

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP

Hipertensão Arterial Sistêmica numa população de alto risco para displasia broncopulmonar

Aluna de iniciação (PIBIC/CNPq/IMIP e TCC): Lucília Willa Andrade Barretto

Aluna colaboradora (TCC): Virgínia Barbosa de Melo

Orientadores: Ariani Impieri de Souza

José Pacheco Martins Ribeiro Neto

Recife, 10 de Agosto de 2014

1. Dados da Aluna de iniciação

NOME: Lucília Willa Andrade Barretto

CPF: 087697914-22

IDENTIDADE: 8218175

ENDEREÇO: Av. Boa Viagem, 3356. Apto 1301 Boa Viagem, Recife

TEL: (81) 84929795

E-MAIL: willa_ab@hotmail.com

CURSO: Medicina

UNIVERSIDADE/FACULDADE: Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

MATRÍCULA: 2011101103

2. Dados da Aluna colaboradora

NOME: Virgínia Barbosa de Melo

CPF: 089572694-79

IDENTIDADE: 7899150

ENDEREÇO: Rua Padre Carapuceiro, 427. Apto 1902 Boa Viagem, Recife

TEL: (81) 92450290

E-MAIL: virginiabarbosa.melo@gmail.com

CURSO: Medicina

UNIVERSIDADE/FACULDADE: Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

MATRÍCULA: 2011101124

3. Dados do Orientador

NOME: Ariani Impieri de Souza

CPF: 252397754-00

ENDEREÇO: Visconde de Jequitinhonha, 2690 Apto 1101 Boa Viagem, Recife

TEL: (81) 88227351

E-MAIL: ariani@imip.org.br

Doutorado: Nutrição

Instituição: UFPE

Ano de conclusão: 2002

GRUPO DE PESQUISA: Saúde da mulher

Vinculado docente: IMIP – Mestrado e/ou Doutorado

Escola Pernambucana de Saúde – Curso: Medicina

4. Dados do Coorientador

- José Pacheco Martins Ribeiro Neto – Chefe da Unidade Renal Pediátrica – IMIP; Coordenador de Tutores da Faculdade Pernambucana de Saúde; Mestre em Pediatria pela UFPE.

RESUMO

Objetivo: determinar ocorrência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) numa população de alto risco para displasia broncopulmonar (DBP). Assim como averiguar essa frequência na população com e sem diagnóstico de DBP. **Métodos:** estudo de coorte, realizado no IMIP, entre Setembro de 2013 e Julho de 2014. Foram selecionados 83 recém-nascidos com menos de 33 semanas de gestação, peso < 1500g e necessidade de oxigenoterapia desde a primeira semana de vida. DBP foi definida como necessidade de oxigenoterapia aos 28 dias de vida, ou quando completaram 36 semanas da idade pós-menstrual. HAS foi considerada quando pressão arterial sistólica (PAS) e/ou pressão arterial diastólica (PAD) estavam \geq percentil 95. Os dados foram analisados no programa Stata 12.1 com nível de significância de 5%. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP. **Resultados:** DBP foi confirmada em 16/59 (27,1%). Foi detectado HAS em 43,8% dos lactentes com DBP e em 24,1% da população estudada. A média da idade gestacional e do peso ao nascer foi de $29 \pm 2,2$ semanas e de 1041 ± 262 gramas, respectivamente. Verificou-se óbito em 23/83 (27,7%) da população estudada. **Conclusão:** HAS ocorreu em percentual elevado nos lactentes com DBP. Novos estudos em uma amostragem mais representativa serão necessários para conhecer melhor o impacto desses achados.

Palavras-chave: Hipertensão arterial, Displasia broncopulmonar, Recém-nascido.

ABSTRACT

Objective: Determine the occurrence of hypertension (HBP) in a population at high risk for bronchopulmonary dysplasia (BPD). Just as investigate this frequency in the population with and without BPD diagnosis. **Methods:** cohort study, conducted in IMIP between September 2013 and July 2014. Were selected 83 infants born before 33 weeks gestation, birth weight <1500g with oxygen requirement from the first week of life. BPD was defined as oxygen requirement at 28 days of life, or when they have completed 36 weeks post menstrual age. HBP was considered when systolic blood pressure (SBP) and / or diastolic blood pressure (DBP) were \geq 95th percentile. Data were analyzed using Stata 12.1 with a significance level of 5%. This study was approved by the Ethics Committee in Research of IMIP. **Results:** BPD was confirmed in 16/59 (27,1%). HBP was detected in 43,8% of infants with BPD and 24,1% of the global population. The mean of gestational age and birth weight was 29 ± 2.2 weeks and 1041 ± 262 grams, respectively. It has been found death in 23/83 (27,7%) of the population studied. **Conclusion:** HBP occurred in a high percentage of infants with BPD. New studies in a more representative sample will be needed to better understand the impact of these findings.

Keywords: Arterial Hypertension, Bronchopulmonary Dysplasia, Newborn.

INTRODUÇÃO

Os recentes avanços na capacidade de identificar, avaliar e cuidar de crianças com hipertensão arterial sistêmica (HAS), juntamente com os avanços na prática da neonatologia, conduziram a uma maior consciência de HAS em crianças, desde a sua primeira descrição na década de 1970¹⁻³.

A HAS tem sido relatada com uma frequência de 0,7 a 3,0% na população neonatal geral e de 1,0 a 8,9% em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)^{4,5}. Esteroides pré-natais, hipertensão materna, colocação de cateteres arteriais umbilicais, insuficiência renal aguda pós-natal, e doenças pulmonares crônicas estão entre as condições mais comuns em neonatos com pressão arterial (PA) elevada⁶.

Entre as doenças pulmonares crônicas, a displasia broncopulmonar (DBP) merece destaque. Aproximadamente, 7.000 novos casos de DBP ocorrem todos os anos, e cerca de 10 a 15% destas crianças morrem no primeiro ano de vida⁷. Com os recentes avanços de intervenção na neonatologia, verifica-se um aumento na sobrevivência de prematuros extremos^{8,9} e a prevalência de DBP é significativamente maior nos neonatos menores de 33 semanas de idade gestacional e com muito baixo peso ao nascer^{10,11}.

A HAS como consequência da DBP foi primeiramente descrita por Abman¹². Desde então, estudos foram realizados com o intuito de avaliar essa associação e vêm revelando que a incidência de HAS em crianças com DBP foi de 43% versus 4,5% das crianças sem a DBP¹³⁻¹⁵. Anderson e cols., em 1993, avaliaram 87 recém-nascidos (RN) com DBP, encontrando 11 (13%) hipertensos¹⁶ e a partir desse estudo puderam observar que a mortalidade foi maior nesse grupo. Em 1998, Alagappan e Malloy estudando a

frequência de HAS entre prematuros com menos de 1.250g encontraram uma incidência de 6,8% nessa população, e de 12% naqueles que desenvolveram DBP¹⁷. Um estudo realizado por Barros e cols., em 2010/2011, na Unidade Mãe-Canguru no IMIP, avaliando RN menores de 33 semanas e 1.500g encontrou uma frequência de DBP de 30,8% e nestes pacientes a HAS estava presente em 40%¹⁸. No entanto, não foi avaliado comparativamente naquela população, a frequência de HAS nos que não desenvolveram DBP, para que pudéssemos inferir se a DBP foi o fator mais determinante da HAS e não a prematuridade e o baixo peso ao nascer.

Até o momento, não está esclarecido quais seriam os fatores envolvidos na DBP que contribuem para o desenvolvimento da HAS. Porém, alguns fatores têm sido ressaltados: o papel da estimulação crônica adrenérgica, sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormônio antidiurético, depleção de volume, uso de medicamentos, hipóxia e metabolismo pulmonar alterado¹⁹.

Este trabalho teve como objetivo verificar a frequência de HAS em uma população de recém-nascidos de alto risco para desenvolver DBP, no berçário e durante o acompanhamento ambulatorial em uma unidade de referência. Assim como averiguar essa frequência na população com e sem diagnóstico de DBP.

MÉTODOS

Estudo do tipo coorte, realizado no período entre Setembro de 2013 e Julho de 2014, no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), em Recife (Pernambuco).

Critérios de inclusão: 1- RN considerados de risco para o desenvolvimento de DBP, apresentando as seguintes características: idade gestacional menor que 33 semanas e peso inferior a 1500g, necessitando de oxigenoterapia desde a primeira semana de vida; 2 - RN cujos responsáveis estiveram de acordo com o estudo e assinaram o Termo de Consentimento livre Esclarecido (TCLE); 3 - RN nascidos de Janeiro de 2014 a Junho de 2014.

Critérios de exclusão: 1 - RN com cardiopatia congênita (coarctação da aorta) ou patologia renal que reconhecidamente cursem com HA no período neonatal; 2 - dificuldade técnica na aferição da PA.

O diagnóstico da DBP foi feito a partir da necessidade de oxigenoterapia aos 28 dias de vida^{20,21}; ou necessidade de oxigenoterapia depois de o paciente completar 36 semanas da idade pós-menstrual^{20,21}.

A HAS foi definida quando a média dos níveis pressóricos sistólicos e/ou diastólicos foi \geq que o percentil 95. Para o diagnóstico da HAS, foi utilizada a tabela de valores da normalidade da PA de Dionne e cols.^{23,25-31} que leva em consideração a idade pós-concepção de 26 a 44 semanas de vida²².

Para a aferição da PA foi utilizado o monitor automático oscilométrico Datascope Duo e um manguito de tamanho apropriado para o membro superior dos lactentes de acordo com a recomendação da Second Task Force Report – 1987²⁴. As aferições foram realizadas no mínimo 1 hora e 30 minutos após a alimentação ou intervenção médica, com o RN em repouso por mais de 15 minutos, e com o mesmo na posição supina. Em cada ocasião, foram realizadas três aferições com intervalos de 2 minutos e considerada a média destas aferições. Nos casos em que houve discrepância maior ou igual a 10 mmHg na PA sistólica e/ou PA diastólica, uma nova aferição foi realizada.

A aferição da PA foi realizada nos seguintes momentos: com 7 ± 2 dias de vida; com 28 dias, 2 e 3 meses ± 2 dias. Com o auxílio de um questionário foram coletadas as seguintes informações do prontuário desses pacientes: peso do nascimento, altura do nascimento, classificação do peso com a idade gestacional, duração da oxigenoterapia, padrão ventilatório, necessidade de ventilação mecânica assistida (VMA), utilização de cateter arterial umbilical, uso de medicações incluindo broncodilatadores, diuréticos e/ou corticoides.

A coleta de dados foi realizada por estudantes do 7º período de medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) adequadamente treinadas.

As informações obtidas foram codificadas e armazenadas com dupla entrada de dados para a validação no Epi Info. Em seguida esses dados foram transferidos para o programa Stata 12.1, no qual foi feita a análise estatística. Inicialmente foi realizada a análise descritiva calculando-se a frequência das variáveis e a frequência de HAS. Para

as variáveis contínuas, esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrões. Para a comparação entre 2 grupos foi utilizado o teste do Chi-quadrado, e para mais de 2 grupos foi utilizado o ANOVA. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, sob registro de nº 3028-12.

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 91 RN elegíveis para o estudo, 8 foram a óbito antes de completar 7 dias, resultando 83 RN selecionados. O Quadro 1 mostra as características clínicas dos RN. A média da idade gestacional e do peso ao nascer foi de $29 \pm 2,2$ semanas e de 1041 ± 262 gramas, respectivamente. Foram classificados 18 pacientes como PIG (pequeno para idade gestacional) e 65 como AIG (adequado para idade gestacional). Desses, 54,2% eram do sexo feminino.

Quadro 1. Características clínicas de neonatos e lactentes nascidos com menos de 33 semanas de gestação e peso menor ou igual a 1500g. IMIP – setembro/2013 a julho/2014.

Pacientes elegíveis(n)	91
Pacientes selecionados(n)	83
Sexo Feminino (%)	54,2
Idade Gestacional (semanas)	$29 \pm 2,2^*$
Peso ao nascer (g)	$1041 \pm 262^*$
DBP + n(%)	16(19,3)
DBP - n(%)	43(51,8)
Indeterminados** n(%)	24(28,9)
Óbito (entre 7 e 28 dias) n(%)	23(27,7)
HAS n(%)	20(24,1)
HAS nos DBP+ n(%)	7 de 16 (43,8)
HAS nos DBP- n(%)	13 de 43 (30,2)

*Média \pm Desvio-padrão

**Indeterminados = Óbito + Transferência

DBP = Displasia Broncopulmonar

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica

O diagnóstico de DBP nos que sobreviveram até os 28 dias no serviço foi de 27,1% (16/59). Dos 83 RN selecionados inicialmente, 23 foram a óbito e 1 transferido antes de completar 28 dias, ou seja, 28,9% (24/83). Estes foram classificados no estudo com o diagnóstico indeterminado. DBP não foi diagnosticada em 51,8% (43/83) dos RN. Na Tabela 1, verificou-se que a média do peso ao nascimento e da idade gestacional foi progressivamente menor na seguinte ordem: sem DBP; com DBP; e naqueles que evoluíram para o óbito, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$).

Tabela 1. Média do peso ao nascimento e da idade gestacional dos RN segundo a ocorrência de DBP e óbito. IMIP - setembro/2013 a julho/2014

	DBP – n = 43	DBP + n = 16	Óbitos n = 23	P*
Idade Gestacional	29,9 ± 1,7	27,9 ± 2,0	27,5 ± 2,4	0,001
Peso Nascimento	1203,2 ± 157,5	908,1 ± 208,7	809,3 ± 219,2	0,001

* ANOVA

A aferição da PA foi realizada nos seguintes momentos: com 7 ± 2 dias de vida em 83/91, pois 8 pacientes foram a óbito antes de completar essa idade; com 28 ± 2 dias em 59/83 pacientes (23 foram a óbito e 1 foi transferido), sendo 16 deles diagnosticados com DBP; com 2 meses em 25, dos quais 11 tinham DBP; com 3 meses em 10, sendo 4 pacientes com DBP. Houve a descontinuação do estudo em alguns pacientes que obtiveram alta hospitalar e tornou impossibilitada a continuidade na avaliação. A

ocorrência global de HAS foi de 24,1% (20/83) e no grupo com DBP foi de 43,8% (7/16). A frequência da HAS nos pacientes com e sem DBP (43,8% x 30,2%) não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,329$).

Todos os 16 pacientes com DBP necessitaram de ventilação mecânica assistida. Já entre os sem DBP, foram 39/67. Entre as drogas mais utilizadas nesses RN com e sem DBP destacaram-se: aminofilina (14/16 e 47/67), furosemida (12/16 e 26/67), corticoide (6/16 e 9/67) e dexametasona (6/16 e 9/67). Nenhum dos RN utilizou cateter arterial umbilical.

DISCUSSÃO

A HAS ocorreu em 24,1% (20/83) da população analisada e em 43,8% (7/16) dos RN que desenvolveram DBP. De acordo com um estudo de revisão realizado por Dionne e cols., em 2011, foi verificado que a incidência de HAS em crianças com DBP foi de 43%²³. Em outro estudo realizado por Barros e cols., em 2010/2011, com amostra semelhante à deste trabalho, a HAS estava presente em 40% dos pacientes com DBP¹⁸, corroborando aos encontrados neste estudo. Por outro lado, em estudos realizados por Anderson e cols., em 1993, e por Alagappan e Malloy, em 1998, foram encontradas incidências menores de HAS, de 13% e 12% dos RN prematuros com DBP, respectivamente^{16,17}. Esta diferença encontrada entre os estudos realizados pode ser, em parte, explicada pelos critérios de inclusão dos pacientes no estudo e dos adotados para aferição da PA e classificação dos níveis pressóricos. Analisando a média do peso de nascimento e da idade gestacional, foi verificada uma diminuição progressiva desses valores entre aqueles com e sem DBP e que foram a óbito, sendo essa diferença estatisticamente significativa (Tabela 1). Ou seja, esses achados sugerem que quanto menor o peso ao nascimento, assim como quanto menor for a idade gestacional maior será a frequência de DBP e a ocorrência de óbitos.

Salienta-se que apesar de encontrar um percentual mais elevado de HAS entre aqueles com DBP (43,8%) comparados aos sem DBP (30,2%), esse valor não foi estatisticamente significativo neste estudo. É possível que com uma casuística maior e acompanhamento mais prolongado, essa diferença poderia se tornar significativa. Este achado ressalta a importância da realização de um melhor acompanhamento da aferição

da pressão arterial em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de DBP, principalmente em RN prematuros e com muito baixo peso ao nascer. Essa orientação de aferição da PA em prematuros e naqueles com baixo peso ao nascer tem sido recomendada pelo IV Consenso Internacional para Diagnóstico, Avaliação e Tratamento da Hipertensão em Crianças e Adolescentes³⁴.

A HAS é comum em recém-nascidos com DBP, porém o mecanismo para o desenvolvimento de níveis pressóricos elevados nessa população ainda é incerto. De acordo com Adelman, a incidência varia de 5% a 40%, dependendo do peso de nascimento e da gravidade da doença pulmonar¹. Todos os RN deste estudo que desenvolveram DBP necessitaram de VMA e/ou fizeram uso de aminofilina, sugerindo um quadro de comprometimento pulmonar grave. Na literatura, ainda não há estudos suficientes para identificar os fatores relacionados com o desenvolvimento da HAS na DBP. Alguns fatores têm sido correlacionados com níveis pressóricos elevados em pacientes com DBP tais como: estimulação crônica adrenérgica, sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormônio antidiurético, depleção de volume, uso crônico de medicamentos, metabolismo pulmonar alterado e hipóxia¹⁹.

A evolução e o prognóstico dos pacientes que desenvolveram HAS foi bastante favorável, pois os níveis pressóricos elevados desses RN tendem a ser de intensidade leve a moderada e geralmente transitórios. Todos os 7 pacientes hipertensos com DBP analisados apresentaram uma tendência para normalização da pressão arterial no decorrer do estudo. Em 12 dos 16 RN com DBP foi utilizado furosemida com o objetivo de diminuir o edema pulmonar logo nos primeiros dias de vida. Embora o objetivo da

indicação desta prescrição não tenha sido para o tratamento direto da HAS, não se pode descartar a sua interferência nos níveis pressóricos desta população, uma vez que podem proporcionar diminuição do edema pulmonar, causando melhora das trocas gasosas pulmonares e diminuição da hipóxia, e assim, contribuir para redução dos níveis pressóricos. Além disso, um dos efeitos diretos deste diurético é promover a diminuição do volume extracelular e, conseqüentemente, levar a redução dos níveis pressóricos⁴³. Esses achados sugerem que a utilização desse medicamento nesta população pode ter contribuindo para níveis pressóricos elevados de intensidade leve e transitório na maioria dos pacientes analisados, sendo, possivelmente, um dos fatores responsáveis pela mudança na evolução e no prognóstico desses RN.

A média da idade gestacional encontrada foi de 29 semanas (Quadro 1). Como a nefrogênese se completa entre 34 e 36 semanas de gestação, pré-termos extremos (idade gestacional menor que 33 semanas) são mais propensos a apresentar déficit de néfrons ao nascimento³⁵. Além disso, recém-nascidos (RN) prematuros também estão associados com crescimento renal limitado até a idade de 24 meses^{36,37}. Portanto, a diminuição do número de néfrons nesta população tem sido relacionada como um dos fatores que propiciaria estes pacientes ao desenvolvimento de HAS na infância ou na fase adulta^{23,38,39}.

Barker e cols. realizaram estudos epidemiológicos publicados na década de 80 mostrando evidências de uma relação inversa entre peso ao nascer e risco de doenças cardiovasculares, hipertensão e alterações da função renal na vida adulta⁴⁰. Law e cols. também verificaram algumas influências fetais na PA de crianças aos 4 anos. Esses

autores verificaram que a PA esteve inversamente associada ao peso ao nascer⁴¹. Esses estudos fornecem fortes indícios de que os programas para controle da HAS devem ter início na infância, com melhor controle pré-natal, visando diminuir a frequência de baixo peso ao nascer e sendo uma medida essencial não só para diminuir os índices de morbimortalidade neonatal, como também, ao que tudo indica, para um melhor controle da HA primária⁴².

Optamos pela definição da DBP como sendo a necessidade de uso de oxigenoterapia aos 28 dias de vida^{20,21}, ou necessidade de oxigenoterapia depois de o paciente completar 36 semanas da idade pós-menstrual^{20,21}. Apesar de recentes estudos apontarem uma nova definição para o diagnóstico de DBP, adotaram-se as duas primeiras definições para fins comparativos dos resultados aqui encontrados com resultados de outros estudos sobre HAS e DBP.

A incidência de DBP neste estudo foi de 19,3% (16/83). Essa condição é produto de um grupo heterogêneo de doenças pulmonares que tem início no período neonatal, sendo sua etiologia multifatorial, incluindo fatores pós-natais, como toxicidade do oxigênio, nutrição, ventilação mecânica e processos infecciosos, e fatores fisiopatológicos, como insuficiência adrenal, persistência do canal arterial, suscetibilidade genética, deficiência de surfactante, resposta inflamatória e hipertensão pulmonar arterial³². No Brasil, segundo dados obtidos em 2001 pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, para os RN com peso ao nascimento inferior a 1.500 g a incidência de DBP varia entre 3,3% a 30%, com média de 18,4%; quando se refere apenas àqueles com peso entre 500 e 750 g, a incidência aumenta e é estimada em torno

de 70% a 85%³³. Em outro estudo, também foi verificado que a medida em que diminuem o peso e a idade gestacional há um aumento do risco para o desenvolvimento de DBP¹⁹. No quadro 1, pode-se verificar que 28,9% (24/83) dos pacientes foram a óbito ou transferidos antes de estabelecer o diagnóstico da DBP, e estes eram considerados de alto risco para o desenvolvimento dessa doença por apresentarem as médias do peso ao nascer e da idade gestacional menores quando comparados a outros RN selecionados, sendo possível que a incidência de DBP fosse mais elevada que a encontrada na amostra analisada.

As principais limitações presentes neste estudo foram uma grande quantidade de perdas devido a óbito e/ou descontinuidade no acompanhamento da aferição da pressão arterial por alta hospitalar, pois esse fato, muitas vezes, impossibilitava a volta do paciente ao hospital. Tal evento não permitiu uma análise comparativa adequada aos 2 e 3 meses de vida. Além disso, o tempo de estudo não foi suficiente para ser realizada uma comparação efetiva da frequência de níveis pressóricos elevados em RN com e sem DBP.

CONCLUSÃO

A frequência de HAS nesta população foi de 24,1%, sendo maior do que a média global de neonatos. A frequência de HAS nos pacientes com DBP foi ainda mais elevada (43,8%), corroborando com os dados da literatura citados e com os resultados encontrados no nosso serviço em 2011. Felizmente, a PA dos pacientes analisados apresentou uma tendência à normalização no decorrer do estudo. A realização de novos estudos com uma amostra maior e por um tempo mais prolongado torna-se necessária, com o objetivo de avaliar a existência ou não de uma relação entre a frequência de HAS e DBP, e que esta maior frequência de níveis pressóricos elevados observados neste estudo não esteja mais associada à prematuridade extrema e/ou ao muito baixo peso ao nascer. Ressaltamos a importância da inclusão da aferição da PA na rotina do exame físico dos RN desta população de risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adelman RD. Neonatal hypertension. *Pediatr Clin North Am.* 1978; 25:99-100.
2. Watkinson M. Hypertension in the newborn baby. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86:F78-F88.
3. Flynn JT. Neonatal hypertension: diagnosis and management. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:332-341.
4. Adelman RD. The hypertensive neonate. *Clin Perinatal.* 1988; 15:567-585.
5. Sheftel DN, Hustead V, Friedman A. Hypertension screening in the follow-up premature infants. *Pediatrics.* 1983; 71:763-766.
6. Selien WA, Falk MC, Shadbolt B, Kent AL. Antenatal and postnatal risk factors for neonatal hypertension and infant follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:2081-2087.
7. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, Fourth Edition.* 1994; 30:453.
8. Farrell PM, Taussig LM (eds): BPD and related chronic respiratory disorders: Report of the 90th Ross Conference on Pediatric Research. Columbus, OH, Ross Laboratories, 1986.
9. Merritt TA, Northway WH, Boynton BA: *Bronchopulmonary dysplasia.* Boston, Black-well, 1988.
10. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight in infants preventable? A survey of 8 centers. *Pediatrics.* 1987; 79:26-30.
11. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for most but not all of the increase in BPD. *Pediatrics.* 1992; 90:663-668.

12. Abman SH, Warady BA, Lum GM, Koops BL. Systemic Hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1984; 104:929-931.
13. Friedman AL, Hustead VA. Hypertension in babies following discharge from a neonatal intensive care unit. *Pediatr Nephrol*. 1987; 1:30-34.
14. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatric* 114 [2 Suppl 4th Report]: 555-76, 2004
15. Abman SH. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002; 87:F15-F18.
16. Anderson AH, Warady BA, Daily DK, Johnson JA, Thomas MK. Systemic hypertension in infants with BPD: Assoc. Clinical Factors. *Am J Perinatol*. 1993; 10:190-3.
17. Alagappan A, Malloy MH. Systemic hypertension in very low-birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Am J Perinatol*. 1998; 15(1): 3-8.
18. Barros DNC, Neto JPMR, Souza AI. Hipertensão arterial sistêmica numa população de alto risco para displasia broncopulmonar. 2010/2011
19. Steven H. Abman, MD, and Jessie R, Groothuis, MD. Pathophysiology and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Clin North Am*. 1994; 4: 277-306.

20. Lemons, JA, Bauer, CR, Oh, W. Very low birth weight outcomes of the national institute of child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001; 107:E1.
21. Singh HP, Hurley RM, Myers TF. Neonatal Hypertension incidence & risk factors. *AJH*. 1992; 5:51-55.
22. Sinkin, RA, Cox C, Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics*. 1990; 86:728.
23. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol*. 2010/2011
24. Task Force on Blood Pressure Control in Children. – Report of the the Task Force on blood pressure control in children – 1987. *Pediatrics*. 1987; 79: 1-25.
25. de Swiet M, Fayers P, Shinebourne EA. Systolic blood pressure in a population of infants in the first year of life: the Brompton study. *Pediatrics*. 1980; 65: 1028-1035.
26. Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22:249–257.
27. Kent A, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk M. Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22:1335–1341.

28. Kent A, Meskell S, Falk M, Shadbolt B. Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28-36 weeks gestation. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:141-146.
29. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro I, Fayos J, Aguilar F, de Llano J, Fuertes G, Redon J. First-year blood pressure increase steepest in low birthweight newborns. *J Hypertens.* 2007; 25:81–86.
30. Kent A, Kecskes Z, Shadbolt B, Falk M. Blood pressure in the first year of life in healthy infants born at term. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1743–1749.
31. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol.* 1995; 15:470-479.
32. Don Hayes MD Jr, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Respiration.* 2010; 79:425-436.
33. Leone CR, Sadeck LSR, Vaz FC, Almeida MFB, Draque CM, Guinsburg R *et al.* Brazilian neonatal research network (BNRN): very-low-birth-weight (VLBW) infant morbidity and mortality. *Pediatr Res.* 2011; 49:405A.
34. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education

- Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114;555-576.
35. Przemko Kwinta, Małgorzata Klimek, Dorota Drozd, Andrzej Grudzień, Mateusz Jagła, Magdalena Zasada, and Jacek Jozef Pietrzyk. Assessment of long-term renal complications in extremely low birth weight children. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(7): 1095–1103p.
36. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, Main KM. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int*. 2005; 68:731–740.
37. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:142–148.
38. Mackenzie HS, Brenner BM. Fewer nephrons at birth : a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am. J. Kidney Dis*. 1995; 26:91–98.
39. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 1993; 2: 691–695.
40. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in útero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989; 289:564-7.
41. Law CM, Barker DJ, Bull AR, Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 1.291-5.

42. Neto JPMR. Hipertensão Arterial. In: Guilherme J. Doenças do Adulto com Raízes na Infância. 2 ed. Recife: Medbook; 2010. p. 49-57.
43. Wright JM, Lee C-H, Chamber GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug. CMAJ. 1999; 161:25-32.