Evolução do Pré-Termo com Displasia Broncopulmonar

Gustavo Rocha

RESUMO

Estudos de seguimento de recém-nascidos pré-termo com displasia broncopulmonar demonstraram alterações da função pulmonar, incluindo obstrução das vias aéreas, hiperinsuflação pulmonar e hiperreactividade brônquica. A morbilidade respiratória verificada nos primeiros anos de vida tem-se associado a maior necessidade de medicação e admissões hospitalares. A par da morbilidade respiratória, o doente com displasia broncopulmonar apresenta frequentemente atraso no crescimento, alterações do neurodesenvolvimento, bem como alterações cardiovasculares e renais. O autor faz uma breve revisão da evolução do recém-nascido pré-termo com displasia broncopulmonar, salientando os aspectos respiratórios.

PALAVRAS-CHAVE: RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO; DISPLASIA BRONCOPULMONAR; FUNÇÃO PULMONAR; OBSTRUÇÃO DAS VIAS AÉREAS

OUTCOME OF THE PRETERM NEWBORN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

ABSTRACT

Follow-up studies on preterm neonates with bronchopulmonary dysplasia have shown pulmonary function abnormalities, such as airways obstruction, air trapping and bronchial hyperreactivity. The higher respiratory morbidity of the first years of life is accomplished by a higher rate of medication use and health care re-admissions. Along with respiratory morbidity, the patient with bronchopulmonary dysplasia has increased risk for growth retardation, neurodevelopmental disabilities, cardiovascular and renal morbidity. The author presents a brief review of the outcome of the preterm newborn with bronchopulmonary dysplasia and highlights the respiratory aspects.

KEY-WORDS: PRETERM NEWBORN; BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA; LUNG FUNCTION; AIRWAYS OBSTRUCTION

Serviço de Neonatologia, Departamento de Pediatria, Hospital de São João EPE, Porto

INTRODUÇÃO

O recém-nascido pré-termo do início deste século está beneficiado, no que diz respeito aos cuidados peri e nenonatais, relativamente aos pré-termos nascidos em 1960.[1] As práticas actuais de cuidados intensivos neonatais, incluindo o uso antenatal de corticosteróides, terapêutica com surfactante exógeno, ventilação menos invasiva, nutrição parentérica, entre outras, permitiram o aumento da taxa de sobrevivência do extremo pré-termo (peso ao nascimento < 1000 g) de valores próximos do zero para 50% - 70%.[2] Acompanhando o aumento de sobrevivência, verificou-se um aumento da prevalência da displasia broncopulmonar (DBP), no entanto, com aparente redução da sua severidade.[3,4] A apresentação clássica da DBP, originalmente descrita por Northway é agora menos comum,[5] contudo, o recém-nascido de extremo baixo peso com necessidade de ligeiro apoio ventilatório e oxigenoterapia tem evoluído para a referida "nova displasia",[6] em que as alterações do desenvolvimento pulmonar levam a simplificação alveolar.

Estudos de seguimento de pré-termos com DBP demonstraram alterações da função pulmonar, incluindo obstrução das vias aéreas, hiperinsuflação pulmonar e hiperreactividade brônquica.[7-10] A morbilidade respiratória verificada nos primeiros anos de vida tem-se associado a maior necessidade de medicação e admissões hospitalares.[11]

UTILIZAÇÃO DOS CUIDADOS DE SAÚDE EM IDADE PRÉ-ESCOLAR

Os doentes afectados de DBP que apresentam maior severidade da doença são aqueles que mantêm dependência de oxigenoterapia ao termo e na alta para o domicílio. A possibilidade de efectuar oxigenoterapia no domicílio permite uma alta mais precoce do hospital,[12] principalmente se ainda necessitam de alimentação por sonda naso ou orogástrica.[13] O crescimento e remodelação pulmonar resultam em progressiva melhoria da função pulmonar e poucos doentes com DBP permanecem dependentes de oxigénio para além dos dois anos de idade.[14] Já foi demonstrado que doentes com necessidade de oxigénio no domicílio apresentam mais frequentes e mais prolongados re-internamentos hospitalares e consequentemente maiores custos para o serviço nacional de saúde, nos primeiros dois anos de vida.[15] Um estudo recente, efectuado por Greenough A e colaboradores,[14] também demonstrou uma maior taxa de re-internamentos e necessidade de recursos de saúde nos doentes com DBP, entre os quatro e os seis anos de vida, que requereram oxigénio no domicílio nos primeiros dois anos de vida. Mais de 50% dos doentes com DBP requerem re-hospitalização nos primeiros anos de vida, com a maior frequência verificada nos primeiros dois anos, no entanto, aos 14 anos a hospitalização é já pouco frequente.[16]

A re-hospitalização pela infecção por vírus sincial respiratório nos primeiros dois anos de vida tem sido associada a um aumento da necessidade de cuidados de saúde até aos cinco anos de idade em ex-pretermos com DBP. Um estudo conduzido por Greenough A e colaboradores,[17] demonstrou redução do calibre das vias aéreas na idade escolar nas crianças com DBP com infecção e re-hospitalização pelo vírus sincicial respiratório nos primeiros dois anos de vida. Esta redução do calibre das vias aéreas traduziu-se por diminuição do volume expiratório forçado aos 0,75 s (FEV 0,75), diminuição da relação FEV (0,75)/ capacidade vital

forçada e fluxos aos 50% e 75% da capacidade vital. Este estudo também verificou uma diminuição do recurso aos cuidados de saúde com o aumento da idade, independentemente das hospitalizações por vírus sincicial respiratório. Actualmente com a utilização do anticorpo monoclonal para o vírus sincicial respiratório (palivizumab) a taxa de re-internamentos por bronquiolite parece estar a diminuir.

Um estudo de Hennessy EM e colaboradores[18] demonstrou que aos seis anos de idade os extremos pré-termo com DBP apresentavam pieira e sintomas associados mais frequentemente que os ex pré-termo sem DBP e apresentavam uma probabilidade 2,5 vezes superior de terem seguimento por pediatra. Apresentavam, no passado, maior utilização de medicação como corticosteróides inalados e broncodilatadores e tinham, também, sido diagnosticados como asmáticos duas vezes mais. Este estudo não demonstrou diferença entre o sexo masculino e feminino na frequência de pieira e utilização de medicação. A maioria das admissões hospitalares ocorreu nos primeiros dois anos de vida, por motivos respiratórios. Várias crianças foram internadas mais de uma vez, sendo os principais motivos a infecção do tracto respiratório inferior, a bronquiolite e dispneia/pieira. Este estudo demonstrou maior prevalência de alterações da caixa torácica (sulco de Harrisson, hiperinsuflação, desvio da traqueia, sinais agudos) aos seis anos de idade nos extremos pré-termo, bem como menores fluxos expiratórios forçados, sobretudo nos pré-termos com DBP e dentro destes, valores mais baixos foram verificados nos que tiveram alta para o domicílio dependentes de oxigenoterapia. Neste estudo, a história familiar de atopia não apresentou associação significativa com a evolução para DBP, duração da terapêutica com oxigénio ou com a necessidade do uso de corticosteróides inalados ou broncodilatadores. Este estudo demonstrou associação entre tabagismo materno durante a gestação e o desenvolvimento de DBP, bem como pior função respiratória até aos seis anos de idade e presença de hábitos tabágicos em casa.

FUNÇÃO PULMONAR NA INFÂNCIA E FINAL DA ADOLESCÊNCIA

Crianças nascidas de pré-termo, particularmente as que desenvolveram DBP, demonstraram evidência de obstrução das vias aéreas (maior resistência das vias aéreas e hiperinsuflação) nos dois primeiros anos de vida, sendo as alterações mais marcadas nas crianças com pieira.[19] Um estudo mais recente demonstrou uma associação entre os dias de pieira e o grau de hiperinsuflação.[20]

Estudos com seguimento mais prolongado, demonstraram melhoria da DBP com o avançar da idade, incluindo a função pulmonar, embora anomalias persistam até à idade escolar e mesmo mais tarde, principalmente nas crianças com sintomas respiratórios recorrentes. As crianças com DBP apresentaram fluxos reduzidos, absolutos e corrigidos para a altura, sugerindo um crescimento das vias aéreas inferior ao normal.[21] Uma forte correlação entre fluxo expiratório máximo na capacidade residual funcional (VmaxCRF) aos dois anos de idade e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) na idade escolar, sugere limitação persistente do fluxo nas vias aéreas.[21] Numa série, alterações da função das vias aéreas e hiper-insuflação foram detectadas em crianças entre os oito e os 10 anos, principalmente nos que apresentaram DBP, no entanto, verificou-se melhoria da função pulmonar entre os oito e os 14 anos, sobretudo nas crianças nascidas com menos de 1000 g.[22]

Lex WD e colaboradores[23] avaliaram a função respiratória aos 18 anos de 147 ex recém-nascidos pré-termo, 33 (22%) com DBP, tendo medido o fluxo expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), fluxo expiratório aos 75% (V´EMAX 75%), 50% (V´EMAX 50%) e 25% (V´EMAX 25%) da capacidade vital e fluxo meso-expiratório forçado (FEF25-75%). Os volumes pulmonares avaliados incluíram: capacidade vital forçada (CVF), capacidade pulmonar total (CPT) e o volume residual (VR). Dos resultados salienta-se uma função respiratória dentro dos parâmetros normais para a idade no grupo sem DBP. No grupo com DBP verificou-se substancial redução nas variáveis reflectindo doença obstrutiva das vias aéreas. Também se verificou maior redução na razão FEV1/CVF desde a infância até ao fim da adolescência, fazendo supôr uma deterioração mais rápida da função respiratória. Esta deterioração não foi causada por diferenças no peso ao nascimento ou restrição de crescimento intra-uterino, mas sim com a DBP *per se*.

Parece ser de acordo geral que os sobreviventes com DBP apresentam função pulmonar anormal, mesmo quando jovens adultos. O achado mais encontrado nos vários estudos é uma redução nos fluxos expiratórios, desde a idade escolar até jovem adulto, com FEV1 variando entre 63% a 90% do previsto.[24] As medições dos volumes pulmonares mostram hiperinsuflação com aumento da razão volume residual / capacidade pulmonar total (VR/CPT).[24]

Pensando em termos de futuro torna-se necessário seguir a função pulmonar destes recém-nascidos com DBP, nascidos na era pós-surfactante, até à idade adulta, de modo a conhecer a história natural da doença e correlacionar com as actuais práticas peri e neonatais. A maioria dos estudos que demonstraram alterações da função pulmonar em adolescentes e adultos jovens

eram referentes a doentes com DBP grave. Actualmente, muito poucas crianças apresentam o quadro clássico de DBP e a sua função pulmonar, pensa-se, irá melhorar significativamente com a idade.[16]

O uso de ventilação por alta frequência oscilatória em comparação com a ventilação convencional associou-se a menor declínio da função pulmonar, no entanto, os estudos apresentando estes resultados não foram aleatorizados e as crianças colocadas em ventilação por alta frequência apresentavam doença pulmonar mais severa. Torna-se necessário o seguimento da função pulmonar de crianças com DBP participantes em estudos aleatorizados de modo a poder concluir acerca da eficácia da ventilação por alta frequência oscilatória a longo prazo.[16]

ALTERAÇÕES IMAGIOLÓGICAS

As alterações severas encontradas nas radiografias de tórax das crianças com a forma clássica de DBP, são raramente encontradas actualmente.[16] A revisão de radiografias de tórax de 60 recém-nascidos pré-termo com idade gestacional inferior a 29 semanas, obtidas aos 28 dias e 36 semanas de idade corrigida, demonstrou apenas três radiografias com aspecto normal.[25] Hiperinsuflação e "sombras" intersticiais não císticas foram frequentemente encontradas. A presença de alterações intersticiais foi altamente predictiva de pieira frequente aos seis meses de idade.[26]

As imagens por tomografa axial computorizada de tórax no seguimento de crianças e jovens adultos com DBP e manutenção de insuficiência respiratória demonstraram marcadas anomalias. Numa série,[27] todas as 23 crianças com idade média de quatro (2 – 13) meses, apresentaram imagens por tomografia com áreas multifocais de hiperinsuflação, opacidades lineares e opacidades subpleurais triangulares. Similarmente, 24 de 26 adultos jovens, com idade média nos 19 anos apresentaram imagens anormais com opacidades reticulares, distorção da arquitectura pulmonar ou hiperinsuflação.[24] As imagens de tomografia apresentaram correlação significativa com os resultados dos testes de função pulmonar.[28] Um outro estudo, em indivíduos de 25 anos, revelou imagens multifocais de atenuação do parênquima e de perfusão, bem como espessamento das paredes brônquicas.[29]

Crianças[30] e adultos jovens[31] nascidos prematuramente apresentaram diminuição da capacidade de difusão pulmonar de gases, tanto em repouso como no exercício, no entanto, em alguns estudos este achado só se verificou em crianças com DBP.[32] As possíveis explicações para a menor capacidade de difusão são a menor área de superfície para trocas gasosas devido à redução do número de alvéolos, espessamento das paredes alveolares devido a fibrose e/ou desigualdade da ventilação perfusão.

TESTES DE EXERCÍCIO

Embora em pequeno número, os estudos que avaliaram a resposta do sistema cardio-respiratório ao exercício em crianças com DBP foram encorajadores.[33-36] Estes estudos não demonstraram redução na capacidade de exercício em crianças com DBP quando comparadas com crianças de termo[33] ou pré-termo[35] controlo, ou sobreviventes após ventilação mecânica.[34] Santuz e colaboradores[37] contudo, demonstraram diminuição na capacidade máxima de exercício num grupo de 12 crianças entre 6-12 anos com DBP ligeira, mas estes achados não foram confirmados numa publicação mais recente referindo uma capacidade máxima de exercício dentro do normal em crianças com displasia severa.[36] Neste último estudo, as crianças com DBP usaram uma grande percentagem da sua reserva respiratória.

ASMA E HIPERREACTIVIDADE BRÔNQUICA

A hiperreactividade brônquica tem sido documentada nas crianças com DBP.[33,38-44] No estudo de Halvorsen T e colaboradores,[43] a prevalência de asma e hiperreactividade brônquica foi superior no grupo de recém-nascidos pré-termo em relação aos controlos de termo, bem como a presença do metabolito E4 do leucotrieno urinário. No grupo controlo a presença de asma e hiperreactividade brônquica associaram-se a um padrão hereditário, alérgico, inflamatório das vias aéreas e exposição a fumo de cigarro. Nos pré-termos, tanto a asma como a hiperreactividade brônquica apresentaram menor associação a estes factores. Por outro lado, a hiperreactivdade brônquica apresentou forte associação a DBP e a tratamento prolongado com oxigénio suplementar no período neonatal. Os autores concluem afirmando que asma e hiperreactividade brônquica subsequentes a nascimento pré-termo diferem dos padrões habituais de asma típica da infância e que a hiperreactividade brônquica se deve a factores neonatais. Estas manifestações respiratórias parecem, portanto, representar entidades clínicas distintas.

Mesmo no adulto jovem, os que sofreram DBP, em 52% a doença das vias aéreas era reactiva com resposta positiva a broncodilatador ou metilcolina, no entanto 24% apresentaram obstrução fixa.[45]

MORBILIDADE NÃO PULMONAR

A par da morbilidade pulmonar do doente com DBP, encontramos, também, morbilidade não pulmonar, sobretudo com manifestações a nível do crescimento, neuro-desenvolvimento e sistema cardiovascular.

Em relação ao crescimento, o peso e comprimento na alta da unidade de cuidados intensivos neonatais estão habitualmente inferiores ou no percentil três, estando este atraso no crescimento parcialmente relacionado com a maior demanda metabólica pelo maior trabalho respiratório.[44] O crescimento tende a acelerar à medida que a função pulmonar melhora com a idade. O atraso de crescimento nos primeiros anos de vida está em relação com a maior severidade da doença e dos sintomas respiratórios, bem como com o maior número de internamentos hospitalares por patologia respiratória. Crianças com DBP apresentam maior risco de atraso de crescimento no segundo ano de vida em relação a outros recém-nascidos pré-termo com doença das membranas hialinas que não desenvolveram DBP.[46] As crianças com DBP apresentam, também, menor ingestão calórica apesar de maior consumo energético que os controlos, no entanto, a sua capacidade de absorção calórica é idêntica.[47] Na idade escolar, as crianças com DBP não apresentam menor crescimento que os controlos, devido a um crescimento de recuperação durante a infância.[48]

A morbilidade neurológica e diminuição da função cognitiva são mais frequentes nas crianças com DBP que nos outros recém-nascidos pré-termo sem hemorragia intra-ventricular ou leucomalácia periventricular.[49] É comum o atraso de desenvolvimento psicomotor, o qual apresenta correlação directa com a hospitalização prolongada e a necessidade de terapêutica com oxigénio suplementar.[48,51] Cerca de 34% das crianças apresentam alguma sequela neurológica *major*: paralisia cerebral, atraso intelectual, surdez ou cegueira.[52] Na idade escolar, as crianças com DBP severa apresentam maior incidência de défices cognitivo, da percepção visual-motora e desempenho.[53]

A morbilidade cardiovascular traduz-se pela persistência na elevação da pressão na artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar aumentada, mais frequentes nos casos de DBP severa. A hipertensão pulmonar pode ser avaliada por cateterismo cardíaco ou ecocardiografia Doppler. A hipertensão arterial sistémica é também comum nos casos de DBP severa.[53]

Um estudo[54] sobre avaliação da função renal em ex grande pré-termos, efectuado por Bacchetta J e colaboradores, demonstrou a existência de uma pressão arterial no limite superior da normalidade e de dimensões renais no limite inferior do normal, dados a favor de uma redução do número de nefrónios. O seguimento deve ter atenção a factores de risco para redução do número de nefrónios, como sejam a hiperuricemia, a dislipidemia, o excesso de peso, a própria hipertensão arterial, o tabagismo e o uso de fármacos nefrotóxicos, nomeadamente os anti-inflamatórios não esteróides. A presença de micro-albuminúria significativa pode ser indicação para o uso de um inibidor da enzima de conversão.

CONCLUSÃO

É mandatório o seguimento cuidadoso do extremo pré-termo após a alta da unidade de cuidados intensivos, independentemente do suporte ventilatório utilizado durante o período neonatal, de modo a minorar a morbilidade a longo prazo e determinar a trajectória de crescimento pulmonar. Não se pode deixar de avaliar o doente como um todo, com especial atenção para os aspectos nutricionais do neurodesenvolvimento, cardiovascular e renal, que muitas vezes estão alterados no doente com DBP e exigem intervenção precoce.

REFERÊNCIAS

1. Steward AL, Reynolds EO, Lipscomb AP. Outcome for infants of very low birthweight: Survey of world literature. Lancet 1981; 1: 1038 – 41.
2. Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatal 1992; 19: 541 – 62.
3. Northway WH Jr. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. Arch Dis Child 1990; 65 (10 spec no): 1076 – 81.
4. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. Semin Neonatol 2003; 8: 73 – 81.
5. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276: 357 – 68.
6. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatr Res 1999; 46: 641 – 3.
7. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. J Pediatr 1998; 133: 188 – 92.
8. Kennedy JD. Lung function outcome in children of premature birth. J Paediatr Child Health 1999; 35: 516 – 21.
9. Northway WH Jr, 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.
10. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 890 – 6.
11. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006; 30: 219 – 26.
12. Silva DT, Hagan R, Sly PD. Home oxygen management of neonatal chronic lung disease in Western Australia. J Paediatr Child Health 1995; 31: 185 – 8.
13. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Chetcuti PA, Cox S, Lenney W et al. High versus restricted use of home oxygen therapy, health care utilization and the cost of care in CLD infants. Eur J Pediatr 2004; 163: 292 – 6.
14. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PA, Hagan J et al. Preschool healthcare utilisation related to home oxygen status. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 9: F337 - 41.
15. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Chetcuti PA, Cox S, Lenney W et al. Home oxygen status on rehospitalisation and primary care requirements of chronic lung disease infants. Arch Dis Child 2002; 86: 40 – 3.
16. Greenough A. Late respiratory outcomes after preterm birth. Early Hum Dev 2007; 83: 785 – 8.
17. Greenough A, Alexander J, Boit P, Boorman J, Burgess S, Burke A et al. School age outcome of hospitalisation with respiratory syncytial virus infection of prematurely born infants. Thorax 2009; 64: 490 - 5.
18. Henessey EM, Bracewell MA, Wood N, Wolke D, Costeloe K, Gibson A et al. Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. Arch Dis Child 2008; 93: 1037 – 43.
19. Yuksel B, Greenough A. Relationship of symptoms to lung function abnormalities in preterm infants at follow-up. Pediatr Pulmonol 1991; 11: 202 – 6.
20. Broughton S, Thomas MR, Marston L, Calvert SA, Marlow N, Peacock JL, et al. Very prematurely born infants wheezing at follow-up – lung function and risk factors. Arch Dis Child 2007; 92: 776 – 80.

21. Filippone M, Sartov M, Zachello F, Benaldi E. Flow limitation in infants with BPD and respiratory function at school age. Lancet 2003; 361: 753 – 4.
22. Doyle LW, Chavasse R, Ford GW, Olinsky A, Davis NM, Callanan C. Changes in lung function between age 8 and 14 years in children with birthweight of les than 1501 g. Pediatr Pulmonol 1999; 27: 185 – 90.
23. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. Pediatrics 2006; 118: 108 – 113.
24. Kennedy JD. Lung function outcome in children of premature birth. J Paediatr Child Health 1999; 35: 516 – 21.
25. Greenough A, Dimitriou G, Johnson AH, Calvert S, Peacock J, Karani J. The chest radioghraph appearances of very premature infants at 36 weeks post conceptional age. Br J Radiol 2000; 73: 366 – 9.
26. Thomas MR, Greenough A, Johnsosn A, Limb E, Marlow N, Peacock JL. Frequent wheeze at follow-up of very preterm infants – which factors are predictive? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F329 – 32.
27. Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, de Blic J, Scheinmann P, Lallemand D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. Am J Roentgenol 1994; 163: 169 – 72.
28. Aquino SL, Schechter MS, Chiles C, Ablin DS, Chipps B, Webb WR. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchoulmonary dysplasia. Am J Roentgenol 1999; 173: 963 – 7.
29. Howling SJ, Northway Jr WH, Hansell DM, Moss RB, Ward S, Muller NL. Pulmonay sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors; high resolution CT findings. Am J Roentgenol 2000; 174: 1323 – 6.
30. Hakulinen AL, Jarvenpaa A-L, Turpeinen M, Sovijarvi A. Diffusing capacity of the lung in school aged children born very preterm with and without bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 1996; 21: 353 – 60.
31. Vrijlandt EJLE, Gerritsen J, Boezen HM, Grevink RG, Duiverman EJ. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 890 – 6.
32. Mitchell SH, Teague WG, Robinson A. Reduced gas transfer at rest and during exercise in school age survivors of bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1406 – 12.
33. Bader D, Ramos AD, Lew CD, Platzker AC, Stabile MW, Keens TG. Childhood sequelae of infant lung disease: Exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1987; 110: 693 – 9.
34. Andréasson B, Lindroth M, Mortensson W, Svenningsen NW, Jonson B. Lung function eight years after neonatal ventilation. Arch Dis Child 1989; 64: 108 – 13.
35. Parat S, Moriette G, Delaperche MF, Escourrou P, Denjean A, Gaultier C. Long term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dyspasia and premature birth. Pediatr Pneumol 1995; 20: 289 – 96.
36. Jacob SV, Lands LC, Coates AL, Davis GM, MacNeish CF, Hornby L et al. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1925 – 29.
37. Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacello F. Factors limiting exercise performance in lon term survivors of bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1284 – 9.
38. Smyth JA, Tabachnik E, Duncan WJ, Reilly BJ, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long term survivors of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1981; 63: 336 – 40.
39. Northway WH Jr, Moss RB, Carslile KB. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1990; 323: 1793 – 9.
40. Blayney M, Karem E, Whyte H, O´Brodovich H. Bronchopulmonary dysplasia; improvement in lung function between 7 and 10 years of age. J Pediatr 1991; 118: 201 – 6.
41. Koumbourlis AC, Motoyama EK, Mutich RL, Mallory GB, Walczak SA, 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.
42. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1178 – 84.
43. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund O, Aksnes L, Øymar K. Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth. Pediatr Allergy Immunol. 2005;16: 487 – 94.
44. Kurzner SI, Garg M, Bautista DB, Sargent CW, Bowmann CM, Keens TG. Growth failure in bronchopulmonary dysplasia: elevated metabolic rates and pulmonary mechanics. J Pediatrics 1988; 112: 73 – 80.
45. Northway WH Jr, 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.
46. Meisels SJ, Plunkett JW, Roloff DW, Pasick PL, Stiefel GS. Growth and development of preterm infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1986; 77: 345 – 52.
47. Yeh TF, McClenan DA, Ajayi OA, Pildes RS. Metabolic and energy balance in infants with bronchopulmonary dysplasia. J pediatrics 1989; 114; 448 – 51.
48. Vrlenish LA, Bozynski MEA, Shyr Y, Schork A, Roloff DW, McCormick MC. The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age. Pediatrics 1995; 95; 855 – 9.
49. Skidmore MD, Rivers A, Hack M. Increased risk of cerebral palsy among very low birth weight infants with chronic lung disease. Dev Med Child Neurol 1990; 32: 325 – 32.
50. Markestad T, Fitzhhardinge PM. Growth and development in children recovering from bronchopulmonary dysplasia. J Pediatrics 1981; 98: 597 – 602.
51. Shankaran S, Szego E, Eizert D, Siegel P. Severe bronchopulmonary dysplasia: predictors of survival and outcome. Chest 1984; 86: 607 – 10.
52. Greenough A. Chronic lung Disease in the newborn. In: Rennie JM, Roberton NRC, eds. Textbook of neonatology, 3rd edition. Edinburgh. Churchill Livingstone, 2000. pp 608 – 30.
53. Bohm B, Katz-Salamon M. Cognitive development at 5.5 years of children with chronic lung disease of prematurity. Arch Dis Fetal Neonatl Ed 2003; 88: F 101 – 5.
54. Bacchetta J, Harambat J, Guy B, Putet G, Cochat P, Dubourg L. Devenir renal des enfants nés grands prématurés: un suivi simple mais régulier est nécessaire. Arch Pediatrie 2009; 16: S 42 – 8.

Correspondência:
Gustavo Rocha
Serviço de Neonatologia,
Departamento de Pediatria
Hospital de São João – Piso 2
Al. Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto

Email:
gusrocha@oninet.pt