

Displasia Broncopulmonar Revisitada – Dez Anos de Experiência Numa Consulta de Referência

TERESA NUNES, TERESA BANDEIRA

Unidade de Pneumologia
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria, Lisboa

Resumo

Introdução: Nos últimos 10 anos, a introdução do surfactante, a indução da maturação fetal e outras medidas destinadas a reduzir a incidência da displasia broncopulmonar (DBP) alteraram de forma significativa a sobrevivência do grande pré-termo e a forma clínica de apresentação de DBP, mas não influenciaram a sua incidência.

Objectivo: Descrever a variabilidade de apresentação clínica dos doentes com displasia broncopulmonar referenciados à consulta na última década e caracterizar a população.

População e métodos: Foram analisados os processos clínicos das 80 crianças referenciadas à consulta entre 1988-2000. A amostra foi dividida em dois grupos, de acordo com a data provável da utilização sistemática do surfactante: Grupo I – 1988 a 1993 (n=39) e Grupo II – 1994 a 2000 (n=41).

Resultados: Das 80 crianças, 50 (62,5%) eram do sexo masculino, 68 (85%) caucasianas. A idade gestacional (I.G.) média no Grupo I foi 28,8 semanas ($\pm 2,87$), a I.G. média no Grupo II foi 27,6 semanas ($\pm 2,87$), $p=0,032$. O peso ao nascer médio no Grupo I foi 1235,6 g ($\pm 400,92$) e no Grupo II foi 1059,2 g ($\pm 420,66$), $p=0,030$. Em relação à duração da ventilação e da oxigenioterapia não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos. Após a alta das Unidades Neonatais foram submetidos a terapêutica suplementar com oxigénio 36 crianças (15 no grupo I e 21 no grupo II). Faleceram 3 crianças (3,75%). Trinta e três crianças mantêm-se em seguimento na consulta.

Discussão: A DBP é actualmente improvável nos recém-nascidos pré-termo > 30 semanas e com peso > 1200 g e apresenta formas clínicas menos graves. A hipoxémia deve ser valorizada e tratada. Estas crianças, dependentes de tecnologia e cuidados respiratórios constituem um grupo de eleição para cuidados integrados continuados no domicílio.

Palavras-Chave: Displasia broncopulmonar; Doença pulmonar crónica neonatal; Hipoxémia; Criança.

Summary

Bronchopulmonary Dysplasia in Review – Data From 10 Years of Experience

Introduction: Over the last ten years the use of surfactant, fetal maturation and other measures to reduce the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) has greatly improved the survival of the great preterm, altered the severity of BPD, but has done nothing to its incidence.

Objective: To describe the range of the clinical presentation of children with BPD referred to a specialized clinic and characterize this population.

Population and methods: We analysed the clinical files of 80 children who were referred for BPD between 1988-2000. The population was divided into two groups according to the probable date of systematic application of surfactant treatment: Group I – 1988 – 1993 (n=39) and Group II – 1994 – 2000 (n=41).

Results: Of 80 children, 50 (62,5%) were males and 68 (85%) caucasians. Medium gestational age was: Group I – 28,8 weeks ($\pm 2,87$) and Group II – 27,6 weeks ($\pm 2,87$), $p=0,032$. Medium birthweight was: Group I – 1235,6 g ($\pm 400,92$) and Group II – 1059,2 g ($\pm 420,66$), $p=0,030$. There was no significant difference between time of ventilation or of oxygenotherapy. After discharge from Neonatal Intensive care 36 patients were submitted to prolonged oxygenotherapy (15 in group I and 21 in group II). Three patients died and 33 are still in follow-up.

Conclusion: BPD is now infrequent in infants of more than 1200 g birth weight or with gestations exceeding 30 wk, and has less severe clinical presentation. Hypoxemia should be diagnosed and treated. Such technology dependent children are good candidates for specialized home care.

Key-Words: Bronchopulmonary dysplasia; neonatal chronic lung disease; hypoxemia; children.

Introdução

A displasia broncopulmonar (DBP) é a doença pulmonar crónica da infância mais frequente ⁽¹⁾. Foi descrita pela primeira vez em 1967, por Northway, com base nas

Correspondência: Teresa Bandeira
Unidade de Pneumologia
Clínica Universitária de Pediatria
Hospital de Santa Maria, Lisboa
Teresa.Bandeira@hsm.min-saude.pt

Aceite para publicação em 19/02/2002.

Entregue para publicação em 06/02/2002.

alterações clínicas, radiológicas e histo-patológicas observadas em crianças pré-termo, com síndrome de dificuldade respiratória (SDR) grave, submetidas a ventilação mecânica e concentrações elevadas de oxigénio durante um período prolongado ^(2, 3).

Nas décadas de 1980 e 90, a incidência de doentes com DBP (15-50% dos recém-nascidos pré-termo, sobreviventes, abaixo dos < 1500 gramas), com morbili-dade e mortalidade não desprezíveis (30 a 40% de mortalidade na DBP grave) gerou um interesse acrescido por esta patologia ⁽⁴⁾. Em meados da década de 90, a precocização da indução sistemática da maturação fetal ⁽⁵⁾ (cujos estudos se iniciaram cerca de 20 anos antes), a terapêutica exógena com surfactante sintético ^(6, 7) e os melhores cuidados nos suportes ventilatório e nutricionais ao recém-nascido pré-termo, conduziram ao aumento da sobrevivência de recém-nascidos cada vez mais imaturos, com concomitante redução da gravidade de apresentação da DBP, sem registo de redução da sua incidência. Distinguem-se actualmente duas formas de apresentação clínica, a «clássica», grave, e a actual forma «ligeira» ^(1, 8, 9, 10, 11). Em 1993, nos EUA, a prevalência da DBP igualava já a da fibrose quística ⁽⁴⁾.

Na última década não se verificaram progressos significativos no desenvolvimento de novos tratamentos eficazes na DBP instalada ⁽⁴⁾. Nestes doentes, o clínico confronta-se com a utilização racional, mas restrita de fármacos. A terapêutica suplementar com oxigénio (simultaneamente um fármaco e um nutriente) para saturações de oxigénio correctamente monitorizadas e em limites fisiológicos é segura e constitui a trave mestra dos cuidados na DBP. Por isto, a DBP é uma patologia respiratória crónica, de referenciação a consultas de pneumologia pediátrica, com necessidade de cuidados continuados no domicílio ^(12, 13, 14).

Em 1992 a Unidade de Pneumologia da Clínica Universitária de Pediatria do Hospital de Santa Maria em Lisboa criou uma consulta de referência para estes doentes. Os lactentes com DBP constituíram ao longo deste tempo uma experiência enriquecedora e um desafio permanente. Para além do relato da aprendizagem efectuada nestes últimos 10 anos nesta consulta, as autoras propõem-se uma revisão do actual estado da arte nesta patologia.

Material e Métodos

Foi efectuada revisão retrospectiva dos processos clínicos das 80 crianças referenciadas à consulta de DBP da Unidade de Pneumologia Pediátrica nascidas entre 1988 e 2000. Estas crianças foram acompanhadas cumprindo os critérios de diagnóstico e terapêutica publicados em

1990 ⁽¹⁵⁾ e sempre pela mesma médica (TB). Distinguiam-se 2 grupos de doentes, de acordo com a época provável de introdução sistemática de surfactante exógeno e da indução da maturação pulmonar nas Unidades de Neonatologia do Sul do País: Grupo I – 1988 a 1993 (n=39) e Grupo II – 1994 a 2001 (n=41).

Para ambos os grupos foram recolhidos dados referentes a sexo, raça, antecedentes familiares (história de asma, rinite ou tabagismo), serviço de origem, antecedentes neonatais (idade gestacional, peso ao nascer, terapêutica com surfactante, duração da ventilação mecânica e da oxigenoterapia, existência de canal arterial patente e modo de resolução), forma de apresentação clínica na 1.ª consulta e evolução clínica respiratória subsequentes (traqueomalácia, refluxo gastro-esofágico, pieira transitória, asma e internamentos hospitalares por agudização respiratória), transferência para o domicílio dependentes de tecnologia, padrão radiológico e funcional, terapêutica efectuada; envolvimento cardiopulmonar, neurológico, oftalmológico e otorrinolaringológico; desenvolvimentos psicomotor e comportamental e evolução estatura ponderal.

Os dados utilizados no estudo foram introduzidos numa base de dados relacional (Microsoft Excel). O tratamento estatístico dos dados foi feito através do programa STATISTICA.

Resultados

Das 80 crianças, cinquenta são do sexo masculino (62,5%) e 68 são caucasianas (85%). Nasceram de gestações gemelares 15 crianças (18,75%). Dezoito crianças têm registados antecedentes familiares de asma (22,5%) e 5 crianças têm antecedentes de rinite / sinusite (6,25%). Em 21,25% das crianças existe registo de pelo menos um dos progenitores ter hábitos tabágicos.

A origem das crianças com DBP foi: Maternidade Alfredo da Costa – 33 (40%), Unidade de Cuidados Especiais ao Recém-Nascido (UCERN) do Hospital de Santa Maria – 24 (29,2%), Hospital de São Francisco Xavier – 5, Hospital de Garcia de Orta – 2, Hospital de S. Bernardo (Setúbal) – 3, Hospital de Nossa Senhora do Rosário (Vila Franca de Xira) – 2, Hospital de Faro – 8, Hospital de Portimão – 2, Hospital de Angra do Heroísmo – 1.

O número de novos casos referenciados / ano situou-se entre os 2 e 10 (média: 6,6; mediana: 5,5) (Figura 1).

Em relação à idade gestacional (IG), a média (DP) no grupo I foi 28,8 (\pm 2,87) semanas e no grupo II foi 27,6 (\pm 2,87) semanas (p=0,032). A distribuição da percentagem de crianças em cada intervalo de IG por grupo está patente na Figura 2. Em relação ao peso ao nascer (PN) a média (DP) no grupo I foi de 1235,6 (\pm 400,92) gramas e no Grupo II, de 1059,2 (\pm 420,66) gramas (p=0,030) – Fig. 3.

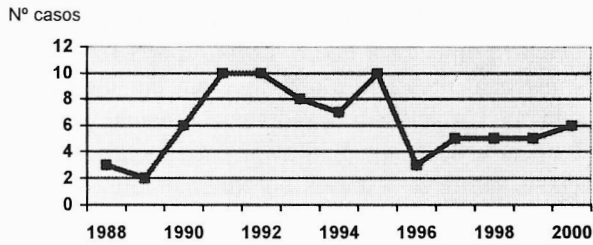


FIG. 1 – Evolução do número de novos casos na consulta / ano (ano de nascimento de cada criança).

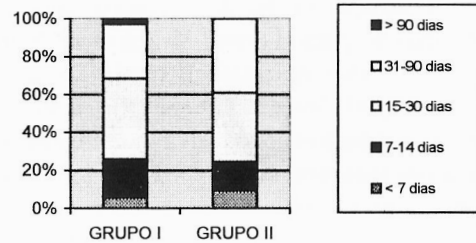


FIG. 4 – Duração da ventilação mecânica (dias).

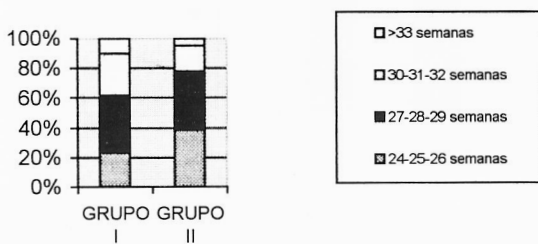


FIG. 2 – Distribuição da Idade Gestacional (semanas).

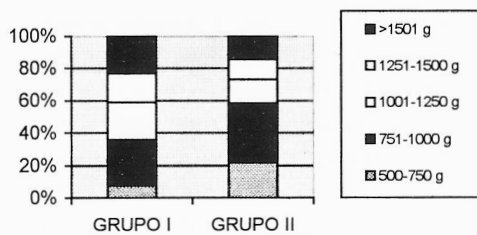


FIG. 3 – Distribuição do Peso ao Nascer (gramas).

Houve referência a administração de surfactante em 30 crianças, 2 em 1992 e as restantes a partir de 1994.

No que diz respeito à duração da ventilação mecânica, no grupo I (n=35/39) a duração média foi de 37,7 dias e no grupo II (n=38/41) de 31,6 dias (p=0,229) – Figura 4.

A persistência de canal arterial foi encontrada em 35% dos doentes, com uma frequência similar nos dois grupos. A terapêutica escolhida foi a cirurgia em 14% no grupo I e em 33,3% no grupo II. Outras complicações intercorrentes são apresentadas no Quadro I.

QUADRO I

Complicações / Factores de agravamento para DBP

	Grupo I (n=39)	Grupo II (n=41)
Sepsis	1	3
Pneumonia	3	6
Meningite	1	0
Enterocolite necrosante	2	2
Hemorragia Intraventricular	4(2 com SDVP)*	3
Retinopatia	3	9
Canal arterial patente	14 (cirurgia-2)	14 (cirurgia-5)
Hipertensão pulmonar	5	3
Cardiopatía congénita	2	5
Refluxo gastroesofágico	1	6

* SDVP – Shunt de derivação ventrículo-peritoneal.

Todos os doentes estavam submetidos a terapêutica com oxigénio aos 28 dias de vida, o que constituiu critério de inclusão. Na altura da alta mantinham necessidade de oxigenoterapia, 26 crianças. Na primeira consulta de DBP foi reiniciada oxigenoterapia contínua a 10 crianças, três das quais estavam ainda internadas (2 mantiveram oxigenoterapia após alta hospitalar). Em 7 crianças foi iniciado oxigénio em ambulatório por apresentarem hipoxémia. De referir que 2 destas crianças apresentavam crises de cianose que resolveram após o início da oxigenoterapia. Outras duas crianças tiveram internamentos por intercorrências infecciosas e o agravamento respiratório consequente induziu a necessidade de reintrodução de terapêutica com oxigénio no domicílio. No total houve 36 doen-

tes com DBP, submetidos a terapêutica suplementar com oxigénio (15 no grupo I e 21 no grupo II), por sonda ou óculos nasais, após a alta das Unidades de Cuidados Neonatais. A duração média de oxigenoterapia, no total, foi de 244,2 dias no grupo I (min.: 28; máx.: 1825; mediana: 110) e de 175,97 dias no grupo II (min.: 28; máx.: 960; mediana: 116) ($p=0,199$), Figura 5. Dois doentes foram submetidos a ventilação não invasiva intermitente por pressão positiva por máscara nasal (VNIPPn), um doente com traqueomalácia grave (início aos 15 meses e duração de 27 meses), tendo o oxigénio sido suspenso na mesma altura; a outra doente iniciou VNIPPn aos 22 meses após exacerbação infecciosa e manteve ventilação durante 18 meses, tendo suspenso oxigenoterapia apenas aos 3 anos e 3 meses. Em qualquer dos casos estas terapêuticas foram continuadas no domicílio.

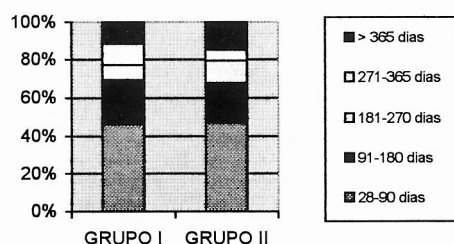


FIG. 5 – Duração da oxigenioterapia (dias).

Na primeira consulta apresentavam apenas polipneia 4 doentes do grupo I e 10 doentes do grupo II, estridor ou dificuldade respiratória superior 14 doentes do grupo I e 5 doentes do grupo II, pieira foi encontrada em 5 doentes do grupo I e 7 do grupo II, hipoxémia em 17 do grupo I e 21 do grupo II; e cor pulmonale em 4 doentes do grupo I e 1 do grupo II.

Identificou-se hipertensão pulmonar (HTP) em 5 casos do grupo I e em 2 do grupo II, ($p=0,036$). Em 4 casos do grupo I existiram critérios para o diagnóstico de *cor pulmonale*. Na evolução, todos os doentes com *cor pulmonale* e hipertensão pulmonar apresentaram reversibilidade destes quadros.

Um doente apresentou traqueomalácia grave (submetido a ventilação não invasiva com pressão positiva por máscara nasal) e outro laringomalácia; em ambos houve resolução ao longo do tempo, sem outras intervenções. Tiveram pieira transitória 16/39 do grupo I e 15/41 do grupo II. Foi diagnosticada asma em 3 doentes.

No que diz respeito aos internamentos hospitalares, 12 doentes do grupo I e 14 doentes do grupo II não tiveram internamentos hospitalares após a alta, 8 doentes do grupo I e 18 do grupo II tiveram 1 internamento por ano; 11 doentes do grupo I e 7 doentes do grupo II tiveram 2 ou mais internamentos por ano ou tiveram um internamento com duração superior a 3 semanas; 8 doentes do grupo I e 2 doentes do grupo II tiveram um internamento com duração superior a 3 meses ou foram internados depois dos dois anos de idade (Figura 6). A diferença entre os dois grupos, em relação à percentagem de crianças que tiveram apenas 1 internamento por ano ou que não tiveram internamentos (20/39 no grupo I e 32/40 no grupo II) foi significativa ($p = 0,013$).

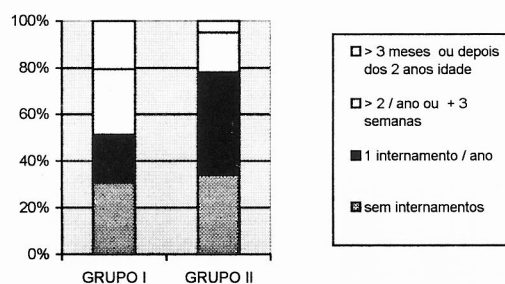


FIG. 6 – Internamentos hospitalares por agudização respiratória após a alta das Unidades Neonatais.

Em 59/80 processos existe descrição da radiografia de tórax. Em 28 doentes foi encontrado padrão de acentuação intersticial, insuflação focal ou generalizada em 23, atelectasias segmentares ou lobares em 21 (Figura 7), imagens quísticas em 2 e em 3 doentes a radiografia de tórax foi interpretada como normal. Tomografia computadorizada foi efectuada em 7 doentes e em todos mostrou a existência de densificação difusa generalizada, em 2 revelou atelectasia e padrão de insuflação e noutras 2 crianças (as mais graves) distorção da normal arquitectura bronco-vascular e imagens quísticas de grandes dimensões (Figura 8).

Em 2001, 60 dos 80 doentes, tinham idades iguais ou superiores a 6 anos. Foi possível efectuar estudo funcional respiratório (EFR) em 12 doentes. Em 5, o EFR foi normal e em 2 verificou-se a existência de padrão obstrutivo e insuflação (reversível após inalação de broncodilatador (BD) num doente). Em 4 doentes verificou-se apenas aumento da resistência das vias aéreas, com melhoria não significativa após inalação de BD. Houve apenas uma criança submetida a estudo de reactividade brônquica inespecífica com demonstração de hiperreactividade brônquica.

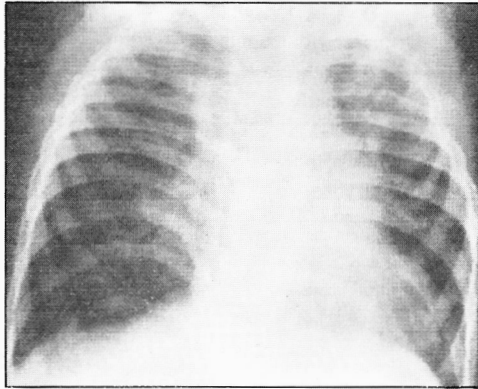


FIG. 7 – Radiografia de tórax de DBP, durante internamento por intercorrência infecciosa (padrão de insuflação com indefinição do contorno cardíaco e alternância de zonas hipo e hiperlucentes).

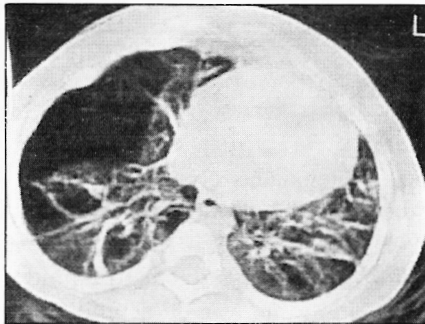


FIG. 8 – Imagem de corte de tomografia axial computadorizada torácica mostrando anarquia da distribuição broncovascular e zona de grande insuflação.

Não se verificaram diferenças significativas na terapêutica efectuada nos dois grupos (Figura 9). Os diuréticos (46 doentes) e broncodilatadores (43 doentes) foram as terapêuticas prescritas com maior frequência. Os diuréticos utilizados em ambulatório foram a hidroclorotiazida e a espironolactona; o broncodilatador foi o salbutamol; aminofilina foi administrada em 3 doentes por apneia.

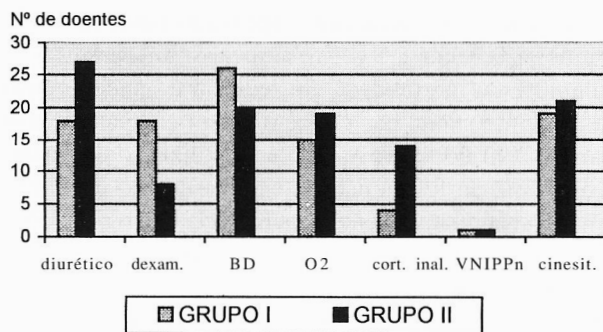


FIG. 9 – Terapêutica efectuada em ambulatório.

No quadro II apresentam-se as sequelas neurocognitivas e sensoriais em cada grupo. Vinte e cinco crianças apresentaram compromisso do desenvolvimento psico-motor e/ou comportamental importantes, 10 com tetraparésia espástica, 1 das crianças tem amaurose por retinopatia da prematuridade e 1 tem surdez neuro-sensorial profunda.

QUADRO II
Sequelas neuro-sensoriais

	Grupo I (n=39)	Grupo II (n=41)
Atraso de desenvolvimento psico-motor	7	8
Paralisia cerebral	5	5
Epilepsia	4	4
Défice auditivo	3	0
Défice visual	2	0
Estrabismo	1	2

Em relação à evolução ponderal à data da última consulta, não tinham entrado nas curvas ponderais adequadas à idade 26 crianças, das quais 7 do grupo I (duração média de seguimento: 24,47 meses). Quatro doentes do grupo I e 3 do grupo II atingiram o percentil 5 antes das 40 semanas (0 meses de idade corrigida), 4 doentes do grupo I e 2 doentes do grupo II antes dos 6 meses de idade tinham peso maior ou igual ao do percentil 5 para idade. Entre os 7 e os 18 meses ficaram no percentil 5 ou acima, 3 crianças do grupo I e 2 crianças do grupo II. Depois dos 18 meses, 8 crianças do grupo I e 3 crianças do grupo II, atingiram a curva do percentil 5 para a idade – Figura 10.

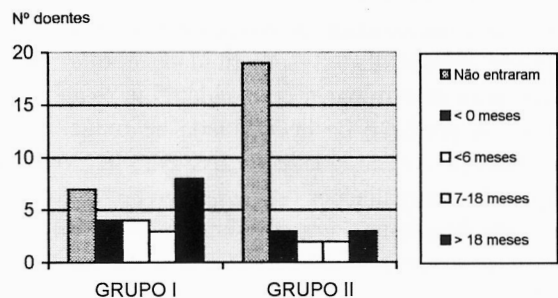


FIG. 10 – Idade (corrigida) de entrada na curva ponderal (Percentil 5) (em meses).

Faleceram 3 doentes, 1 com insuficiência respiratória grave aos 13 meses de idade, outra criança com cardiopatia congénita grave, por morte súbita aos 25 meses e a 3.ª com tetraparésia espástica e atraso profundo do

desenvolvimento psico-motor e estatura-ponderal depois dos 3 anos.

Mantêm acompanhamento 33 crianças e 22 abandonaram a consulta. Dos doentes que abandonaram a consulta, em apenas 5 tinha sido proposta terapêutica com oxigénio suplementar e 15 pertenciam ao grupo I (Quadro III).

QUADRO III

Destino dos doentes com DBP

Morte	3
Alta (Hospital Área/Médico Assistente)	19
Abandonaram	22 (3 tiveram 1 consulta; tempo de seguimento médio dos restantes – 22 meses)
Mudança de residência	3 (1 com adopção internacional)
Mantém seguimento	33

Discussão

A incidência de DBP varia com a definição utilizada e com diferenças entre populações e cuidados ⁽⁴⁾. A definição clássica ⁽¹⁶⁾ assenta na existência de ventilação por pressão positiva nos primeiros dias de vida, compromisso respiratório, necessidade de oxigénio suplementar aos 28 dias de vida e alterações radiológicas características. Para alguns autores tem sido suficiente a necessidade de terapêutica suplementar com oxigénio após 28 dias de vida, sem alterações radiológicas ⁽⁴⁾. Em 1988 ⁽¹⁷⁾ foi proposta alteração da definição para a necessidade de oxigenoterapia suplementar às 36 semanas de idade pós-concepcional. Estudos recentes ^(4, 18) demonstraram, contudo, que a definição de dependência de oxigénio aos 28 dias de vida tem maior valor preditivo para doença pulmonar crónica ⁽⁴⁾. O recente workshop dos NICHD/NHLBI/ORD ⁽¹¹⁾ define que a necessidade de oxigénio aos 28 dias de vida tem maior sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo para determinar a necessidade de oxigénio às 36 semanas. A predição de necessidade de oxigénio após a alta é dada pela necessidade de oxigénio às 36 semanas. Qualquer destas avaliações prediz o risco de reinternamento após a alta hospitalar para as crianças com DBP. A nova definição proposta permite categorizar a gravidade de DBP (Quadro IV).

A utilização exclusiva da segunda definição (necessidade de oxigenoterapia suplementar às 36 semanas de idade pós-concepcional) tem riscos. Exclui grandes pré-termos (23-26 semanas de gestação) com necessidades prolongadas de ventilação mecânica (VM) e oxigenoterapia e alterações radiográficas e inclui, inapropriadamente, crianças com idades gestacionais entre as 33 e 35 semanas de gestação, que poderão ser rotulados de DBP, apenas com 1 a 3 semanas de terapêutica com O₂ ⁽⁴⁾.

QUADRO IV

Definição de Displasia Broncopulmonar: critérios de diagnóstico

	< 32 semanas	> 32 semanas
Idade na avaliação	36 sem. pós-concepcional (PC) ou alta domiciliária (dependendo da que for mais precoce)	> 28 dias mas < 56 dias idade PC ou alta domiciliária (dependendo da que for mais precoce)
	Tratamento com O ₂ > 21% pelo menos 28 d mais	
DBP ligeira	Ar ambiente às 36 sem. PC ou alta domiciliária (dependendo da que for mais precoce)	Ar ambiente aos 56 dias PC ou alta domiciliária (dependendo da que for mais precoce)
DBP moderada	Necessidade* de O ₂ < 30% às 36 sem. PC ou alta domiciliária (dependendo da que for mais precoce)	Necessidade* de O ₂ aos 56 dias PC ou alta domiciliária (dependendo da que for mais precoce)
DBP grave	Necessidade de O ₂ ≥ 30% e/ou pressão positiva (VPP ou nCPAP) às 36 sem. PC ou alta domiciliária (dependendo da que for mais precoce)	Necessidade de O ₂ ≥ 30% e/ou pressão positiva (VPP ou nCPAP) aos 5 dias PC ou alta domiciliária (dependendo da que for mais precoce)

VPP: ventilação por pressão positiva; nCPAP: pressão positiva contínua de aplicação nasal
* Não existe ainda um teste fisiológico consensual que determine a necessidade de oxigénio, pelo que é assumida a avaliação por oximetria de pulso.

Diferenças relacionadas com o sexo, raça, altitude e decisão de ventilação têm sido apontadas como influenciando a incidência de DBP.

Verificámos que 62,5% do actual grupo de crianças é do sexo masculino, o que está de acordo com o facto do síndrome de dificuldade respiratória (SDR) ser mais prevalente e mais grave em recém-nascidos do sexo masculino e ser também mais elevado o risco de desenvolvimento subsequente de DBP ^(19, 20). Das 80 crianças, 68 são caucasianas (85%) o que acompanha a distribuição normal da população portuguesa, embora nos Estados Unidos esteja descrito um maior risco de desenvolvimento de DBP em indivíduos de raça branca relativamente aos afroamericanos ^(19, 20).

A história familiar de atopia pode predispor para o desenvolvimento de DBP em crianças com SDR, embora as amostras sejam pequenas ^(4, 11, 19). Na nossa população verificámos história familiar de asma em 22,5% dos casos (18 crianças) e de rinite/sinusite em 6,25%.

A utilização de surfactante, aprovado para utilização clínica nos EUA em 1991 ^(4, 7), associa-se a uma redução de 30 a 40% da mortalidade e a redução de pneumotórax e enfisema intersticial nas crianças com risco para a SDR neonatal ⁽²⁾. Em Portugal, iniciou-se a utilização de surfactante em 1992 de forma não sistemática, tendo passado a ser uma prática relativamente generalizada a partir de 1994, o que determinou a decisão de clivagem nos 2 grupos agora apresentados.

Para além desta terapêutica, a melhoria dos cuidados ao recém-nascido pré-termo (entubação nasotraqueal, *toilette* brônquica, nutrição e aporte hídrico, medições

precisas dos gases do sangue, concentrações bem determinadas de oxigénio e melhoria nas técnicas de ventilação mecânica – pressão positiva no fim da expiração e hiper-capnia permissiva), contribuem para a redução da mortalidade por SDR, que deixou de ser a primeira causa de DBP neste grupo de crianças ^(4, 22). A importância da gravidade do SDR inicial como factor de risco principal para DBP deu lugar à infecção pré e pós natal e à persistência de canal arterial como principais factores de risco para o desenvolvimento de DBP ^(4, 11).

A incidência de DBP reduziu-se nas crianças pré-termo com peso superior a 1500g, sendo mais alta, actualmente, no grupo abaixo dos 1000g e das 32 semanas de gestação, cuja sobrevida foi muito aumentada ^(1, 4, 11). O grupo agora apresentado acompanha esta tendência: verificámos existirem diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito à IG ($p=0,032$) e ao peso ao nascer ($p=0,030$), tendo a população do grupo II menor IG e menor peso ao nascer.

O número de novos casos/ano na consulta de DBP foi relativamente constante e nada diz acerca da incidência da DBP em Portugal. Um inquérito enviado a todas as Unidades Neonatais em 1996 (Quadro V) mostrava uma distribuição de incidências não muito diferente das referidas na literatura.

QUADRO V

Sobrevida e incidência de DBP em resposta a inquérito efectuado às Unidades Neonatais em 1997, referente ao período de Janeiro de 1996 a Julho de 1997 *

	N Total	Crianças sobreviventes		Crianças com DBP	
		N	%	N	%
Peso ao nascer					
750 - 1500g	391	333	85	40	12
< 750g	61	30	49	6	20

* (respostas obtidas dos Hospitais de S. João, H. Maria Pia, Hospital Fernando da Fonseca, Hospital de Dona Estefânia, Maternidade Alfredo da Costa, H. de Leiria, H. Caldas da Rainha) e apresentado na V Reunião Anual da Secção de Pneumologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria, Lisboa, 10 e 11 de Outubro de 1997).

Em relação à duração do suporte ventilatório e da oxigenioterapia contínua não se registaram diferenças significativas entre os grupos, o que poderá significar maior gravidade na população do grupo I, que apresenta em média, maior idade gestacional e maior peso ao nascer.

Do ponto de vista clínico, a DBP é variável na forma de apresentação e gravidade, dispersando-se entre o pequeno pré-termo com necessidades mínimas de oxigénio e ventilação mecânica, até às crianças com dependência

de ventilação durante semanas ou meses, ou que morrem em insuficiência cardio-pulmonar grave ⁽⁴⁾.

A «forma clássica» de DBP, descrita por Northway ⁽²⁾ era observada principalmente nas crianças pré-termo com SDR grave submetidas a altas concentrações de oxigénio e períodos prolongados de ventilação mecânica com pressões altas. A melhoria de cuidados, já referenciada, produziu «formas mais ligeiras» de atingimento pulmonar, sendo mais frequente em grandes pré-termos que sobrevivem após ventilação mecânica prolongada. Grande parte destas crianças ou não têm SDR neonatal ou têm uma forma ligeira que melhora rapidamente após a administração de surfactante. A ventilação mecânica torna-se assim necessária, essencialmente, por apneia ou fraqueza muscular para suportar adequadamente o esforço respiratório ⁽⁴⁾.

Na evolução da «forma clássica», as crianças com DBP apresentam atingimento pulmonar grave, sinais de insuficiência respiratória crónica (taquipneia, tiragem, episódios frequentes de cianose e hipoxémia), especialmente durante os cuidados e agitação. Existe habitualmente retenção de CO₂. As necessidades em oxigénio suplementar são à partida elevadas e assim permanecem durante semanas ou meses e o edema pulmonar é frequente. Existem fervores à auscultação pulmonar e a radiografia de tórax mostram opacificação pulmonar e atelectasias lobares ou segmentares, resultantes de retenção de secreções e obstrução aérea. Pode aparecer perturbação da via aérea de grande calibre com traqueo e/ou broncomalácia determinando o aparecimento de atelectasia e/ou insuflação devido a obstrução aérea dinâmica ^(1, 4). Variações destes quadros foram achados relativamente frequentes no grupo I agora apresentado. A insuficiência respiratória condiciona dificuldade alimentar, com necessidade de alimentação entérica por via naso ou orogástricas e, embora o ganho ponderal seja algumas vezes inferior ao desejado (tal como é também ilustrado nos nossos grupos de doentes, pela entrada tardia nas curvas de crescimento ou até pela sua ausência), as crianças com suporte adequado de oxigénio podem adquirir ganhos ponderais relativamente consistentes ⁽⁴⁾. As infecções respiratórias são frequentes nas crianças com DBP nos primeiros 2 anos de vida e, embora seja difícil afirmar que as infecções respiratórias tenham incidência diferente nas crianças com DBP relativamente às outras crianças da mesma idade, não há dúvida de que os internamentos são mais frequentes e prolongados ⁽⁴⁾, o que se verificou de forma significativamente mais importante no grupo I dos nossos doentes.

O factor principal de morbidade na «forma clássica» de DBP é a evolução para doença pulmonar obstrutiva crónica, identificável em todas as idades ⁽¹¹⁾. A doença pulmonar obstrutiva foi referida aos 8 anos num grupo de sobreviventes de DBP ⁽⁴⁾, facto igualmente encontrado por

nós em alguns dos doentes que já realizaram estudo funcional respiratório. Northway refere algum grau de disfunção pulmonar em doentes com idades entre os 14 e os 23 anos ⁽⁴⁾.

Muitas das crianças com a forma recente, «mais ligeira» de DBP têm no início um compromisso respiratório ligeiro e necessitam de ventilação mecânica sobretudo por apneia e fraqueza muscular, constituindo actualmente cerca de 79% dos doentes com DBP, pelo menos em uma instituição ⁽⁴⁾. Embora não quantificado na actual apresentação é nossa impressão que desde 1998, os casos de DBP se apresentam na sua maioria com compromisso respiratório mais ligeiro e, embora o tempo de terapêutica com O₂ após a alta das Unidades Neonatais não seja diferente nos 2 grupos, poderá especular-se acerca da sua mais exigente aplicação no grupo II, dados a evolução de conceitos e a facilitação dos cuidados no domicílio a estes doentes, ao longo do tempo.

Nos doentes com DBP «mais ligeira», após uma melhoria clínica significativa, existe por vezes um agravamento com retrocesso do quadro, motivado por uma infecção respiratória intercorrente, na sua maioria de etiologia viral. As crianças com DBP parecem ter um risco aumentado para se infectarem com Vírus Sincicial Respiratório (VSR) e apresentam maior gravidade clínica quando infectados, o que pode contribuir para este agravamento e para o retrocesso verificado na evolução respiratória destes doentes ⁽⁴⁾. A persistência de canal arterial e a infecção constituem actualmente os factores de risco mais importantes para o desenvolvimento deste tipo de DBP ⁽⁴⁾.

A evolução clínica neste grupo de crianças é menos conhecido mas estão igualmente presentes compromisso do crescimento, dificuldade na tolerância à sobrecarga hídrica e maior gravidade nas infecções respiratórias intercorrentes. Na sua maioria apresentam melhoria clínica, funcional e radiológica consideráveis durante os 3 primeiros anos de vida. É possível que a patogénese da «forma ligeira» de DBP não seja tanto a lesão oxidativa e barotrauma, mas a interferência com o desenvolvimento da alveolarização e vascularização pulmonares em fases de desenvolvimento muito precoces ⁽¹⁾. Atribui-se igualmente grande importância à influência da infecção ante e pós-natal na génese desta «nova» forma de DBP, através da libertação de mediadores de inflamação ^(4, 11).

A disfunção pulmonar e as alterações radiológicas observadas em crianças e adultos jovens que tiveram DBP, representam não só as sequelas de DBP primária como a interacção com infecções intercorrentes ao longo do tempo, o que foi também a nossa experiência.

A interpretação radiológica através de estadios, outra tão bem definida por Northway ⁽²⁾ é actualmente menos frequente e variável de doente para doente, uma vez

que a DBP não aparece apenas no contexto de evolução de SDR grave, mas como consequência de diversas condições patológicas ⁽⁴⁾. Os achados radiológicos característicos são padrão de acentuação intersticial, insuflação focal ou generalizada, atelectasias segmentares ou lobares e imagens quísticas. A tomografia computadorizada torácica (TCt) é mais sensível na demonstração de sequelas de DBP ^(1, 23, 14) – Figuras 7 e 8. O achado radiológico mais seguro sugestivo de DBP é a demonstração da sua cronicidade ⁽⁴⁾.

O valor preditivo do estudo funcional respiratório (EFR) precoce, efectuado em alguns centros ⁽⁴⁾, tem de ser reponderado face à mudança da patogénese da «forma ligeira» de DBP, com atingimento pulmonar muito mais ligeiro. Tal como no nosso grupo de crianças que colaboraram na execução de EFR a partir da idade escolar, muitos autores consideram estes aspectos como a «marca» deixada pela DBP, que poderá também ser revelada pela TCt de alta resolução ^(23, 24).

Duma forma geral e exceptuando o agravamento clínico determinado pelas infecções intercorrentes, a evolução da DBP é no sentido da melhoria. Quando isto não se verifica deve afastar-se a possibilidade de complicações ou de outro diagnóstico [refluxo gastro-esofágico (RGE), infecção neonatal, doença cardíaca congénita, pneumonite de aspiração, fibrose quística ou doença intersticial idiopática] ⁽⁴⁾. O RGE foi diagnosticado em um caso no grupo I e em 6 casos no grupo II, provavelmente por maior sensibilização ao longo do tempo para a contribuição deste factor no agravamento respiratório.

Diversas terapêuticas podem melhorar a disfunção pulmonar existente nas fases precoces de DBP. As opções terapêuticas incluem oxigénio, diuréticos e restrição hídrica, broncodilatadores, corticosteróides e nutrição adequada. A escolha de terapêuticas pode ser frustrante para o clínico, dado existirem muito poucos estudos controlados, que provem de forma inequívoca os seus benefícios. Resta assim ao clínico continuar a guiar-se pelo conhecimento da patofisiologia da DBP, por um profundo conhecimento dos fármacos e dos seus efeitos, pela monitorização cuidadosa das interacções medicamentosas e pela avaliação rigorosa dos benefícios para o doente na base de uma avaliação individual ⁽⁴⁾.

A pedra basilar do tratamento de DBP e a mais simples é a oxigenoterapia em concentrações suficientes para manter uma oxigenação adequada ⁽⁴⁾. A oxigenoterapia pode só por si, aliviar a broncoconstrição induzida pela hipóxia. O oxigénio é um vasodilatador pulmonar bem conhecido e actua diminuindo a resistência vascular pulmonar, factor dominante para o compromisso cardiocirculatório na doença pulmonar crónica ⁽²⁵⁾. É fundamental distinguir as implicações graves da hipóxia alveolar da DBP, das consequências mais benignas da hipoxémia

sistêmica da doença cardíaca cianótica. Nesta, a PaO_2 alveolar e capilar pulmonar é normal, sendo a mistura venosa e o *shunt* os responsáveis pela hipoxémia, que pode ser compensada por taquicárdia. Na DBP, a PaO_2 perivascular está reduzida, conduzindo a efeitos perversos no desenvolvimento da arquitetura pulmonar, por vezes irreversíveis ⁽⁴⁾.

É importante ser exigente no diagnóstico de hipoxémia. Uma única medição em repouso da saturação percutânea de oxigénio (SpO_2) pode induzir em erro e é provável que episódios esporádicos de diminuição da saturação possam contribuir para a doença cardíaca relacionada com o pulmão. A medição da SpO_2 com utilização do oxímetro de pulso na criança em repouso, acordada ou durante o sono, permite diagnosticar hipoxémia quando a SpO_2 medida é inferior a 93%. Pretende-se SpO_2 entre 92 e 95%, na criança sob oxigenoterapia crónica contínua. Se existir hipertensão pulmonar os valores de SpO_2 exigidos são mais elevados (95-96%) ⁽⁴⁾. Não devem ser preconizados aumentos transitórios de débitos de oxigénio durante a alimentação e a agitação. Se nestas situações existirem quebras da SpO_2 , o débito deve ser ajustado em permanência ⁽⁴⁾.

Também nos adultos com doença pulmonar crónica obstrutiva se verificou uma diminuição da mortalidade e progressão para hipertensão pulmonar, quando se efectuava terapêutica contínua com oxigénio, em 2 grandes estudos multicêntricos, randomizados ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Relativamente aos diuréticos, a sua utilização melhora a *compliance* pulmonar e reduz a resistência das vias aéreas. Embora se verifique melhoria a curto prazo, sabe-se actualmente que a utilização de diuréticos não interfere com a evolução da DBP a longo prazo ⁽⁴⁾. O diurético mais utilizado na fase inicial, em lactentes dependentes oxigénio com doença pulmonar crónica é a furosemida. Contudo, outras classes de diuréticos (hidroclorotiazida e espironolactona) têm sido utilizados com efeito semelhante. Ao contrário do que encontramos na nossa população, assiste-se actualmente a uma diminuição da utilização dos diuréticos provavelmente devido a um melhor controlo hídrico e nutricional nas maternidades ⁽²⁵⁾, o que pode traduzir uma utilização ainda excessiva deste tipo de fármacos que deve ser reponderada.

Os broncodilatadores são na maior parte dos casos em que se utilizam, beta-agonistas. Esta terapêutica deve ser individualizada e intermitente pelo risco de taquifilaxia, com monitorização de resultados. O agravamento do desequilíbrio da ventilação-perfusão nas crianças com atelectasia e o agravamento clínico significativo nas crianças com traqueomalácia, implicam prudência na sua prescrição indiscriminada ⁽⁴⁾.

O uso de corticóides na DBP, inalados ou sistémicos, continua a ser controverso ⁽²⁹⁾, embora o racional para a

utilização de anti-inflamatórios se baseie na comprovação de que na génese de DBP existem mecanismos inflamatórios significativos. A curto prazo, um curso curto de dexametasona acelera a extubação e melhora transitóriamente a mecânica pulmonar, contudo, os estudos realizados não mostram benefícios a longo prazo na DBP. Alguns estudos evidenciaram durante esta terapêutica uma supressão do crescimento somático e cerebral ⁽³⁰⁾ o que veio aumentar a desconfiança em relação ao benefício da dexametasona. No actual grupo, das 80 crianças, apenas 26 crianças fizeram terapêutica com dexametasona, 18 das quais nasceram antes de 1994.

Crianças com DBP grave apresentam igualmente mais sequelas do desenvolvimento neuro-sensorial do que as outras, com compromisso concomitante das curvas de crescimento ⁽⁴⁾. O elevado número de crianças com estes tipos de compromisso nos 2 grupos de doentes agora apresentados demonstra que o grupo de crianças por nós acompanhado ao longo destes anos constituiu um grupo particularmente grave, não sendo pois representativo da verdadeira incidência de DBP. Este risco aumentado de perturbações neuro-psicomotoras e comportamentais ⁽³¹⁾ é atribuível a factores múltiplos (episódios recorrentes de hipóxia, hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular, má nutrição durante períodos de crescimento neuronal importante e défice de estimulação resultante da hospitalização e doença prolongadas) ocorrendo muitas vezes em associação. Actualmente a DBP é uma doença com menor gravidade sob o ponto de vista neurocognitivo e sensorial, à medida que se obtém um melhor controlo dos cuidados com os grandes pré-termos.

A má progressão ponderal interage com a insuficiência respiratória crónica contribuído para a sua gravidade, mas sendo também dela consequência. É um factor relevante na abordagem terapêutica das crianças com DBP, resolvendo-se na maioria dos casos após melhoria respiratória. As crianças que depois dos 5-6 anos ainda têm atraso ponderal e estatural grave são geralmente portadoras de outras sequelas importantes, como tetraparésia espástica.

A mortalidade por DBP é precoce, na sua maioria ainda nas Unidades Neonatais. A mortalidade mais tardia, ainda relacionável com DBP, é invulgar após os 2-3 anos de idade e é consequência de insuficiência respiratória terminal ou outro tipo de intercorrências ⁽⁴⁾, como aliás aconteceu no nosso grupo.

Ao longo dos anos e, desde que em 1992 foi colocada no domicílio a primeira criança submetida a oxigenoterapia de longa duração assistiu-se a uma enorme evolução na capacidade técnica de promover a alta precoce destas crianças para o seu ambiente familiar. Continua por formalizar a prática de cuidados continuados integrados

no domicílio, imprescindíveis ao suporte técnico e psico-social das famílias que a eles são sujeitas e que deles beneficiam.

Conclusão

A revisão por nós efectuada tem um objectivo essencialmente clínico. Um livro recentemente editado revê não só esta abordagem, mas igualmente a evolução dos estudos da etiopatogénese e de novas aberturas para a prevenção da nova forma de DBP ⁽⁴⁾.

Existem duas linhas de investigação com o objectivo de reduzir a incidência de DBP. Uma consiste na exploração de estratégias terapêuticas empíricas que parecem reduzir a evolução para DBP, o que exige experiência clínica e bases de dados bem estruturadas, que permitam a clara identificação de factores associados com variações de incidência. A segunda via passa pelo estudo do desenvolvimento pulmonar e dos factores de indução de lesão pulmonar no recém-nascido pré-termo.

As alterações na epidemiologia e radiologia da DBP motivaram um crescente entusiasmo pela denominação de doença pulmonar crónica da prematuridade para descrever quer a forma menos grave quer a forma clássica de DBP. De acordo com Northway e de forma independente da terminologia, as crianças que morrem com doença pulmonar crónica da prematuridade, apresentam histologia de DBP ⁽⁴⁾. Por outro lado, foi aceite consensualmente no workshop de 2000 ⁽¹¹⁾ manter a denominação de DBP uma vez que a distingue com grande clareza de outras patologias respiratórias da criança.

Continua a ser necessária exigência no diagnóstico da hipoxémia. A instituição precoce de oxigénio contínuo suplementar até serem atingidas SpO₂ normais previne morbidade desnecessária.

É de benefício actualmente inquestionável, que estes doentes tenham um acompanhamento multidisciplinar visando diagnosticar os défices e minimizá-los, tratar e apoiar o doente e a família.

Bibliografia

- Eber E, Zach MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001; 56: 317-23.
- Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-68.
- Speer CP. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1999, 158 (suppl 1): S18-22.
- Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic lung disease in early infancy*. New York; Marcel Dekker; 2000.
- NYH Consensus Development Panel. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995, 273: 413-8.
- American Academy of Pediatrics – Policy statement. *Pediatrics* 1999; 103 (3): 684-5.
- Jobe AH. Influence of surfactant replacement on development of bronchopulmonary dysplasia. In *Chronic Lung Disease in Early Infancy*. Bland RD, Coalson JJ (eds). New York. Marcel Dekker, 2000: 237-56.
- Parker R, Lindstrom D, Cotton R. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992, 90: 663-8.
- Young TE, Krueyer LS, Marshall DD, Bose CL and North Carolina Neonatologists Association. Population-based study of chronic lung disease in very low birth weight infants in North Carolina in 1994 with comparisons with 1984. *Pediatrics* 1999, 104 (2): e17.
- Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: twenty-five years later. *Pediatrics* 1992, 89(5): 969-73.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. NICHD/NHLBI/ORD Workshop summary. *Am J Respir Crit Med* 2001; 163: 1723-9.
- Baraldi E, Carra S, Vencato F, Filippone M, Trevisanuto D, Milanesi O et al. Home oxygen therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective study. *Eur J Pediatr* 1997, 156 (11): 878-82.
- Lombet J. Home management of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pediatr* 1998, 5(4): 442-8.
- Jardine E, O'Toole M, Payton JY, Wallis C. Current status of long term ventilation of children in the United Kingdom: questionnaire survey. *BMJ* 1999, 318: 295-9.
- Bandeira T, Almeida H, Guimarães J, Barreto C, Lopes R, Amaral I, Marques Pinto L. Displasia Broncopulmonar. Proposta de protocolo de acompanhamento numa Unidade de Pneumologia Pediátrica. *Rev Port Pediatr* 1990, 21: 451-7.
- Bronchopulmonary dysplasia (BPD). In: *Guidelines for the care of children with chronic lung disease*. Bureau of maternal and Child Health and resources development. *Pediatr Pulmonol* 1989 (suppl 3): 3.
- Shennan AT, Dunn MS, Holsson A, Lennox K and Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988, 82 (4): 527-32.
- Palta M, Sadek M, Barnett JH, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G et al. For the Newborn Lung Project. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birthweight infants. *J Pediatr* 1998; 132: 57-63.
- Taeusch A, Martinez A, Dargaville P. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. In *Chronic Lung Disease in Early Infancy*. Bland RD, Coalson JJ (eds). New York. Marcel Dekker, 2000: 21-39.
- Palta M, Gabbert D, Weinstein M, Peters M. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth neonates. *J Pediatr* 1991; 119: 285-92.
- Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review) [In process citation]. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD 000510.
- Jobe AH. Hypocarbica and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, 149: 615-6.
- Aquino S L, Schechter MS, Chiles C, Ablin DS, Chipps B, Webb WR. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Roentgenol* 1999, 173: 963-7.
- Murray C, Pilling DW, Shaw NJ. Persistent acquired lobar over-inflation complicating bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr* 2000, 159: 14-7.
- Apkon M, Nehgme RA, Lister G. Cardiovascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. In *Chronic Lung Disease in Early Infancy*. Bland RD, Coalson JJ (eds). Marcel Dekker. New York. 2000: 321-56.
- The Nocturnal Oxygen Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980, 93: 391-8.

27. Stuart-Harris C, Bishop JM, Clarck TJH et al. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981, 1: 681-5.
28. Timms RM, Khaja FU, Williams Gw The Nocturnal Oxygen Trial Group. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985, 102: 29-36.
29. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CWN, on Behalf of the European Multicenter Steroid Study Group. A Multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001; 107: 232-40.
30. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs (Record Supplied By Publisher). *BMC Pediatr* 2001; 1 (1): 1.
31. Majnemer A, Riley P, Shevel M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates A L. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Develop Med Child Neur* 2000; 42: 53-60.