



CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO EM LACTENTES COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR: ESTUDO PROSPECTIVO

GROWTH AND DEVELOPMENT IN INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: A PROSPECTIVE STUDY

José Carlos AMADOR¹
Antonio CONDINO-NETO²

RESUMO

Objetivo

Analisar prospectivamente o desenvolvimento pômbero-estatural e neuropsicomotor de dois grupos de crianças nascidas com peso inferior a 1 500g, o primeiro com displasia broncopulmonar (DBP) e o segundo sem DBP, denominado grupo controle.

Metodologia

Foram incluídas 22 crianças nascidas com peso inferior a 1 500g. Utilizamos o critério de Shennan para classificar as crianças em dois grupos distintos: DBP (n=7) e grupo-controle (n=15). Além da idade gestacional, as principais variáveis estudadas do nascimento aos 6 meses de idade gestacional corrigida foram: peso, comprimento, perímetro cefálico e desenvolvimento neuropsicomotor, segundo o Teste de Denver.

¹ Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Maringá, PR, Brasil. *E-mail:* amador@irapida.com.br

² Departamento de Pediatria, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 6111, 13081-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A. CONDINO-NETO. *E-mail:* condino@unicamp.br, Suporte Financeiro: CNPq, Processo 302685/2.

Resultados

A idade gestacional em semanas foi similar em ambos grupos: DBP $28,57 \pm 1,62$ e grupo controle $29,75 \pm 1,08$. O peso em kg ao nascimento e no sexto mês de idade gestacional corrigida foi significativamente menor no grupo DBP (respectivamente $0,92 \pm 0,18$ e $5,73 \pm 1,55$) comparado ao grupo-controle (respectivamente $1,18 \pm 0,17$ e $7,19 \pm 1,17$, $p < 0,05$). O comprimento em cm ao nascimento e no sexto mês de idade gestacional corrigida, também foi significativamente menor no grupo DBP (respectivamente $33,7 \pm 2$ e $60 \pm 3,8$) em relação ao grupo-controle (respectivamente $37,23 \pm 1,78$ e $64 \pm 2,9$, $p < 0,05$). Na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor, todas as crianças do grupo DBP apresentaram algum tipo de alteração. No grupo-controle somente uma apresentou alteração.

Conclusão

As crianças com DBP apresentaram menor ganho pômdero-estatural e maior frequência de alterações no desenvolvimento neuropsicomotor.

Termos de indexação: displasia broncopulmonar, desenvolvimento humano, ventilação pulmonar, respiração artificial.

ABSTRACT

Objective

To analyze prospectively the growth (weight and height) and neuropsychomotor development of infants with low birth-weight (<1 500g), in relation to the presence or not of bronchopulmonary dysplasia.

Methods

Twenty two infants with birth weight less than 1 500g admitted to the neonatal intensive care unit, were followed prospectively. Infants were classified in two groups: bronchopulmonary dysplasia-BPD (n=7) and control (n=15), according to Shennan criteria. In addition to the gestational age, the main variables analyzed from birth until 6 months of corrected gestational age were: length, weight, cephalic perimeter and the neuropsychomotor development, assessed according to Denver test.

Results

Gestational age (weeks) was similar in both groups, BPD (28.57 ± 1.62) and control (29.75 ± 1.08). Weight (kg), at birth and after 6 months of corrected gestational age, was significantly lower in BPD group (respectively 0.92 ± 0.18 and 5.73 ± 1.55) as compared to control group (respectively 1.18 ± 0.17 and 7.19 ± 1.17 , $p < 0.05$). Length (cm), at birth and after 6 months of corrected gestational age, was also lower in BPD group (respectively 33.7 ± 2 and 60 ± 3.8), compared to control group (37.23 ± 1.78 and 64 ± 2.9 , $p < 0.05$). All children in

BPD group presented some alteration in the neuropsychomotor development evaluation, while only one infant presented it in the control group.

Conclusion

Infants with bronchopulmonary dysplasia gained less body weight and height and generally presented altered neuropsychomotor development.

Index terms: *bronchopulmonary dysplasia, human development, pulmonary ventilation, respiration artificial.*

INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) foi descrita por Northway *et al.*¹, tendo como condição fundamental a prematuridade. Caracteriza-se por gênese multifatorial e inflamação pulmonar crônica com evolução para fibrose pulmonar. Para o diagnóstico de DBP Bancalari *et al.*², sugeriram que fosse feito em pacientes que tivessem desenvolvido insuficiência respiratória necessitando ventilação mecânica por, pelo menos, 3 dias e dependência de O₂ no mínimo até o 28º dia de vida pós-natal, acompanhada de alterações radiológicas. Atualmente, o critério mais aceito para investigação clínica é o de Shennan *et al.*³. Estes propuseram a seguinte definição: DBP é a dependência do oxigênio ao alcançar o recém-nascido com 36 semanas de idade gestacional pós-concepcional, acompanhada por alterações radiológicas e história de ventilação mecânica.

A incidência da DBP tem aumentado paralelamente à taxa de sobrevivência dos neonatos em cuidados intensivos. Sua incidência média é de 9% dos neonatos submetidos à ventilação mecânica⁴⁻⁵. A DBP é responsável pelo decréscimo da função pulmonar a longo prazo⁶⁻⁸. Crianças pré-termo sem DBP, apresentam capacidade pulmonar e morbidade semelhantes às das crianças nascidas a termo⁹; entretanto as pré-termo da mesma idade mas que apresentaram DBP, apresentaram duas vezes mais internações e complicações do que as crianças de igual idade gestacional¹⁰.

Estudos retrospectivos mostram que crianças com DBP apresentam desenvolvimento pondero-estatural inferior ao das crianças com distresse

respiratório¹¹. As hipóteses da deficiência de crescimento entre os lactantes com DBP incluem aumento das necessidades energéticas, abaixo aporte nutricional, refluxo gastroesofágico, privação emocional e hipoxia crônica¹².

O peso de nascimento é tido como a variante preditiva mais importante para determinação da evolução do perímetro cefálico, peso e comprimento. Associa-se à baixa oferta de calorias nas duas primeiras semanas de vida como um fator de risco para o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor⁴⁻¹³⁻¹⁵.

A literatura sobre DBP é relativamente escassa e sobretudo, carente de estudos prospectivos que avaliem aspectos do crescimento e desenvolvimento e morbidade específica de pacientes com DBP. O objetivo deste trabalho foi investigar prospectivamente até o 6º mês de idade gestacional corrigida, o desenvolvimento pondero-estatural e neuropsicomotor de crianças nascidas com peso inferior a 1500g e com diagnóstico de DBP, comparando-as com crianças também nascidas com peso inferior a 1500g, mas que não desenvolveram DBP. Testamos a hipótese na qual crianças com DBP, apresentam déficit pondero-estatural e alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, comparadas a crianças de peso e idade semelhantes, mas sem DBP.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Analisamos prospectivamente crianças com peso de nascimento inferior a 1 500g. Registramos dados relevantes do período perinatal, crescimento físico e desenvolvimento neuropsicomotor, até o sexto

mês de idade gestacional corrigida. Este estudo obedeceu as normas éticas de pesquisa médica¹⁶ e foi aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da Universidade Estadual de Maringá, segundo a resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

Foram incluídos recém-nascidos com peso inferior a 1 500g, nascidos entre 1º de outubro de 1999 e 30 de junho de 2001, que deram entrada na unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário Regional de Maringá (HURM), nascidas neste serviço ou para ele encaminhadas com menos de 12 horas de vida, e que completaram todas as etapas do protocolo de investigação clínica, após firmarem termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídas crianças que apresentaram malformações congênitas, aberrações cromossômicas, ou que não completassem todas as etapas do protocolo de investigação clínica. Neste período, deram entrada na UTI neonatal 294 recém nascidos, sendo 68 com peso inferior a 1 500g. Destes, 22 pacientes preencheram os critérios de inclusão, aceitaram participar do trabalho e completaram todas etapas do protocolo de investigação clínica. Desta forma, 48 pacientes foram excluídos do trabalho, na maioria das vezes por não aceitarem participar do trabalho ou por não completar todas etapas do protocolo prospectivo.

Para definição de DBP, usamos o critério de Shennam³, que é a dependência de oxigênio ao completar 36 semanas de idade gestacional corrigida, acompanhada de alterações radiológicas e história de ventilação mecânica. Assim, os 22 pacientes foram classificados em dois grupos: Grupo DBP, composto por 7 pacientes e grupo-controle, composto por 15 pacientes.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade gestacional ao nascimento, peso, comprimento e perímetro cefálico do nascimento ao sexto mês de idade gestacional corrigida; índice de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida; tempo de ventilação pulmonar mecânica (VPM) e de dependência de oxigênio; e o resultado do teste de Denver para avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor.

O índice de Apgar foi pontuado no primeiro e quinto minutos de vida. As crianças foram pesadas e medidas nas primeiras seis horas de vida. A idade gestacional foi calculada entre 12 e 24 horas após o nascimento, segundo o método de New Ballard¹⁷.

O peso de nascimento em relação à idade gestacional foi avaliado como grande (GIG), adequado (AIG) e pequeno para idade gestacional (PIG), utilizando a tabela de Lubchenco¹⁸. Para o acompanhamento do peso utilizou-se a curva de crescimento do *National Center for Health Statistics* (NCHS)¹⁹. Durante a internação, as crianças foram pesadas diariamente. O comprimento e perímetro cefálico das crianças foram medidos uma vez por semana. O peso foi aferido em balança digital Filizola com margem de erro $\pm 5g$. O comprimento e perímetro cefálico foram medidos com antropômetro e fita métrica, aferidos pelo IPEM-Pr.

O uso de ventilação mecânica foi indicado quando o *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP), com FiO_2 acima de 60%, foi insuficiente para manter uma PaO_2 acima de 50mm/Hg²⁰. Os pacientes que apresentaram dependência do respirador por um período superior a duas semanas ou dependência de alguma forma de oxigênio por mais de 4 semanas, receberam dexametasona por 9 dias, da seguinte maneira: do primeiro ao terceiro dia 0,5mg/kg/dia; do quarto ao sexto dia 0,25mg/kg/dia; do sétimo ao nono dia 0,12mg/kg/dia IV, 12/12 horas. Receberam também furosemide 1 mg/kg/dia IV²¹.

O uso de antibiótico foi indicado para crianças que apresentaram infecção, foram submetidas a procedimentos invasivos (entubação endotraqueal, cateterismo umbilical, flebotomia, *intracath*), ou cujas mães tiveram bolsa rota por mais de 24 horas antes do parto.

Durante todo o internamento, as crianças receberam leite materno da própria mãe ou do Banco de Leite Humano do HURM. A partir de um volume superior a 150mL/dia, foi adicionado um concentrado protéico ao leite materno²². A mãe foi estimulada a oferecer o seio tão logo a criança apresentasse sucção e peso em torno de 1600g. A nutrição parenteral foi indicada aos pacientes que permaneceram em jejum

prolongado, ou àqueles em que a oferta energética foi insuficiente para manter o aporte mínimo desejado no terceiro dia de vida²³.

Após a alta hospitalar, foi agendada consulta no ambulatório de alto risco, num prazo de sete a dez dias. Nessa oportunidade, a criança foi submetida à consulta geral, quando foram anotados em prontuário individual os seguintes dados: queixas, intercorrências, esquema de alimentação, peso, comprimento, perímetro cefálico, e resultado do Teste de Denver para avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor. As consultas subseqüentes foram realizadas no segundo, quarto e sexto meses de idade gestacional corrigida (4ª consulta). Os pacientes foram acompanhados quando havia alguma intercorrência e internados no HURM se indicado. Quando o internamento ocorreu em outro hospital, anotamos o relato da mãe.

Para análise estatística, usamos os programas SAS (versão 8.0) e Statística (versão 6.0). As variáveis

peso ao nascer (PN), idade de nascimento e percentil, foram analisadas pela comparação do grupo DBP com o grupo-controle. Para descrever os grupos, foram apresentadas tabelas de frequência das variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão das variáveis contínuas. Para comparar os grupos por meio das variáveis numéricas, foi aplicado o teste de Mann-Whitney, e o teste de Fischer para verificar se existe associação entre as variáveis PIG e AIG com grupo DBP e controle. Em todos os testes, foram considerados significativos os resultados que apresentaram nível descritivo do teste (p -valor) inferior a 5%²⁴.

RESULTADOS

No período de 1 de outubro de 1999 a 30 de junho de 2001 foram acompanhados vinte e dois pacientes que completaram todas as etapas do trabalho, de um total de sessenta e oito, que

Tabela 1. Descrição da coorte (n=22).

	Sexo Masculino/Feminino	Paciente	Peso de nascimento (kg)	Peso na quarta consulta (kg)	Idade gestacional (semanas)	Ventilação Pulmonar Mecânica (dias)
DBP	M	1	0,910	6,650	30	4
	F	2	0,900	4,600	27	49
	F	3	0,850	3,665	30	44
	M	4	0,900	5,965	26	12
	F	5	0,750	4,760	28	69
	M	6	0,825	8,350	30	4
	M	7	1,320	6,135	29	13
CONTROLE	M	8	1,370	8,650	29	0
	M	9	1,410	9,740	30	9
	F	10	1,245	7,070	29	8
	F	11	1,095	7,450	29	0
	F	12	1,400	6,800	30	0
	F	13	1,045	5,850	31	2
	M	14	1,140	8,420	31	0
	M	15	1,380	7,850	32	0
	M	16	1,215	6,890	29	14
	M	17	0,870	5,805	28	31
	M	18	1,200	6,705	30	31
	F	19	0,885	5,340	28	12
	M	20	1,245	7,400	30	0
	F	21	1,105	6,315	30	4
	F	22	1,205	7,505	30	0

nasceram pesando menos de 1 500g, sendo que deste total, 7 (10,2%) apresentaram evolução clínica e radiológica compatível com DBP, segundo os critérios de Shennam³ e 15 como controle (Tabela 1). No grupo DBP, havia 4 pacientes do sexo masculino e 3 do sexo feminino, enquanto no grupo controle, havia 8 pacientes do sexo masculino e 7 do sexo feminino. Quarenta e oito pacientes foram excluídos do trabalho por não preencherem os critérios de inclusão.

No grupo DBP, 3 pacientes foram classificados como AIG e 4 como PIG. No grupo controle, 14 foram classificados como AIG e um como PIG, sendo a frequência de PIG maior no grupo DBP ($p=0,0207$, teste de Fischer, Tabela 2). O APGAR tanto no 1º quanto no 5º minuto foi muito semelhante nos dois grupos (Tabela 2).

Não houve diferença estatisticamente significativa ao comparar a idade gestacional de ambos grupos ($p>0,05$, teste de Mann-Whitney, Tabela 2). O peso de nascimento, peso no sexto mês de idade gestacional corrigida, comprimento ao nascimento, comprimento no sexto mês de idade gestacional corrigida, perímetro cefálico ao nascimento e perímetro cefálico no sexto mês de

idade gestacional corrigida, foram significativamente menores no grupo DBP comparados ao grupo controle ($p<0,05$ em todas as situações, teste de Mann-Whitney, Tabela 2).

Baseado no padrão NCHS de crescimento, aos seis meses de idade gestacional corrigida havia somente uma criança do grupo DBP acima do percentil 50 e cinco abaixo do percentil 5. No grupo controle, cinco crianças ultrapassaram o percentil 50 e duas permaneceram abaixo do percentil 5 (Tabela 2). As crianças do grupo DBP necessitaram um tempo significativamente maior para recuperar o peso de nascimento, sendo este de 20,9 ($\pm 6,6$) dias, enquanto o do grupo-controle foi de 13,4 ($\pm 5,5$) dias, ($p=0,0160$, teste de Mann-Whitney).

Na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor no 6º mês por meio do teste de Denver, constatamos que todas as crianças do grupo DBP apresentaram algum tipo de alteração, algumas com sérios comprometimentos. No grupo-controle, somente o caso nº 19 apresentou alteração motora adaptativa (não passava um cubo de uma mão para a outra) e alteração motora (não sentava sem apoio).

Tabela 2. Evolução dos grupos DBP e controle.

Variável	Grupo DBP (n=7)	Grupo Controle (n= 15)	p valor
Média da idade gestacional/semanas	28,57 \pm 1,62	29,75 \pm 1,08	0,1357*
Média do peso ao nascimento/kg	0,922 \pm 0,18	1,187 \pm 0,17	0,0102*
Média do peso na 4ª consulta/kg	5,73 \pm 1,55	7,19 \pm 1,17	0,0319*
Média de comprimento de nascimento/cm	33,71 \pm 2,00	37,23 \pm 1,78	0,0019*
Média de comprimento na 4ª consulta/cm	60 \pm 3,8	64 \pm 2,9	0,0263*
Média do PC ao nascimento/cm	24,36 \pm 1,99	26,43 \pm 1,78	0,0267*
Média de PC 4ª consulta/cm	40,7 \pm 2,0	43,3 \pm 1,5	0,0097*
APGAR 1º minuto (mediana)	5 (8-0)	4 (9-0)	
APGAR 5º minuto (mediana)	8 (9-5)	7 (10-3)	
Número de pacientes em VPM#	7	8	0,0513**
Tempo médio de VPM (dias)	27,9 \pm 25,9	13,9 \pm 11,3	0,3479*
Dependência de O ₂ (dias)	59,7 \pm 14,6	13,5 \pm 11,6	0,0001*
Percentil peso \geq 50% no 6º mês IG(c)†	1	5	
Percentil peso \leq 5% no 6º mês IG(c) †	5	2	
AIG ‡	3	14	
PIG §	4	1	0,0207**
Alterações no teste de Denver	7	1	

* Teste de Mann-Whitney; ** Teste exato de Fischer; †IG(c) = Idade gestacional corrigida; #VPM = Ventilação Pulmonar Mecânica; ‡AIG = adequado para idade gestacional; § PIG = Pequeno para idade gestacional.

Na análise do ultra-som de crânio, o grupo DBP apresentou dois casos com diagnóstico de hemorragia intraventricular (HIVC), três casos de leucomalácia, um caso com moderada dilatação do sistema ventricular, hiperecogenicidade subependimária e áreas anecóides em núcleos da base, principalmente à direita (desenvolveu hidrocefalia), e um caso classificado como normal. O grupo controle apresentou três casos de HIVC, um caso de leucomalácia, um caso com lesões hipoanecóides difusas nos lobos occipitais (lesão hipóxico-isquêmica) e 10 casos classificados como normais.

A dexametasona foi usada em 7 pacientes do grupo DBP e em 4 pacientes do grupo controle. No grupo DBP, houve dois casos de bolsa rota sem corioamnionite. No grupo controle, houve 4 casos de bolsa rota, sendo um com corioamnionite.

DISCUSSÃO

A presença de sete pacientes com DBP num grupo total de 68 nascidos com peso inferior a 1500g, vai de encontro aos dados de literatura que estimam em 9% a incidência de DBP entre recém-nascidos de baixo peso (<1 500g). Trabalhos nesta área apresentam casuística muito semelhante, variando de 5 a 30 pacientes^{4-6,13-25} e nesse último caso, por um período de 3 anos⁴.

Nossos resultados mostram que o grupo com DBP apresentou menor desenvolvimento pômdero-estatural em relação ao grupo controle. Comparar a evolução do peso, comprimento e perímetro cefálico com um grupo controle de maneira prospectiva e com os dados de literatura disponível é muito difícil, tanto pela escassez de trabalho sobre o assunto, como pelo tipo de metodologia adotada. Johnson *et al.*¹⁴ citam que os trabalhos que fazem referência a essas variáveis são da era pré-surfactante e da não rotina do corticóide pós natal, drogas que tem grande influência no desenvolvimento dessas crianças. Os mesmos autores, acompanhando 40 crianças com DBP durante 7 meses, após a alta, encontraram um importante atraso no desenvolvimento pômdero-estatural. As crianças do grupo DBP

demoraram em média sete dias a mais para recuperar o peso de nascimento e tiveram um peso médio final inferior às do grupo-controle; somente uma estava acima do percentil 50, enquanto que entre as crianças do grupo-controle, cinco estavam acima do percentil 50. Davidson⁴ e Meisels¹¹, trabalhando com grupo semelhante de crianças, obtiveram resultados muito parecidos.

Quanto menor a idade gestacional maior a chance da DBP. Em nosso estudo, não houve diferença estatisticamente significativa ao comparar a idade gestacional entre os grupos DPB e grupo controle. Contudo, temos que considerar que o método de New Ballard prevê um erro de duas semanas, para mais ou para menos, o que pode ter comprometido a avaliação estatística de nossa amostra. Assumimos que o grupo DBP foi provavelmente mais prematuro, por apresentar peso de nascimento inferior ao grupo controle. Assim, a maior prematuridade pode ter sido um fator decisivo para influenciar nas observações da evolução pômdero-estatural e alterações no desenvolvimento neuropsicomotor.

Além disto, fatores como maior tempo de VPM, hipóxia persistente, concentrações maiores de O₂, aliados ao maior número de intercorrências, resposta metabólica ao estresse e infecções; são variáveis associadas à DBP que dificultam uma oferta energética adequada, comprometendo o desenvolvimento pômdero-estatural e possivelmente o neuropsicomotor¹². Em nosso estudo, 7 pacientes no grupo DBP e 4 pacientes do grupo controle utilizaram corticosteroide como tratamento coadjuvante para a insuficiência respiratória, o que aparentemente não influenciou favoravelmente na resolução do quadro, sendo este tratamento motivo de controvérsia atual.

Em nosso estudo, o perímetro cefálico ao nascimento e na 4ª consulta foi significativamente menor no grupo DBP. Davidson *et al.*⁴, trabalhando com crianças de peso e idade semelhantes, encontraram resultado similar. Todas as crianças do grupo DBP tinham alterações no desenvolvimento neuropsicomotor quando aferido na última avaliação,

por meio do teste de Denver. Johnson¹⁴ e Kennedy²⁵, usando o mesmo método, encontraram resultado similar. Outros autores¹¹⁻²⁶⁻²⁷, usando o método de Bayley, chegaram ao mesmo resultado, isto é, as crianças com DBP, quando comparadas com um grupo-controle de idade gestacional e peso semelhantes sem DBP, apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Contudo, apesar de o teste de Denver ter apontado alterações nas crianças do grupo DBP, devemos considerar que o tempo de acompanhamento foi relativamente curto, e que o mesmo presta-se mais a uma triagem de alterações.

Concluimos que lactentes nascidos com peso inferior a 1500g e que evoluíram com DBP, apresentaram menor desenvolvimento pôndero-estatural e alterações no desenvolvimento neuropsicomotor nos primeiros seis meses de vida, com frequência significativamente mais alta que os lactentes nascidos com peso inferior a 1500g, mas sem DBP. A Medicina moderna permitiu aumentar a sobrevivência dos prematuros de muito baixo peso, e deve ainda aperfeiçoar o atendimento pré-natal e neonatal ao prematuro de alto risco, buscando prevenir seqüelas.

A G R A D E C I M E N T O S

Agradecemos o Dr. Florisval Zildo Vituri e o Dr. Lúcio Esteves Junior, ambos do Hospital Universitário de Maringá.

R E F E R Ê N C I A S

1. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276(7):357-68.
2. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannor J. Bronchopulmonary dysplasia: Clínica presentation. *J Pediatr* 1979; 95:819-23.
3. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82:527-32.
4. Davidson S, Schrayner A, Wielunsky E, Krikler R, Lilos P, Reisner H. Energy intake, growth, and development in ventilated very-low-birth-weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1990; 144:553-9.
5. Tapia JL, Sánchez I, Lara XS, Aguayo G. Incidência de displasia broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61(3):130-3.
6. Jobe AJ. The New BPD: An arrest of the lung development. *Pediatr Res* 1999; 46(6):641-3.
7. Banks AB, Ischiropoulos H, McClelland M, Ballard PL, Ballard RA. Plasma 3-nitrotyrosine is elevated in premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1998; 101(5):870-4.
8. Korc I, Bidegain M, Martell M. Radicales libres bioquímica y sistemas antioxidantes implicância em la patologia neonatal. *Rev Méd Uruguay* 1995; 11(2):121-35.
9. Gross JS, Inannuzzi DM, Kveselis DA, Kveselis DA, Anbar R.D. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: A prospective controlled study. *J Pediatr* 1998; 133(2):188-92.
10. Jacob SV, Coates AL, Lands LC, Macneisb CF, Rilely SP, Hornby L, *et al.* Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1998; 133(2):193-200.
11. Meisels SJ, Plunkett JW, Roloff DW, Pasick PL, Stiefel GS. Growth and development of preterm infants with respiratory distress syndrome na bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1986; 77(3):345-52.
12. Muller DH. Terapia clínica nutricional na doença pulmonar. *In:* Mahan LK, Stump SE, editores. *Krause alimentos, nutrição & dietoterapia*. 10.ed. São Paulo: Roca; 2002. p.789-805.
13. Egreteau 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* [online] 2001; [Cited 2002 Dec 4] 108(2). Disponível em: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/2/e26>.
14. Johnson DB, Cheney C, Monsen ER. Nutrition and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia after initial hospital discharge: Risk factor for growth failure. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(6):649-56.
 15. Craig CM, Lee DN, Freer YN, Laing IA. Modulation in breathing patterns during intermittent feeding in term infants with bronchopulmonary dysplasia. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:616-24.
 16. Conselho Federal De Medicina. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução CNS 196/96. *Bioética* 1996; 4(2):15-25.
 17. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23
 18. Lubchenco LO, Hasman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth weight data at 24 to 42 weeks gestation. *Pediatrics* 1963; 32:793.
 19. Marcondes E. Desenvolvimento da criança: desenvolvimento biológico – crescimento – Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 1994.
 20. Carlo WA. Ventilação Assistida. *In*: Klaus HM, Fanaroff AA, editores. *Alto Risco em Neonatologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p.192-208.
 21. Barrington KJ, Finer NN. Treatment of Bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1988; 25(1):177-202.
 22. Mihatsch WA, Franz AR, Pohlandt F. Hydrolyzed protein accelerates advancement in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2002; 110(6):1190-203.
 23. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. *Pediatr Rev* 1999; 20:45-55.
 24. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. New York: J Wiley; 1971.
 25. Kennedy TS, Oakland MJ, Shaw RD. Growth patterns and nutritional factors associated with increased circumference at 18 months in normally developing, low-birth-weight infants. *J Am Diet Assoc* 1999; 99(12):1522-6.
 26. Reyes RHB, Corrocera LAF, Corona EO, Cruz CM, Pérez LR, Reyes MPI. Neurodesarrollo al año de vida en pacientes com displasia broncopulmonar. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52(10):572–81.
 27. Swanson JA, Berseth C. Continuing care for the preterm infant after dismissal from the neonatal intensive care unit. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:613-22.
- Recebido para publicação em 21 de fevereiro e aceito em 9 de março de 2004.

