

Análises histopatológica e morfométrica no diagnóstico da “nova” displasia broncopulmonar e comparação clinicopatológica com a forma clássica da doença

Primeira submissão em 11/02/07
Última submissão em 02/04/09
Aceito para publicação em 20/04/09
Publicado em 20/04/09

Histopathological and morphometric analysis in the diagnosis of “new” broncopulmonar dysplasia and clinical and pathological comparison with the classic form of the disease

Cristina Terumy Okamoto¹, João Augusto Bahr², Larissa Luvison Gomes da Silva³, Lúcia de Noronha⁴

unitermos	resumo
Displasia broncopulmonar	<p>Introdução: A displasia broncopulmonar (DBP) continua sendo a principal complicação nos recém-nascidos (RN) prematuros. Com o uso de surfactante exógeno e da prevenção de doenças respiratórias no período neonatal a incidência de DBP clássica vem diminuindo, porém uma nova forma de DBP tem surgido, mais branda e associada aos desenvolvimentos pulmonar alveolar e vascular incompletos. Do ponto de vista anatomopatológico a DBP clássica é caracterizada por processos de lesão e reparação, e os achados da “nova” DBP são de hipoplasia alveolar com nenhuma fibrose. Objetivos: Demonstrar as alterações histopatológicas e morfométricas em pulmões de prematuros que foram a óbito, com quadro clínico compatível com “nova” DBP, comparando-as com um grupo controle (sem DBP) e com a forma clássica da doença, além de correlacionar os três grupos com o tempo de uso de oxigênio entre outros fatores de risco da DBP. Material e métodos: A população foi composta por 59 amostras de pulmões de prematuros com idade gestacional (IG) menor que 34 semanas e submetidos à oxigenioterapia. Fatores de risco para DBP foram coletados por meio da revisão de prontuários. Amostras pulmonares foram separadas em dois grupos, o com DBP clássica e o sem DBP clássica. O segundo grupo foi então submetido à análise morfométrica para contagem do número de alvéolos, medidas as áreas e os perímetros dos alvéolos. Após esta análise a população estudada ficou dividida em grupo com DBP clássica; com “nova” DBP (casos com mais de sete dias de oxigenioterapia); e grupo controle ou sem DBP clássica ou “nova” (casos com menos de sete dias de oxigenioterapia). Resultados: o primeiro grupo apresentava inflamação e fibrose septal evidentes. Já os segundo e terceiro grupos apresentavam alterações histopatológicas mínimas, sendo então necessária a análise morfométrica para separá-los. O grupo com “nova” DBP apresentou número de alvéolos, sua área e perímetro diminuídos ($p < 0,005$) quando comparados ao grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos com relação aos fatores de risco para desenvolvimento de DBP. Conclusão: As formas de DBP clássica e “nova” são de etiologia multifatorial, porém distintas entre si. Para diagnóstico anatomopatológico da “nova” DBP pode ser necessária a análise morfométrica. As alterações histopatológicas e morfométricas deste estudo antecederam a necessidade de oxigenioterapia por mais de 28 dias. Portanto, instituir terapêutica para DBP antes do 28º dia de vida em RN prematuro em oxigenioterapia estaria justificado pelos nossos achados histopatológicos e morfométricos.</p>
Análise morfométrica	

abstract

key words

Introduction: The Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains as a major complication in premature infants. The incidence of classic BPD has decreased due to the use of exogenous surfactant and prevention of respiratory diseases in the neonatal period. However, a new and milder form of BPD has appeared, which is associated with incomplete vascular and pulmonary alveolar development. Anatomopathologically, classic BPD is characterized by lesion and repair processes and “new” BPD findings are alveolar hypoplasia with no fibrosis. **Objectives:** To demonstrate the morphometric and histopathological alterations in the lungs of deceased premature infants with clinical course consistent with the new BPD by comparing these changes with a control group (without BPD) and with its classic form. Furthermore, to correlate the three groups with the duration of oxygen therapy and other risk factors. **Methods:** The population comprised 59 lungs samples from premature infants of gestational age lower than 34 weeks and that had undergone oxygen therapy. The risk factors for BPD were collected from the review of clinical records. The lungs samples were separated into 2 groups: 1 – with classic BPD and 2 – without classic BPD. Group 2 underwent morphometric analysis for alveoli counting and measurement of alveolar area and perimeter. Subsequently, the studied population was divided into: 1 – with classic BPD, 2 – with new BPD (cases with more than 7 days of oxygen therapy) and 3 – control group or without classic or new BPD (cases with less than 7 days of oxygen therapy). **Results:** Group 1 (classic BPD) had inflammation and evident septal fibrosis. Groups 2 and 3 (new BPD and control) showed minimal histopathological alterations requiring morphometric analysis to separate them. Group 2 (new BPD) showed reduced number of alveoli, area and perimeter when compared with group 3 (control), $p < 0,005$. There was no statistically significant difference among the 3 groups regarding the risk factors for the development of BPD. **Conclusion:** Both forms of classic and new BPD have a multifactorial etiology, but they are different among themselves. The anatomopathological diagnosis of new BPD may require morphometric analysis. Histopathological and morphometric alterations in this study preceded the need for oxygen for more than 28 days. Accordingly, our histopathological and morphometric findings would justify the establishment of treatment for BPD before the 28th day of life in premature neonates.

Bronchopulmonary dysplasia
Morphometric analysis

1. Médica pediatra; especialista em Neonatologia; mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

2. Acadêmico de Medicina da PUCPR.

3. Médico residente de Anatomia Patológica.

4. Patologista pediátrica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR); professora do Setor de Ciências Biológicas e da Saúde da PUCPR; doutora em Patologia Pediátrica.

Laboratório de patologia experimental da pontifícia universidade católica do Paraná

Introdução

A respeito dos avanços tecnológicos e da prevenção de doenças respiratórias no período neonatal, a displasia broncopulmonar (DBP) continua sendo a principal complicação nos recém-nascidos (RN) prematuros que necessitam de suporte ventilatório e/ou oxigenioterapia prolongados. Ela foi primeiramente descrita por Northway⁽¹⁾ como uma lesão pulmonar crônica em consequência de doença da membrana hialina (DMH), ventilação mecânica prolongada e agressiva com altas concentrações de oxigênio. Esta forma de DBP severa que leva a insuficiência respiratória grave, hipertensão pulmonar e alterações radiológicas características, como enfisema, atelectasia e fibrose, é classificada atualmente como DBP clássica.

Com o aumento crescente da sobrevivência dos prematuros de muito baixo peso (menos de um quilo), em parte pelo uso obstétrico de corticoide antenatal e pela aplicação de surfactante exógeno, a DBP na sua forma mais branda tem sido motivo de discussões. Inúmeras pesquisas estão sendo realizadas para sua definição e diagnóstico. Uma vez que a necessidade de suporte ventilatório e a falência respiratória são menores, os achados radiológicos desta forma de DBP também são inespecíficos⁽³⁾, sendo que esta última seria decorrente de uma alteração do desenvolvimento pulmonar normal em um RN prematuro, como modificações na alveolização e no amadurecimento dos pulmões⁽²⁾. Estes fatos levaram muitos autores a classificar esta forma da doença de “nova” DBP.

Enquanto a DBP clássica é correlacionada com os efeitos deletérios do barotrauma, volutrauma, atelectrauma e a toxicidade do oxigênio ou biotrauma, a “nova” DBP associa-se a desenvolvimentos pulmonar alveolar e vascular incompleto, processos inflamatórios ante ou pós-natais, persistência do canal arterial, enterocolites necrosante e corioamnionite, entre outros. Segundo Deutsch *et al.* a nova displasia é uma desordem do crescimento pulmonar refletida na deficiência de alveolização⁽⁵⁾.

Do ponto de vista anatomopatológico a DBP clássica é caracterizada por um processo de lesão e reparação, com edemas alveolar e intersticial precoces, inflamação e fibrose⁽⁹⁾. Coalson *et al.* evidenciaram em pulmões de macacos achados histopatológicos da “nova” DBP, como hipoplasia alveolar, fibrose variável da parede sacular e doença mínima das vias aéreas. Estes autores demonstraram também diminuição da alveolização e da medida da superfície interna da área alveolar. Estes achados também foram confirmados por outros autores em pulmões de ovelhas, carneiros e coelhos^(3, 4, 7).

O objetivo deste trabalho é demonstrar as alterações histopatológicas e morfométricas em amostras de pulmões de RN prematuros que foram a óbito com evidência clínica de “nova” DBP comparando-as com grupo controle e forma clássica da DBP e correlacionar estas formas com o tempo de uso de oxigênio e fatores de risco da DBP.

Materiais e métodos

A amostra foi coletada no período compreendido entre janeiro de 1994 e janeiro de 2005 e consistiu em revisão de sete mil necropsias de RN do banco de dados do Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Unidade de Patologia Pediátrica e Perinatal. A população do estudo foi composta por 59 amostras de tecidos pulmonares de RN prematuros com idade gestacional (IG) menor de 34 semanas, submetidos à oxigenioterapia. Foram excluídos os que apresentaram malformações e/ou broncoaspiração de mecônio. Foi realizada revisão dos prontuários e coletados dados quanto a gênero, IG, peso de nascimento, Apgar de 1º e 5º minutos, tempo de ventilação mecânica e oxigenioterapia, fatores de risco para DBP, tais como sepsis (clínica e laboratorial com confirmação da detecção do patógeno), enterocolite necrosante (dados clínicos e radiológicos), persistência do canal arterial (dados clínicos e ecocardiográficos) e corioamnionite (clínica e/ou confirmada pelo anátomo-patológico das placentas).

Todas as lâminas das amostras pulmonares (em média quatro) de todas as 59 necropsias foram reavaliadas em hematoxilina-eosina, sendo que após esta fase os casos foram divididos em dois grupos, aqueles que apresentavam alterações histopatológicas características da DBP clássica e aqueles casos sem DBP clássica. Este segundo grupo foi dividido quanto ao tempo de uso de oxigênio: entre zero e sete dias e mais de sete dias. O grupo sem DBP clássica foi submetido à análise morfométrica para confirmação ou não da presença de alterações características da “nova” DBP, tais como diminuição do número de alvéolos e diminuição do perímetro e área dos alvéolos.

Imagens digitais de 10 campos não justapostos do parênquima pulmonar foram capturadas das amostras dos prematuros do segundo grupo, utilizando o *software* Image Pro Plus®. Por meio do aplicativo denominado “morfometria de linhas”, este *software*, pelo desenho livre do contorno alveolar, fornece medidas de perímetro e área dos alvéolos e número dos mesmos por campo⁽¹¹⁾. Foram medidos todos os alvéolos presentes em cada um dos 10 campos digita-

lizados na objetiva de 20 vezes. Por fim, foram calculados médias e desvios padrões de cada caso. Esta análise foi realizada por um único observador, sem o conhecimento prévio dos dados de oxigenioterapia.

Após esta análise morfométrica, a população em estudo ficou dividida em grupos com DBP clássica; com “nova” DBP (casos com mais de sete dias de oxigenioterapia); e grupo controle ou sem DBP clássica ou “nova” (casos com menos de sete dias de oxigenioterapia).

Análise estatística dos dados coletados foi examinada pelos métodos de Mann-Whitney, ANCOVA, Levêne, Bonferroni, Kruskal-Wallis Spearman e Shapiro-Wilks, com valores de $p < 0,05$ indicando significância estatística.

Resultados

Dos 59 casos, 11 foram classificados como DBP clássica e 48 casos restantes divididos em dois grupos, de acordo com as alterações morfométricas encontradas e correspondendo também ao tempo de uso de oxigênio, sendo que 43 casos com menos de sete dias de oxigenioterapia caracterizaram o grupo controle com número e tamanho de alvéolos próximo do normal e 5 casos com mais de sete dias de oxigenioterapia caracterizaram o com “nova” DBP com diminuição tanto no número quanto no tamanho dos alvéolos.

Análise histomorfométrica

- Análise histopatológica:

Na análise histopatológica inicial de revisão de casos, o grupo com DBP clássica ($n = 11$) foi facilmente evidenciado nas lâminas coradas em hematoxilina-eosina com as seguintes características predominantes:

- fase aguda: membranas hialinas, necrose brônquica, bronquiolite obliterante, bronquiectasias e fibrose precoce de septo;

- fase crônica: fibrose intersticial, espessamento da parede vascular e ácinos colapsados e hiperdistendidos.

Os casos sem DBP clássica ($n = 48$) apresentavam alterações histopatológicas mínimas (**Figuras 1 e 2**), tais como leve edema de septo, alteração de insuflação alveolar e quase nenhum ou nenhum processo inflamatório, não sendo possível diferenciar, do ponto de vista histopatológico, o grupo controle do com “nova” DBP, sendo necessária análise morfométrica.

- Análise morfométrica:

O número de alvéolos está diminuído no grupo que utilizou oxigenioterapia por mais de sete dias, bem como o seu perímetro e sua área, e tem uma diferença estatisticamente significativa, comparada com o grupo com menor tempo de terapia (**Tabelas 1 e 2**).

Tabela 1 Número de alvéolos

Alvéolos	Nº	Média	DP	Valor de p
“Nova” DBP	5	40,94	15,13	
Sem DBP	37	57,65	16,20	0,033*

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$ *

*Seis casos retirados do grupo controle por falta de dados clínicos completos.

DP: desvio padrão; DBP: displasia broncopulmonar.

Tabela 2 Área e perímetro médio dos alvéolos

Área dos alvéolos	Nº	Média	DP	Valor de p
“Nova” DBP	5	14549,67	9486,06	
Sem DBP	43	19083,02	11491,11	0,054*
Perímetro dos alvéolos	Nº	Média	DP	Valor de p
“Nova” DBP	5	481,52	182,42	
Sem DBP	43	611,33	206,19	0,018*

Analysis of covariance (ANCOVA) (ajustada para idade gestacional), $p < 0,05$ *

*Seis casos retirados do grupo controle por falta de dados clínicos completos.

DP: desvio padrão; DBP: displasia broncopulmonar.

- Análise clínico patológica:

Com relação ao gênero, não há predomínio nos três grupos. Os neomortos do grupo da “nova” DBP mostraram-se mais pesados e mais maduros com relação aos outros dois, não tendo diferença quanto à idade materna. (**Tabela 3**)

Com relação aos fatores de risco antenatais, como paridade, realização de pré-natal, gemelaridade, amniorrexe prematura, via de parto (vaginal ou cesárea), corioamnionite clínica e/ou alteração anatomopatológica da placenta e diabetes gestacional, podem estar correlacionados com o desenvolvimento da forma mais branda da DBP, segundo a literatura internacional⁽¹⁰⁾. Porém, os dados deste estudo não demonstraram diferença estatisticamente significativa para estas variáveis (**Tabela 4**). Apenas a doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) demonstrou uma

Tabela 3 Idade gestacional, peso de nascimento e idade materna

IG	Nº	Média	DP	Valor de p
DBP clássica	11	29,05	2,71	
“Nova” DBP	5	32,10	2,92	
Sem DBP	37	28,61	2,45	0,05
Peso de nascimento	Nº	Média	DP	Valor de p
DBP clássica	11	1021,36	288,90	
“Nova” DBP	5	1340	397,54	
Sem DBP	37	927,14	354,02	0,044
Idade materna	Nº	Média	DP	Valor de p
DBP clássica	11	26,18	7,95	
“Nova” DBP	5	29,75	8,1	
Sem DBP	37	23,89	5,39	0,282

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$.

*Seis casos retirados do grupo controle por falta de dados clínicos completos.

IG: idade gestacional; DP: desvio padrão; DBP: displasia broncopulmonar

tendência do ponto de vista estatístico ao se correlacionar com o desenvolvimento da nova DBP.

Dados pós-natais referentes à necessidade de reanimação neonatal cardiorrespiratória, Apgar de 1º e 5º minutos, administração de surfactante exógeno, enterocolite necrosante, broncopneumonia, hemorragia pulmonar, hipertensão pulmonar, hemorragia intracraniana, asfixia perinatal, sepse neonatal, pneumotórax e persistência do canal arterial não tiveram diferença estatística significativa (**Tabela 5**).

Discussão

Foram identificados vários fatores desencadeantes para o desenvolvimento da DBP, tais como imaturidade pulmonar, lesão pulmonar aguda com respostas inflamatória e reparativa. Estes fatores ainda servem de base para os estudos que buscam o entendimento da DBP atualmente. Por ser

Tabela 4 Fatores de risco antenatais

Paridade	Nº	Média	DP
DBP clássica	11	2,36	1,5
“Nova” DBP	5	3,8	3,7
Sem DBP	37	2,39	1,5
Pré-natal	Nº	sim	não
DBP clássica	11	63,64% (7)	36,36% (4)
“Nova” DBP	5	80% (4)	20% (1)
Sem DBP	37	48,64% (18)	51,36% (19)
Amniorrexe prematura	Nº	sim	não
DBP clássica	10	90% (9)	10% (1)
“Nova” DBP	5	80% (4)	20% (1)
Sem DBP	32	68,75% (22)	31,25% (10)
Corioamnionite clínica	Nº	sim	não
DBP clássica	11	9,09% (1)	90,91% (10)
“Nova” DBP	5	0%	100% (5)
Sem DBP	37	13,51% (5)	86,49% (32)
Diabetes gestacional	Nº	sim	não
DBP clássica	11	0%	100% (11)
“Nova” DBP	5	20% (1)	80% (4)
Sem DBP	37	0%	100% (37)
DHEG	Nº	sim	não
DBP clássica	11	21,27% (3)	72,73% (8)
“Nova” DBP	5	60% (3)	40% (2)
Sem DBP	37	13,89% (5)	86,11% (31)

Teste exato de Fischer, $p < 0,017$ (corrigido por Bonferroni).

Dados sem significância estatística ($p > 0,017$).

DP: desvio padrão; DBP: displasia broncopulmonar;

DHEG: doença hipertensiva específica da gravidez.

de etiologia multifatorial seu estudo tem desencadeado diversas discussões em definição, diagnóstico, fisiopatologia e possíveis tratamentos. Atualmente, a instabilidade cardiovascular, a acidose metabólica, a oligúria e a hipotensão, além da nutrição enteral inadequada, da propensão a infecções hospitalares, do desenvolvimento de colestase, sepse, enterocolite necrosante e da persistência do canal arterial também são fatores que isolados ou associados podem contribuir para o desenvolvimento de DBP⁽⁶⁾.

Desde a descrição inicial da DBP há 40 anos, avanços no cuidado perinatal permitiram a sobrevivência de crianças

Tabela 5 Fatores de risco pós-natais

Reanimação	Nº	Sim	Não
DBP clássica	11	91,91%(10)	9,09% (1)
“Nova” DBP	5	100% (5)	0%
Sem DBP	37	81,08% (30)	18,92% (7)
Pneumonia	Nº	Sim	Não
DBP clássica	11	54,55% (6)	45,45% (5)
“Nova” DBP	5	0%	100% (5)
Sem DBP	37	18,92% (7)	81,08% (30)
PCA	Nº	Sim	Não
DBP clássica	11	91,91% (10)	9,09% (1)
“Nova” DBP	5	40% (2)	60% (3)
Sem DBP	37	8,11%(3)	91,89%(34)
Sepse clínica	Nº	Sim	Não
DBP clássica	11	9,09%(1)	90,91%(10)
“Nova” DBP	5	0%	100%(5)
Sem DBP	37	13,51%(5)	86,49%(32)
Asfixia perinatal	Nº	Sim	Não
DBP clássica	11	54,55% (6)	45,45% (5)
“Nova” DBP	5	20% (1)	80% (4)
Sem DBP	37	63,89% (23)	36,11% (13)
Pneumotórax	Nº	Sim	Não
DBP clássica	11	9,09% (1)	91,91% (10)
“Nova” DBP	5	0%	100% (5)
Sem DBP	37	5,41% (2)	94,59% (35)
Hemorragia pulmonar	Nº	Sim	Não
DBP clássica	11	27,27% (3)	72,73% (8)
“Nova” DBP	5	20% (1)	80% (4)
Sem DBP	37	13,51% (5)	86,49% (32)
Hipertensão pulmonar	Nº	Sim	Não
DBP clássica	11	18,18% (2)	81,82% (9)
“Nova” DBP	5	20% (1)	80% (4)
Sem DBP	37	10,81% (4)	81,19% (32)

Teste exato de Fischer, $p < 0,017$ (corrigido por Bonferroni).

Dados sem significância estatística ($p > 0,017$).

DP: desvio padrão; DBP: displasia broncopulmonar;

PCA: persistência do canal arterial.

cada vez mais imaturas. A doença não desapareceu, mas os padrões clínico, histopatológico e morfométrico mudaram, como o hipodesenvolvimento dos espaços aéreos distais. Enquanto a DBP clássica é relacionada claramente

com ventilação mecânica, oxigenioterapia e volutrauma, a “nova” DBP ainda tem suscitado muito estudo e pesquisa para reconhecer os mecanismos que interrompem a sequência normal de desenvolvimento pulmonar, resultando no padrão de simplificação alveolar.

Em 1989 Chambers descreveu os achados patológicos do pulmão com DBP clássica como metaplasia escamosa, fibrose peribronquial e do septo alveolares com alterações hipertensivas vasculares, como foi observado neste estudo. Posteriormente, Pierce, Albertine e Bland (2001)⁽¹⁾ descreveram achados anátomopatológicos da forma mais branda da DBP, como o bloqueio do desenvolvimento pulmonar com consequente redução do número de alvéolos e da área alveolar, insuflação não-uniforme dos espaços aéreos, presença de edema intersticial, escassa reação inflamatória e pouca ou nenhuma fibrose. Estes dados também foram encontrados no presente estudo.

Coalson demonstrou que pulmões de macacos prematuros, com sete dias de vida, submetidos à ventilação mecânica e oxigenioterapia a 100% já apresentavam acentuada redução do número de alvéolos. Este dado confirma que alterações histopatológicas e morfométricas a DBP precedem a confirmação clínica da necessidade de oxigenioterapia por mais de 28 dias de vida e/ou 36 semanas de IG corrigida pós-conceptual. Por esse motivo o conceito para a confirmação clínica da “nova” DBP descrita não parece estar de acordo com a evolução fisiopatológica da doença; assim, poderíamos pensar em iniciar terapêuticas preventivas, em grandes prematuros, já a partir de sete dias de uso de oxigênio, acompanhando o aparecimento das lesões na anatomia patológica.

Os fatores de risco que podem estar relacionados com a interrupção do desenvolvimento alveolar mais encontrados na literatura são corioamnionite, persistência do canal arterial, seps e DHEG, sendo que neste estudo não foram encontrados fatores de risco antenatais e pós-natais com significância estatística, apenas uma tendência da DHEG, a se correlacionar com o desenvolvimento de “nova” DBP.

Conclusão

As formas “nova” e clássica de DBP são de etiologia multifatorial, porém distintas entre si. Estas diferenças tanto clínicas quanto anatomopatológicas foram identificadas neste estudo. A DBP clássica apresentou após 21 dias de oxigenioterapia, em média, alterações anatomopatológicas características, já amplamente descritas na literatura.

A alteração anatomopatológica da “nova” DBP é facilmente detectada pela análise morfométrica dos pulmões, com menor número de alvéolos, menor área e perímetro alveolar, naqueles casos que utilizaram oxigenioterapia e ventilação mecânica por mais de sete dias. Para este tipo de análise, seria necessária a biópsia pulmonar a céu aberto, a qual é inviável e altamente invasivo nesta faixa etária. Diante disso, a instituição precoce de medidas terapêuticas, na tentativa de minimizar as alterações descritas na “nova” DBP, estaria justificada pelo aparecimento também precoce das alterações anatomopatológicas, fato

este já descrito por diversos autores e corroborado por este trabalho.

Neste estudo, quando correlacionamos os dados clínicos com os dados anatomopatológicos observamos que apenas o fato de ser prematuro e utilizar oxigênio por mais de sete dias são fatores de risco na gênese da “nova” DBP.

Além disso, a DHEG apresentou tendência estatística para influenciar a gênese da “nova” DBP, talvez por contribuir na angiogênese pulmonar e assim levar à interrupção do desenvolvimento do pulmão e ao surgimento da doença.

Referências

1. BLAND, R. D. *et al.* Impaired alveolar development and abnormal lung elastin in preterm lambs with chronic lung injury: potential benefits of retinol treatment. *Biol Neonate*, v. 84, n. 1, p. 101-2, 2003.
2. BOURBON, J. *et al.* Control mechanisms of lung Alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*, v. 57, p. 38R-46R, 2005.
3. COALSON, J. J.; WINTER, V.; DeLEMONS, R. A. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 152, p. 640-6, 1995.
4. COALSON, J. J. *et al.* Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 160, p. 1333-46, 1999.
5. DEUTSCH, G. H. *et al.* Diffuse lung disease in young children application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Méd*, v. 176, p. 1120-8, 2007.
6. JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 163, p. 1723-29, 2001.
7. MASCARETTI, R. S. *et al.* Preterm rabbits exposed to prolonged hyperoxias as a model for the study of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*, v. 53, p. 436A, 2003.
8. NORTHWAY, W. H. Jr. *et al.* Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*, v. 27, p. 356-68, 1967.
9. REBELLO, C. M.; MASCARETTI, R. S. *A nova displasia broncopulmonar*. Manual de atualizações em neonatologia. 1. ed. Rio de Janeiro. Editora Panamericana, 2004, p. 87-132.
10. TAPIA, J. L. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J. Pediatr*, v. 82, p. 15- 20, 2006.
11. WILLET, K. E. *et al.* Antenatal endotoxin and glucocorticoid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Res*, v. 48, p. 782-88, 2000.

Endereço para correspondência

Lucia de Noronha
Laboratório de Patologia Experimental do Setor de
Ciências Biológicas e da Saúde da PUCPR
Rua Imaculada Conceição, 1155 – Prado Velho
CEP 80215-901 – Curitiba-PR
Tel.: (41) 3271-1515, ramal 2264
Fax: (41) 3271-1624
e-mail: lnno@terra.com.br