos como o brometo de ipratrópio também pode ser tentado, procurando antagonizar o tônus parasimpático elevado que esses pacientes apresentam, mas parece produzir broncodilatação preferencialmente das grandes vias aéreas⁶⁰.

O uso de teofilina nesses pacientes foi defendido por especialistas de diversos centros de atendimento, por um longo tempo^{61,62}. Entre os aspectos positivos de seu emprego, podemos citar o aumento do tônus muscular do diafragma, o efeito broncodilatador e suas propriedades diuréticas. A teofilina apresenta, entretanto, diversos efeitos colaterais como vômitos, diarreia, piora do refluxo gastro esofágico, irritabilidade, taquicardia, hipertensão, arritmias, convulsões. Outro problema é o metabolismo extremamente variável da droga, que sofre interferência de infecções virais e uso de outras drogas, o que aumenta o risco de intoxicações. Atualmente, o uso de teofilina deve ser restrito a casos específicos e feito com muito cuidado, com monitorização freqüente do nível sérico da droga^{10,41}.

Diuréticos: muitos pacientes apresentam edema pulmonar recorrente ou função cardíaca comprometida, necessitando de uso prolongado de diuréticos. Vários estudos têm demonstrado melhora da função pulmonar desses pacientes com o uso de diuréticos, especialmente da furosemida^{63,64}. Outros diuréticos como clortiazida⁶⁵, hidroclortiazida^{66,67} e espironolactona⁶⁵⁻⁶⁷ também têm sido usados, mas a experiência com essas drogas é inferior à da furosemida. O efeito dessas drogas provavelmente relaciona-se ao efeito diurético e a algum provável efeito pulmo-

nar direto, especialmente no caso da furosemida, ainda não esclarecido. A furosemida é a droga mais utilizada, mas sua utilização pode ter diversos efeitos colaterais, como alterações graves no balanço hidroeletrólítico, alcalose metabólica e nefrocalcinose^{63,64,68}. O uso de diuréticos tiazídicos oferece a vantagem de reduzir as perdas urinárias de cálcio, o que segundo alguns autores também pode ser obtido com o uso de furosemida em dias alternados⁶⁸. A furosemida pode ainda ser indicada em pacientes que não conseguem atingir ganho ponderal satisfatório devido à baixa oferta calórica por restrição hídrica. Os pacientes em terapia prolongada com furosemida devem ser periodicamente submetidos a ultra-sonografias renais para pesquisa de nefrocalcinose, além de receber suplementação de KCl e monitorizados quanto à parte hidroeletrólítica e de equilíbrio ácido básico.

Terapia anti-inflamatória: os corticosteróides representam uma das maiores controvérsias e o principal recurso na terapêutica da doença pulmonar crônica neonatal. Sua utilização baseia-se em sua capacidade de modulação da resposta inflamatória e reparação tecidual e nos efeitos benéficos no tratamento da hiperresponsividade brônquica. Apesar dos diversos estudos envolvendo sua utilização, ainda não existe consenso sobre sua indicação e em que momento empregá-lo. Existe consenso, entretanto, quanto aos efeitos benéficos da corticoterapia por curtos períodos de tempo em pacientes dependentes da ventilação mecânica, favorecendo o desmame e a extubação⁶⁹⁻⁷⁶. Quanto ao tratamento prolongado de indivíduos com lesão pulmonar já estabelecida, até o momento não existe evidência de sua eficácia^{74,75}. Os mecanismos de ação dos corticosteróides incluem estabilização de membranas lisossomais e celulares, aumento da síntese de surfactante, inibição da produção e liberação de prostaglandinas, leucotrienos e outros mediadores inflamatórios, diminuição da migração de neutrófilos para os pulmões, aumento da atividade beta adrenergica e diminuição do edema pulmonar⁶⁹. O grande questionamento quanto ao uso dessa droga, entretanto, refere-se à sua segurança⁷⁷. O uso de corticosteróides está associado a um aumento do risco infeccioso⁶⁹, hipertensão^{74,78} e hipertrofia bi-ventricular⁷⁹, intolerância à glicose e hiperglicemia⁷³, úlceras gástricas e perfuração intestinal⁸⁰, agravamento da retinopatia da prematuridade⁷⁷, além de supressão adrenal⁸¹. Essa vasta relação de efeitos colaterais torna sua utilização problemática, especialmente por períodos de tempo prolongado. Outro aspecto controverso de sua utilização é o momento em que o mesmo deve ser indicado. O esquema mais aceito e utilizado atualmente emprega dexametasona em recém-nascidos dependentes da ventilação mecânica, após o 14º dia de vida^{70,76}. Entretanto, a impressão clínica mostra frequentemente alterações sugestivas de evolução para doença pulmonar crônica muito antes disso, e estudos experimentais demonstram lesão pulmonar já nas primeiras horas de ventilação mecânica e exposição ao oxigênio em altas concentrações¹⁸. Mais recentemente, alguns autores têm estudado o uso precoce de dexametasona parenteral em recém-nascidos

prematuros com peso de nascimento abaixo de 1500g, submetidos à ventilação mecânica agressiva e a altas concentrações de oxigênio por doença de membrana hialina^{82,83}. Segundo os autores, esse tipo de abordagem "profilática" parece reduzir significativamente a incidência de doença pulmonar crônica neonatal, com efeitos colaterais mínimos. Outros autores relatam o uso de corticoterapia por via inalatória nesses pacientes, numa tentativa de reduzir o risco de complicações terapêuticas, mas ainda não existe comprovação de sua eficácia⁸⁴⁻⁸⁶. Esse tipo de abordagem, porém, parece bastante promissor e tem se mostrado seguro e de simples execução, mesmo para pacientes em ventilação mecânica.

Os corticosteróides podem ainda ser utilizados para o tratamento da hiperresponsividade brônquica, fenômeno que persiste por anos ou décadas nos recém-nascidos com doença pulmonar crônica³⁵⁻⁴⁰. Nesse caso, deve-se optar pelo tratamento com corticosteróides por via inalatória, como a budesonida, beclometasona, flunisolida ou fluticasona, com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais⁸⁶⁻⁸⁸.

Uma alternativa para o tratamento da hiperresponsividade brônquica é o cromoglicato dissódico^{89,90}, cuja principal vantagem é a ausência de efeitos colaterais importantes, podendo ser utilizado naqueles pacientes com doença pulmonar mais leve.

Alterações cardiovasculares: entre as alterações cardiovasculares em recém-nascidos com doença pulmonar crônica podemos citar hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia de ventrículo esquerdo ou biventricular, hipertensão pulmonar e corpulmonale^{5,6}. A hipertensão arterial sistêmica pode ocorrer como consequência de fenômenos tromboembólicos, altos níveis circulantes de catecolaminas e uso prolongado de corticosteróides, podendo ocorrer em até 40% dos pacientes em oxigenioterapia domiciliar⁹¹. A hipertensão arterial sistêmica pode ocorrer ainda de forma transitória, durante a terapêutica com dexametasona⁷⁸. O tratamento deve ser feito com diuréticos e antihipertensivos. Já a hipertrofia ventricular (ou biventricular) pode estar relacionada à hipertensão arterial sistêmica e ao uso da dexametasona, podendo também se apresentar como fenômeno transitório⁷⁹. Quanto à hipertensão pulmonar, o principal recurso terapêutico é o uso de oxigênio, um dos mais potentes vasodilatadores da circulação pulmonar. Nos casos mais graves pode-se associar drogas como a nifedipina e o captopril, com resultados variáveis. O uso do óxido nítrico está indicado como um recurso terapêutico de resgate de pacientes com deterioração aguda da função pulmonar e acentuação da hipertensão pulmonar⁹², reservado para aqueles em ventilação mecânica. O tratamento dos pacientes com corpulmonale já instalado segue os mesmos preceitos acima expostos, ficando o uso de digitálicos restrito àqueles com alteração significativa da função do ventrículo esquerdo.

Profilaxia

Além dos estudos em andamento sobre o uso precoce de terapias antiinflamatórias em recém-nascidos prematuros,

as mais eficientes medidas de prevenção da doença pulmonar crônica neonatal são a prevenção da prematuridade e o uso de corticosteróides no período antenatal, no sentido de diminuir a incidência da doença de membrana hialina nos recém-nascidos.

Alguns centros recomendam o uso de vitamina A como profilaxia da doença pulmonar crônica, o que é feito através de injeções intramusculares e com controle rigoroso dos níveis séricos^{10,93}.

Prognóstico

O prognóstico desses pacientes, da mesma forma que o espectro da doença, é extremamente variável. Relaciona-se à gravidade da doença e à presença ou não de cor pulmonale, além de relacionar-se a complicações em outros órgãos e sistemas, como as seqüelas neurológicas. A mortalidade é maior no primeiro ano de vida^{3,5,41}. O crescimento pulmonar com a formação de novas unidades de troca gasosa até os 8 anos de idade⁹⁴ (e até a adolescência segundo alguns autores⁴⁰) pode reverter a dependência de oxigênio em grande parte dos pacientes, tornando recém-nascidos doentes em crianças e adolescentes saudáveis. O seguimento adequado desses casos, com monitorização rigorosa e pronta intervenção nas complicações é fundamental para que se possa atingir esse objetivo.

Agradecimentos

O autor agradece ao Dr. Luiz Vicente Ferreira da Silva e ao Dr. Felipe Rossi pela revisão criteriosa do artigo e pelos valiosos conselhos recebidos.

Referências bibliográficas

- Northway WHJ, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-68.
- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95: 819-23.
- O'Brodovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 694-709.
- Northway WHJ. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19: 489-95.
- Abman SH, Groothuis, JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41(2): 277-315.
- Bancalari E. Neonatal chronic lung disease. In: Fanaroff A.A.; Martin R.J., ed. Neonatal - perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. 6ª ed. St. Louis, Mo: Mosby-Yearbook, Inc.; 1997. p. 1074-89.
- Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992; 90: 663-8.
- Northway WHJ. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1076-81.
- Northway WHJ. Bronchopulmonary dysplasia: twenty-five years later. *Pediatrics* 1992; 89: 969-73.
- Rush MG, Hazinski TA. Current therapy of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19: 563-90.
- Hudak BB, Egan EA. Impact of lung surfactant therapy on chronic lung diseases in premature infants. *Clin Perinatol* 1992; 19: 591-602.
- Hazinski TA. Bronchopulmonary dysplasia. In: Chernik V, ed. Disorders of the respiratory tract in children. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p.300-20.
- Davis JM, Dickerson B, Metlay L, Penney DP. Differential effects of oxygen and barotrauma on lung injury in the neonatal piglet. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 157-63.
- Edwards DK, Colby TV, Northway WHJ. Radiographic-pathologic correlation in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979; 95: 834-6.
- Reid L. Bronchopulmonary dysplasia-pathology. *J Pediatr* 1979; 95: 836-41.
- Bressack MA, McMillan DD, Bland RD. Pulmonary oxygen toxicity: increased microvascular permeability to protein in unanesthetized lambs. *Lymphology* 1979; 12:133-9.
- De Lemos RA, Coalson JJ. The contribution of experimental models to our understanding of the pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19: 521-39.
- Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992; 19: 541-62.
- Sanchez PJ, Regan JA. Ureaplasma urealyticum colonization and chronic lung disease in low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 542-6.
- Wang EE, Frayha H, Watts J, Hammerberg O, Chernesky MA, Mahony JB et al. Role of Ureaplasma urealyticum and other pathogens in the development of chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 547-51.
- Horowitz S, Landau D, Shinwell ES, Zmora E, Dagan R. Respiratory tract colonization with Ureaplasma urealyticum and bronchopulmonary dysplasia in neonates in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 847-51.
- Da SO, Gregson D, Hammerberg O. Role of Ureaplasma urealyticum and Chlamydia trachomatis in development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 364-9.
- Sawyer MH, Edwards DK, Spector SA. Cytomegalovirus infection and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am J Dis Child* 1987; 141: 303-5.
- Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1985; 19: 185-8.
- Thet LA, Parra SC, Shelburne JD. Sequential changes in lung morphology during repair of acute oxygen-induced lung injury in adult rats. *Exp Lung Res* 1988; 11:209-28.
- Assoian RK, Fleurdelys BE, Stevenson HC, Miller PJ, Madtes DK, Raines EW et al. Expression and secretion of type b transforming growth factor by activated human macrophages. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84:6020-4.
- Fine A, Goldstein RH. The effect of transforming growth factor b on cell proliferation and collagen formation by lung fibroblasts. *J Biol Chem* 1987; 262:3897-3902.
- Toti P, Buonocore G, Tanganelli P, Catella AM, Palmeri MLD, Vatti R et al. Bronchopulmonary dysplasia of the premature baby: an immunohistochemical study. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 22-8.

29. Finkelstein JN, Horowitz S, Sinkin RA, Ryan RM. Cellular and molecular responses to lung injury in relation to induction of tissue repair and fibrosis. *Clin Perinatol* 1992; 19: 603-20.
30. Hagan R, Minutillo C, French N, Reese A, Landau L, LeSouef P. Neonatal chronic lung disease, oxygen dependency, and a family history of asthma. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:277-83.
31. Farrell PM. Vitamin E deficiency in premature infants. *J Pediatr* 1979; 95: 869-72.
32. Ehrenkranz RA, Bonta BW, Ablow RC, Warshaw JB. Amelioration of bronchopulmonary dysplasia after vitamin E administration. A preliminary report. *N Engl J Med* 1978; 299: 564-9.
33. Reid L. Bronchopulmonary dysplasia—pathology. *J Pediatr* 1979; 95: 836-41.
34. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L, Bancalari E. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987; 110: 448-56.
35. Motoyama EK, Fort MD, Klesh KW, Mutich RL, Guthrie RD. Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 50-7.
36. Smyth JA, Tabachnik E, Duncan WJ, Reilly BJ, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1981; 68: 336-40.
37. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986; 109: 1040-6.
38. Northway WHJ, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1793-9.
39. Mallory GBJ, Chaney H, Mutich RL, Motoyama EK. Longitudinal changes in lung function during the first three years of premature infants with moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 8-14.
40. Koumbourlis AC, Motoyama EK, Mutich RL, Mallory GBJ, Walczak AS, Fertal K. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 28-34.
41. Koops BL, Abman SH, Accurso FJ. Outpatient management and follow-up of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1984; 11: 101-22.
42. Moyer-Mileur LJ, Nielson DW, Pfeffer KD, Witte MK, Chapman DL. Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1996; 98: 779-83.
43. Abman SH, Burchell MF, Schaffer MS, Rosenberg AA. Late sudden unexpected deaths in hospitalized infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1989; 143: 815-9.
44. Radford PJ, Stillwell PC, Blue B, Hertel G. Aspiration complicating bronchopulmonary dysplasia. *Chest* 1995; 107: 185-8.
45. Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J Pediatr* 1979; 95: 763-8.
46. Giuffre RM, Rubin S, Mitchell I. Antireflux surgery in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1987; 141: 648-51.
47. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988; 82: 199-203.
48. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1991; 88: 527-32.
49. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993; 329: 1524-30.
50. Groothuis JR, Simoes EA, Hemming VG. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1995; 95: 463-7.
51. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand AS, Fulton DR, Rodriguez WJ, Groothuis JR. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:1059-68.
52. The Prevent Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99:93-9.
53. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indications for use. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1997; 99: 645-50.
54. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EAF, Meissner HC et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1997; 99: 454-61.
55. Thakur BK, Wu LR, Schaeufele JF. RSV-IGIV therapy: a cost/benefit analysis. *Pediatrics* 1997; 100: 417-8.
56. Wheeler W, Kurachek S, McNamara J, Fugate J, Hoogenhous N. Consequences of hypogammaglobulinemia and steroid therapy in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 96-100.
57. Rotschild A, Solimano A, Puterman M, Smyth J, Shalma A, Albersheim S. Increased compliance in response to salbutamol in premature infants with developing bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989; 115: 984-91.
58. Kao LC, Durand DJ, Nickerson BG. Effects of inhaled metaproterenol and atropine on the pulmonary mechanics of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1989; 74-80.
59. Stefano JL, Bhutani VK, Fox WW. A randomized placebo-controlled study to evaluate the effects of oral albuterol on pulmonary mechanics in ventilator-dependent infants at risk of developing BPD. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 183-90.
60. Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Fisher JT. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1137-42.
61. Rooklin AR, Moomjian AS, Shutack JG, Schwartz JG, Fox WW. Theophylline therapy in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979; 95: 882-8.
62. Kao LC, Durand DJ, Phillips BL, Nickerson BG. Oral theophylline and diuretics improve pulmonary mechanics in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 111: 439-44.

63. Kao LC, Warburton D, Sargent CW, Platzker AC, Keens TG. Furosemide acutely decreases airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1983; 103: 624-9.
64. Engelhardt B, Elliott S, Hazinski TA. Short- and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986; 109: 1034-9.
65. Kao LC, Warburton D, Cheng MH, Cedeño C, Platzker ACG, Keens TG. Effect of oral diuretics on pulmonary mechanics in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia: results of a double-blind crossover sequential trial. *Pediatrics* 1984; 74: 37-44.
66. Engelhardt B, Blalock WA, DonLevy S, Rush M, Hazinski TA. Effect of spironolactone-hydrochlorothiazide on lung function in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989; 114: 619-24.
67. Albersheim SG, Solimano AJ, Shalma AK, Smyth J, Rotschild A, Wood BJ et al. Randomized, double-blind, controlled trial of long-term diuretic therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989; 115: 615-20.
68. Rush MG, Engelhardt B, Parker RA, Hazinski TA. Double-blind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1990; 117: 112-8.
69. Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1983; 18. 1: 1356-8.
70. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; 75: 106-11.
71. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1989; 320: 1505-10.
72. Benini F, Rubaltelli FF, Griffith P, Sala M, Zorzi C. Dexamethasone in the treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 360: 108-12.
73. Harkavy KL, Scanlon JW, Chowdhry PK, Grylack LJ. Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator- and oxygen-dependent infants: a controlled trial. *J Pediatr* 1989; 115: 979-83.
74. Kazzi NJ, Brans YW, Poland RL. Dexamethasone effects on the hospital course of infants with bronchopulmonary dysplasia who are dependent on artificial ventilation. *Pediatrics* 1990; 86: 722-7.
75. Dexamethasone for neonatal chronic lung disease [editorial]. *Lancet* 1991; 19. 338: 982-3.
76. Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1991; 88: 421-27.
77. Frank L. The use of dexamethasone in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia or who already have developed chronic lung disease: a cautionary note. *Pediatrics* 1991; 88: 413-6.
78. Marinelli KA, Burke GS, Herson VC. Effects of dexamethasone on blood pressure in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1997; 130: 594-602.
79. Werner JC, Sicard RE, Hansen TWR, Solomon E, Cowett RM, Oh W. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992; 120: 286-91.
80. Ng PC, Brownlee KG, Dear PR. Gastrointestinal perforation in preterm babies treated with dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1164-6.
81. Rizvi ZB, Aniol HS, Myers TF, Zeller WP, Fisher SG, Anderson CL. Effects of dexamethasone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 120: 961-5.
82. Rastogi A, Akintorin SM, Bez ML, Morales P, Pildes RS. A controlled trial of dexamethasone to prevent bronchopulmonary dysplasia in surfactant-treated infants. *Pediatrics* 1996; 98: 204-10.
83. Suske G, Oestreich K, Varnholt V, Lasch P, Kachel W. Influence of early postnatal dexamethasone therapy on ventilator dependency in surfactant-substituted preterm infants. *Acta Paediatr* 1996; 85: 713-8.
84. Rozycki HJ, Bryon PR, Dailey K, Gutcher GR. Evaluation of a system for the delivery of inhaled beclomethasone dipropionate to intubated neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1991; 16: 65-70.
85. Avent ML, Gal P, Ransom JL. The role of inhaled steroids in the treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatal Netw* 1994; 13: 63-9.
86. Dimitriou G, Greenough A, Giffin FJ, Kavadia V. Inhaled versus systemic steroids in chronic oxygen dependency of preterm infants. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 51-5.
87. König P, Shatley M, Levine C, Mawhinney TP. Clinical observations of nebulized flunisolide in infants and young children with asthma and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 209-14.
88. Cloutier MM, McLellan N. Nebulized steroid therapy in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 111-16.
89. Viscardi RM et al. Cromolyn sodium prophylaxis inhibits pulmonary proinflammatory cytokines in infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1523-9.
90. Yamamoto C, Kojima T, Sasai M, Matsuzaki S, Kobayashi Y. Disodium cromoglycate in the treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34: 589-91.
91. Abman SH, Warady BA, Lum GM, Koops BL. Systemic hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1984; 104: 928-31.
92. Mariani G, Barefield ES, Carlo WA. The role of nitric oxide in the treatment of neonatal pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 118-25.
93. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 111: 269-77.
94. Inselman, LS, Mellins, RB. Growth and development of the lung. *J Pediatr* 1981; 98: 1-15.

Endereço para correspondência

Dr. Luiz Vicente Ferreira da Silva Filho
 Rua Artur de Azevedo, 1690 - apto. 802 - Pinheiros
 CEP 05404-004 - São Paulo - SP
 Fone: (011) 241.5277 - Fax: (011) 542.7082
 E-mail: vicres@usp.br