

Brunnella Alcantara Chagas de Freitas<sup>1,2</sup>, Mirene Peloso<sup>1</sup>, Guilherme Lobo da Silveira<sup>3</sup>, Giana Zarbato Longo<sup>4</sup>

## Prevalência e fatores associados à displasia broncopulmonar em hospital de referência para microrregião de Minas Gerais

*Prevalence and factors associated with bronchopulmonary dysplasia in a referral hospital in Minas Gerais, Brazil*

1. Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital São Sebastião - Viçosa (MG), Brasil.
4. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a prevalência e os fatores associados à displasia broncopulmonar em uma unidade de terapia intensiva neonatal.

**Métodos:** Estudo transversal de dados secundários de prematuros nascidos com menos de 32 semanas de gestação, admitidos em uma unidade de terapia intensiva neonatal. Utilizaram-se os testes qui-quadrado, Mann-Whitney e a regressão multivariada. Considerou-se  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Estudaram-se 88 prematuros. A displasia broncopulmonar ocorreu em 27,3% e se associou à idade gestacional inferior a 28 semanas (OR: 4,80; IC95%: 1,50-15,34;  $p=0,008$ ) e à persistência do canal arterial (OR: 3,44; IC95%: 1,10-10,76;  $p=0,034$ ). O grupo com displasia broncopulmonar utilizou

maior tempo de ventilação mecânica, com mediana de 24,5 dias ( $p < 0,0001$ ). No momento da alta, as idades corrigida e cronológica foram maiores no grupo com displasia broncopulmonar ( $p < 0,0001$ ), com medianas respectivas de 38,4 semanas e 70,5 dias.

**Conclusões:** A prevalência de displasia broncopulmonar neste estudo foi elevada, associando-se à prematuridade extrema, à persistência do canal arterial, ao maior tempo de ventilação mecânica e ao prolongamento da internação. Essa morbidade constitui problema de saúde pública em razão do aumento da sobrevivência dos prematuros de menores idades gestacionais.

**Descritores:** Displasia broncopulmonar; Prematuro; Recém-nascido de baixo peso; Doenças do prematuro

Estudo realizado no Departamento de Medicina e Enfermagem e no Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV - Viçosa (MG), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 3 de Janeiro de 2012  
Aceito em 2 de Maio de 2012

### Autor correspondente:

Brunnella Alcantara Chagas de Freitas  
Departamento de Medicina e Enfermagem da  
Universidade Federal de Viçosa  
Avenida P. H. Rolfs s/n - Campus Universitário  
CEP: 36571-000 - Viçosa (MG), Brasil  
E-mail: brupediatria@gmail.com

### INTRODUÇÃO

A medicina perinatal e o aprimoramento dos cuidados intensivos neonatais vêm acarretando aumento na sobrevivência de prematuros de muito baixo peso ao nascer. Contrapondo-se a tal benefício, a maior incidência de displasia broncopulmonar (DBP) tornou-se uma complicação temida entre os prematuros.<sup>(1)</sup>

A DBP é uma doença pulmonar crônica que afeta os prematuros e contribui para sua morbidade e mortalidade, sendo ainda comum, apesar de modificações substanciais em sua incidência, fatores de risco e gravidade após a introdução de novas terapias e técnicas de ventilação mecânica (VM). Sua patogênese é multifatorial e inclui imaturidade, toxicidade pelo uso do oxigênio, infecção, persistência do canal arterial (PCA) e má nutrição pós-natal.<sup>(2-8)</sup>

A prevalência de DBP varia de 20 a 40%,<sup>(9-11)</sup> de acordo com a população estudada, os cuidados neonatais e os critérios diagnósticos utilizados. Conhecer fatores associados ao seu desenvolvimento contribui para sua prevenção, que frequentemente ocasiona internações prolongadas com consequências para o prematuro, sua família e a sociedade.<sup>(12)</sup>

Considerando-se o exposto, o presente estudo avaliou a prevalência da DBP e os fatores associados em prematuros da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital São Sebastião (HSS) em Viçosa (MG).

## MÉTODOS

### Características do estudo

Estudo transversal de dados secundários de prematuros admitidos na UTIN do HSS no período de 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2010.

Incluíram-se no estudo os prematuros nascidos com menos de 32 semanas de gestação. Excluíram-se aqueles que evoluíram a óbito ou que foram transferidos para outro hospital antes da idade corrigida de 36 semanas - critérios estes justificados pela perda de dados de seguimento.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) sob o número 063/2011, com isenção de obtenção de termo de consentimento.

### Variáveis analisadas

Categorizou-se a variável “desfecho, DBP” em “sim” ou “não”, sendo ela definida como a dependência de oxigenioterapia às 36 semanas de idade corrigida, inclusive nos casos associados a pneumonia, aspiração meconial, anomalias gastrointestinais e doenças cardíacas.<sup>(13,14)</sup>

Analisaram-se as seguintes variáveis explicativas:

- características maternas (qualitativas): idade materna (menos de 20 anos, 20 a 34 anos e maior ou igual a 35 anos); presença de pré-natal (sim, não); uso de corticoide antenatal (pelo menos uma dose - sim, não); gestação múltipla (sim, não); síndrome hipertensiva materna e terminação do parto (cesárea);

- características dos prematuros (qualitativas): origem do recém-nascido (nascido em outro hospital ou não), gênero, Apgar < 7 no 5º minuto, *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB)  $\geq 10$ ,<sup>(15)</sup> idade gestacional inferior a 28 semanas, pequeno para idade gestacional (PIG - peso inferior ao percentil 10 das curvas de Lubchenco), doença de membrana hialina (DMH), PCA, sepse tardia e uso de duas ou mais doses de surfactante (fundamentado em parâmetros clínicos, radiológicos e/ou gasométricos). Adotou-se o escore CRIB como medida de gravidade à admissão por ser este indicado para prematuros com idade inferior a 32 semanas, consistindo em um método simples e de fácil aplicação, visto que se baseia no registro de dados rotineiramente pesquisados nas primeiras 12 horas após o nascimento;<sup>(16)</sup>

- características dos prematuros (quantitativas): tempo de VM (de acordo com a rotina vigente, baseando-se

em critérios clínicos, radiológicos e/ou gasométricos), tempo total de oxigenioterapia, peso ao nascer, idade gestacional ao nascer (definida pela melhor estimativa entre a ultrassonografia antes da 20ª semana, a data da última menstruação e o exame clínico), idade de início da alimentação enteral, idade de início de nutrição parenteral (NP), idade de aquisição de dieta plena (150mL/kg/dia),<sup>(17-20)</sup> idade do peso recuperado, peso à alta, idades corrigida e cronológica à alta.

### Análise estatística

Calculou-se o tamanho amostral pelo Stat Calc do Epi Info 7.0 e, considerando-se 80% de poder de amostra e intervalo de confiança de 95% (IC95%), seriam necessários 84 pacientes.

Obtiveram-se as frequências relativas, medianas, valores máximos e mínimos. Para as variáveis qualitativas, utilizaram-se os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher e, para as variáveis quantitativas, o teste Mann-Whitney. Considerou-se significante  $p < 0,05$ . A regressão múltipla pelo método Stepwise Backward LR foi aplicada para as variáveis explicativas que apresentaram  $p < 0,20$  relacionando-as à variável “desfecho DBP (sim ou não)”. O *software Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 17.0 foi utilizado para as análises.

## RESULTADOS

No período de estudo, admitiram-se 502 pacientes na UTIN (47,4% da população total desde sua inauguração). Destes, 336 eram prematuros (66,9%), dentre os quais foram encontrados 293 prontuários. Eram de idade inferior a 32 semanas gestacionais 43,3% ( $n=127$ ), dos quais 24,4% ( $n=31$ ) evoluíram a óbito antes das 36 semanas corrigidas. A partir dos 96 prematuros, excluíram-se do estudo oito por perda de seguimento (transferência a outro hospital antes das 36 semanas corrigidas). Dessa forma, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final contou com 88 pacientes.

A DBP ocorreu em 27,3% da população estudada ( $n=24$ ). Avaliaram-se características maternas e dos prematuros e sua associação ao desenvolvimento da doença.

As variáveis maternas “idade”, “uso de corticoide antenatal”, “presença de pelo menos uma consulta de pré-natal”, “gemelaridade”, “síndromes hipertensivas” e “parto cesárea” não diferiram entre os grupos com e sem DBP (Tabela 1).

Quanto às características dos prematuros, o grupo com DBP se associou à idade gestacional inferior a 28 semanas ( $p < 0,0001$ ) e à ocorrência de DMH ( $p=0,027$ ), PCA ( $p=0,001$ ) e sepse tardia ( $p=0,025$ ) (Tabela 2).

As medianas de idade gestacional no grupo com DBP foram inferiores ao grupo que não a desenvolveu, respectivamente 28,0 semanas e 30,1 semanas ( $p=0,001$ ). Com-

**Tabela 1** - Características maternas de acordo com o desenvolvimento de displasia broncopulmonar

Variáveis	Displasia broncopulmonar		
	Sim (N=24)	Não (N=64)	Valor de p
Idade materna			0,874*
< 20 anos	5 (29,4)	12 (70,6)	
20-34 anos	12 (26,1)	34 (73,9)	
≥ 35 anos	4 (33,3)	8 (66,7)	
Pré-natal presente	7 (30,4)	16 (69,6)	0,638**
Corticoide antenatal	7 (26,9)	19 (73,1)	0,814*
Gestação múltipla	3 (25,0)	9 (75,0)	1,000**
Doenças maternas			
Síndrome hipertensiva	4 (18,2)	18 (81,8)	0,381*
Infecções maternas	3 (18,8)	13 (81,3)	0,747**
Parto cesárea	13 (27,7)	34 (72,3)	0,890*

O percentual das categorias refere-se ao total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes; teste significativo ( $p < 0,05$ ). Dados expressos em percentual. \* Valor p segundo teste qui-quadrado de Pearson; \*\* valor de p segundo teste exato de Fisher.

**Tabela 2** – Características dos prematuros de acordo com o desenvolvimento de displasia broncopulmonar

Variáveis	Displasia broncopulmonar		
	Sim (N=24)	Não (N=64)	Valor de p
RN proveniente de outro hospital	3 (17,6)	14 (82,4)	0,381 **
Gênero masculino	16 (30,8)	36 (69,2)	0,376 *
Apgar 5º minuto < 7	3 (30,0)	7 (70,0)	1,000 **
CRIB ≥ 10	4 (66,7)	2 (33,3)	0,056 **
IG < 28 semanas	12 (60,0)	8 (40,0)	< 0,0001 *
PIG	2 (40,0)	3 (60,0)	0,611 **
DMH	22 (33,3)	44 (66,7)	0,027 *
PCA	12 (54,5)	10 (45,5)	0,001 *
Sepse tardia	15 (39,5)	23 (60,5)	0,025 *
Surfactante ≥ 2 doses	6 (54,5)	5 (45,5)	0,302 **
PN (g)	1.049 (720-2.328)	1.356 (610-1.890)	0,001***
IG (semanas)	28,0 (26,0-31,5)	30,1 (24,0-31,6)	0,002***
Idade início alimentação enteral (dias)	3,0 (1,0-8,0)	3,0 (0,5-18,0)	0,759***
Idade início NP (dias)	3,0 (1,0-15,0)	3,0 (1,0-11,0)	0,991***
Idade dieta plena (dias)****	24,5 (12-56)	20,0 (9,0-50,0)	0,042***
Idade peso recuperado (dias)	12,0 (7,0-19,0)	11,0 (4,0-99,0)	0,149***

RN - recém-nascido; CRIB - *Clinical Risk Index for Babies*; IG - idade gestacional; PIG - pequeno para idade gestacional; DMH - doença de membrana hialina; PCA - persistência do canal arterial; PN - peso ao nascer; NP - nutrição parenteral. Dados expressos em percentual e em mediana (mínimo - máximo). Os cálculos consideraram o total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes; teste significativo ( $p < 0,05$ ). \* Valor p segundo teste qui-quadrado de Pearson; \*\* valor p segundo teste exato de Fisher; \*\*\* valor p segundo teste *Mann-Whitney*; \*\*\*\*150mL/kg/dia.

portamento semelhante apresentaram as medianas de peso ao nascer, com valores respectivos de 1.049g e 1.356g ( $p=0,002$ ). Evidenciou-se mais demora na aquisição de dieta plena entre os prematuros com DBP (mediana de 24,5 dias;  $p=0,042$ ).

Aplicou-se a regressão multivariada pelo método Stepwise Backward LR para as variáveis que apresentaram

$p < 0,20$ , a saber: idade gestacional < 28 semanas, peso ao nascer, DMH, PCA, sepse tardia, idade de aquisição de dieta plena, idade do peso recuperado e escore CRIB ≥ 10. Entretanto, foram removidos da análise os fatores de confusão com escore CRIB ≥ 10, idades de dieta plena e do peso recuperado.

No modelo final, persistiram como variáveis associadas à ocorrência de DBP a idade gestacional inferior a 28 semanas (OR: 4,80; IC95%: 1,50-15,34;  $p=0,008$ ) e a PCA (OR: 3,44; IC95%: 1,10-10,76;  $p=0,034$ ).

Evidenciaram-se diferenças significantes para os tempos de VM e de oxigenioterapia total ( $p < 0,0001$ ), com maiores medianas respectivas de tempo de VM e de oxigenioterapia total no grupo com DBP, de 24,5 dias e 61,0 dias (Tabela 3).

**Tabela 3** - Assistência ventilatória e características à alta dos prematuros de acordo com o desenvolvimento de displasia broncopulmonar

Variáveis	Displasia broncopulmonar		
	Sim (N=24)	Não (N=64)	Valor de p
Tempo de VM (dias)	24,5 (2,0-66,0)	3,0 (0,5-48,0)	< 0,0001*
Tempo total de O <sub>2</sub> (dias)	61,0 (33,0-90,0)	12,5 (1,0-72,0)	< 0,0001*
Peso à alta (g)	2667 (1.744-3.635)	2044 (1.490-3.165)	< 0,0001*
IC à alta (semanas)	38,4 (36,0-40,5)	35,5 (32,0-47,1)	< 0,0001*
ICr à alta (dias)	70,5 (43,0-100,0)	40,0 (8,0-119,0)	< 0,0001*

VM - ventilação mecânica; O<sub>2</sub> - oxigênio; IC - idade corrigida; ICr - idade cronológica. Dados expressos em percentual e em mediana (mínimo - máximo). Os cálculos consideraram o total de respostas válidas, não sendo considerados os dados ausentes. \* Teste significativo ( $p < 0,05$ ). Valor p segundo o teste *Mann-Whitney*.

No momento da alta da UTIN, as variáveis “peso”, “idade corrigida” e “idade cronológica” foram maiores no grupo com DBP ( $p < 0,0001$ ), com medianas respectivas de 2.667g, 38,4 semanas e 70,5 dias. As maiores idades corrigida e cronológica no momento da alta justificaram os maiores pesos nos prematuros com a doença, visto que a idade gestacional e o peso ao nascer se apresentaram menores nesse mesmo grupo.

## DISCUSSÃO

A prevalência de 27,3% da DBP neste estudo apresentou-se mais elevada que em outros, com resultados variando entre 15,3% e 24%.<sup>(14,21,22)</sup> No entanto, se fossem incluídos os oito pacientes transferidos, sem oxigenioterapia, para suas cidades de origem e que, provavelmente, não evoluíram com DBP e foram excluídos da amostra por não terem sido acompanhados até 36 semanas de idade corrigida na unidade, a prevalência seria menor, com valores comparáveis aos estudos citados. Dessa forma, a DBP como complicação da prematuridade permanece uma morbidade comum e um importante problema de saúde pública, em razão do aumento das taxas de sobrevida dos prematuros de menores idades gestacionais.<sup>(23)</sup>

Para as variáveis maternas analisadas, não houve di-

ferências entre os grupos, entretanto é sabido que o uso de corticoide antenatal exerce proteção para a DBP.<sup>(11)</sup> A doença hipertensiva da gravidez também mostra certa proteção, provavelmente pelo nascimento de prematuros mais maduros.<sup>(24,25)</sup> Já o parto cesáreo pode se associar à prematuridade induzida, quando é necessário interromper a gravidez.<sup>(11)</sup>

O presente estudo encontrou maior ocorrência de DBP quando o prematuro era extremo. Embora a idade gestacional seja um importante preditor para DBP,<sup>(21,26-28)</sup> existem outros fatores contribuintes, como, por exemplo, a associação entre DBP e DMH.<sup>(11)</sup>

A associação entre PCA e DBP, indicada neste estudo, é corroborada por outros autores,<sup>(21,29)</sup> embora Tazuin et al. não a tenham encontrado.<sup>(30)</sup> Laughon et al.<sup>(31)</sup> e Kugelmann e Durand<sup>(29)</sup> não observaram redução na ocorrência de DBP, apesar do tratamento clínico ou cirúrgico da PCA. Logo, devem-se instaurar medidas clínicas conservadoras, visando prevenir a PCA, tais como restrição de fluidos e suporte ventilatório adequado.<sup>(29,32)</sup>

Evidenciou-se no estudo a associação entre a maior duração de VM e a ocorrência de DBP, resultados também encontrados por outros autores.<sup>(5,12,27,33,34)</sup> É relatada a redução da incidência da doença com a diminuição do tempo de VM.<sup>(5,33-38)</sup> Sugere-se utilizar mais o CPAP (*continuous airway positive pressure*) nasal como estratégia de ventilação protetora, alternativamente à ventilação invasiva, e praticar a extubação precoce, tentando diminuir tempo de VM. Autores promovem o uso do CPAP como terapia primária ou após a administração de surfactante.<sup>(34-38)</sup> Entretanto, o sucesso na manutenção do CPAP sem necessidade de intubação posterior, em especial nos prematuros extremos, ainda é pequeno.<sup>(39)</sup>

Outrossim, o risco de desenvolvimento de DBP pode ser significativamente reduzido com a diminuição da duração da VM.<sup>(5,33)</sup> Entretanto, deve-se considerar que a prematuridade – isoladamente ou associada a várias complicações perinatais – pode determinar a duração da VM e o conseqüente risco de DBP.<sup>(4,27,40,41)</sup>

O presente estudo não confirmou a associação entre a DBP e as práticas alimentares e os aspectos nutricionais avaliados. Entretanto, autores confirmaram que, uma vez desenvolvida a doença, os prematuros necessitam de maiores tempos de suporte ventilatório e de internação, apresentando também maior inadequação nutricional.<sup>(11,28)</sup> Nesse aspecto, o suporte nutricional precoce é importante medida preventiva para a DBP,<sup>(29)</sup> com ênfase na oferta adequada de alimentação enteral, apesar da complementação pela nutrição parenteral.<sup>(6,42)</sup>

Sobressalta no presente estudo o maior tempo de

hospitalização no grupo que desenvolveu DBP, em razão dos riscos inerentes da hospitalização prolongada, acarretando custos sociais e financeiros, fato corroborado por outros autores.<sup>(11,28,43)</sup>

## CONCLUSÕES

Este estudo apresenta algumas limitações referentes aos estudos transversais e unicêntricos, embora contextualize um período de 3 anos da unidade avaliada, que completou 6 anos. Ressalta-se que a característica do presente trabalho não permite estudo de causa e efeito, mas sim de associação.

Reduzir a ocorrência da prematuridade é o modo mais efetivo de se minorar a DBP. Acontecido o nascimento prematuro, alerta-se para a necessária difusão das práticas preventivas ao desenvolvimento da PCA e relativas à utilização do CPAP nasal como alternativa à ventilação invasiva e à extubação de forma precoce, buscando diminuir tempo de VM. Dessa forma, sugerem-se mais estudos no intuito de encorajar o uso do CPAP.

---

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of the present study was to evaluate the prevalence and factors associated with bronchopulmonary dysplasia at a neonatal intensive care unit.

**Methods:** The study was a cross-sectional study that used secondary data from premature infants who were born with less than 32 weeks of gestational age and were admitted to a neonatal intensive care unit. Chi-square, Mann-Whitney and multivariate tests were used. Significance was set at  $p < 0.05$ .

**Results:** A total of 88 premature infants were included in the study. Bronchopulmonary dysplasia occurred in 27.3% of the infants and was related to having a gestational age below 28 weeks (OR: 4.80; 95% CI: 1.50-15.34;  $p = 0.008$ ) and a patent ductus arteriosus (OR: 3.44; 95% CI: 1.10-10.76;  $p = 0.034$ ). The group with bronchopulmonary dysplasia used mechanical ventilation for a longer duration, with a median of 24.5 days ( $p < 0.0001$ ). At discharge, the corrected and chronological ages were higher in the group with bronchopulmonary dysplasia ( $p < 0.0001$ ), with respective medians of 38.4 weeks and 70.5 days.

**Conclusions:** In this study, the prevalence of bronchopulmonary dysplasia was high; the high prevalence was related to extreme prematurity, patent ductus arteriosus, a longer period under mechanical ventilation and prolonged hospitalization. The increased survival of infants with low gestational age makes this disorder a public health issue.

**Keywords:** Bronchopulmonary dysplasia; Infant, premature; Infant, low birth weight; Infant, premature, diseases

## REFERÊNCIAS

- 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(1):26-30.
- Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(2):99-110.
- Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Poole K, Wright LL; Neonatal Research Network. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005;147(6):786-90.
- Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006;367(9520):1421-31.
- Kwinta P, Grudzie A, Pawlik D, Olechowski W, Lauterbach R, Pietrzyk JJ. [Prevalence and risk factors of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight newborns of regional birth cohort of south-east Poland]. *Przegl Lek*. 2009;66(1-2):14-20. Polish.
- Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med*. 2011;11:7.
- Bhatia J, Parish A. Nutrition and the lung. *Neonatology*. 2009;95(4):362-7.
- Mello RR, Dutra MV, Lopes JM. Morbidade respiratória no primeiro ano de vida de prematuros egressos de uma unidade pública de tratamento intensivo neonatal. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(6):503-10.
- Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(1):F33-5.
- Verhagen AA, Keli SO, van der Meulen GN, Wiersma H, Arias M, Angelista IR, et al. Surfactant treatment in premature infants with Respiratory Distress Syndrome in Curaçao. *West Indian Med J*. 2001;50(2):117-22.
- Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(6):550-6.
- Gonzaga AD, Figueira BB, Sousa JM, Carvalho WB. Tempo de ventilação mecânica e desenvolvimento de displasia broncopulmonar. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2007;53(1):64-7.
- Minas Gerais. Secretaria de Estado da Saúde. Assistência hospitalar ao neonato. Belo Horizonte; 2005.
- Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol*. 2003;27(4):281-7.
- The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet*. 1993;342(8865):193-8. Erratum in: *Lancet* 1993;342(8871):626.
- Matsuoka OT, Sadeck LS, Haber JF, Proenca RS, Mataloun MM, Ramos JL, et al. Valor preditivo do "Clinical Risk Index for Babies" para o risco de mortalidade neonatal. *Rev Saúde Pública*. 1998;32(6):550-5.
- Sisk PM, Lovelady CA, Gruber KJ, Dillard RG, O'Shea TM. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh  $\leq$  1250 grams. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1528-33. Erratum in *Pediatrics*. 2008;122(5):1162-3.
- Kuzma-O'Reilly B, Duenas ML, Greecher C, Kimberlin L, Muijsce D, Miller D, et al. Evaluation, development, and implementation of potentially better practices in neonatal intensive care nutrition. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 2):e461-70.
- Premji SS, Fenton TR, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD003959.
- Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1):CD001819. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001819.
- Rocha G, Ribeiro O, Guimaraes H. Fluid and electrolyte balance during the first week of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in the preterm neonate. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(7):663-74.
- Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Relatório anual 2009 [cited 2011 Sep]; Available from: <http://www.redeneonatal.fiocruz.br/images/stories/relatorios/rbnpn2009.pdf>
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
- Cunha I, Brissos S, Dinis M, Mendes I, Nobre A, Passão V. Comparison between the results of the Symptom Checklist-90 in two different populations with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4(6):733-9.
- Kim CR, Vohr BR, Oh W. Effects of maternal hypertension in very-low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(7):686-91.
- Zeitlin PL, Noguee LM. Etiology of bronchopulmonary dysplasia: before birth. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2011;24(1):21-5.
- Cooke RW. Factors associated with chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1991;66(7 Spec No):776-9.
- Egretou L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics*. 2001;108(2):E26.
- Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(12):1153-65.
- Tauzin L, Joubert C, Noel AC, Bouissou A, Moulies ME. Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low-birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2012;101(4):419-23.
- Laughon MM, Smith PB, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(6):374-82.
- Sekar KC. Protective strategies to prevent patent ductus arteriosus. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(20):2914-8.
- Dumpa V, Northrup V, Bhandari V. Type and timing of ventilation in the first postnatal week is associated with bronchopulmonary dysplasia/death. *Am J Perinatol*. 2011;28(4):321-30.
- Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2008;28 Suppl 1:S41-6. Review.
- De Paoli AG, Morley C, Davis PG. Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(3):F168-72.
- Meyer M, Mildenhall L, Wong M. Outcomes for infants weighing less than 1000 grams cared for with a nasal continuous positive airway pressure-based strategy. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(1-2):38-41.
- Sahni R, Ammari A, Suri MS, Milisavljevic V, Ohira-Kist K, Wung JT, et al. Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J Perinatol*. 2005;25(1):41-6.
- Aucott SW. Bronchopulmonary dysplasia: development and progression in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2011;24(2):113-8.
- Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Kandefer S, Poole WK; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics*. 2004;114(3):651-7.
- Bokodi G, Treszl A, Kovács L, Tulassay T, Vászahelyi B. Dysplasia: a review. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(10):952-61. Review.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
- Freitas BAC, Leão RT, Gomes AP, Siqueira-Batista R. Terapia nutricional e sepse neonatal. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(4):492-8.
- Hakulinen A, Heinonen K, Jokela V, Kiekara O. Occurrence, predictive factors and associated morbidity of bronchopulmonary dysplasia in a preterm birth cohort. *J Perinat Med*. 1988;16(5-6):437-46.