

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**CRESCIMENTO PULMONAR EM
LACTENTES PRÉ-TERMO SADIOS**

LUCIANA FRIEDRICH

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Zubaran Goldani

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre

2007

F911c Friedrich, Luciana

Crescimento pulmonar em prematuros sadios / Luciana Friedrich ; orient. Marcelo Zubaran Goldani. – 2007.
129 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Prematuro 2. Espirometria 3. Pulmão : Crescimento e desenvolvimento I. Goldani, Marcelo Zubaran II. Título.

NLM: WS 410

Dedico este trabalho ao meu marido Júnior, que possui a admirável qualidade de manter-se paciente e compreensivo, oferecendo apoio e ajuda em todos os momentos desta jornada.

A meus pais, Arturo e Helena, à minha irmã, Adriana, à minha tia Marisa e à minha avó Henie, pelo apoio incondicional a todas as minhas escolhas.

Serei para sempre grata a todos vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, a meu orientador, Dr. Marcelo Goldani, pela confiança depositada ao longo destes anos, pelo apoio, respeito e bom humor, pelo estímulo e dedicação à pesquisa e ao ensino.

Agradeço imensamente ao meu mentor intelectual, Dr. Marcus Jones, que me acompanhou de perto desde o início desta longa trajetória, pela disponibilidade (mesmo à distância), entusiasmo e grandessíssima ajuda na construção desta nova conquista, pela efusiva empolgação e estímulo em relação à pesquisa em geral e a este trabalho em particular.

Igualmente agradeço à equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUC, em especial ao Dr. Renato Stein e ao Dr. Paulo Márcio Pitrez, pela ajuda técnica, pelo apoio e pela agradável receptividade que obtive neste Serviço.

Agradeço também às equipes do Ambulatório de Crianças Vulneráveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da UTI Neonatal do Hospital São Lucas da PUCRS, por proporcionar-me novas experiências e a possibilidade de recrutamento de novos pacientes para este estudo.

À Andréa, colega e amiga, pelo apoio e estímulo desde o início de tudo.

Ao Dr. Mário Wagner, pela ajuda na análise dos dados.

E, finalmente (mas não menos importante), a todos os pacientes e seus familiares, por acreditarem e me fazerem acreditar que através deste modo de fazer medicina podemos de alguma forma melhorar a qualidade da saúde da sociedade em que vivemos.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	Desenvolvimento intrauterino do sistema respiratório.....	13
1.2	Crescimento pulmonar pós-natal.....	14
1.3	Doença pulmonar crônica da prematuridade.....	17
1.4	Evolução respiratória clínica e funcional dos lactentes pré-termo.....	20
1.4.1.	<i>Prematuridade e doença respiratória – estudos clínicos iniciais...</i>	20
1.4.2.	<i>Avaliação funcional nos primeiros anos de vida.....</i>	22
1.4.3.	<i>Seguimento funcional de lactentes pré-termo com e sem DBP.....</i>	25
1.5	Testes de função pulmonar.....	37
1.6	Justificativa do estudo.....	38
1.7	Hipótese.....	39
2	OBJETIVOS.....	40
3	PACIENTES E MÉTODOS.....	41
3.1	Delineamento do estudo.....	41
3.2	Local de realização do estudo.....	41
3.3	Seleção da amostra.....	42
3.3.1	<i>Grupo em estudo.....</i>	42
3.3.2	<i>Grupo controle.....</i>	44
3.4	Variáveis estudadas nos 2 grupos – pré-termo e controle.....	45
3.4.1	<i>Dados perinatais analisados somente no grupo pré-termo.....</i>	46
3.5	Seguimento dos lactentes pré-termo.....	48
3.6	Realização dos testes de função pulmonar.....	49

3.6.1	<i>Preparo do paciente</i>	49
3.6.2	<i>Equipamento</i>	50
3.6.2.1	Sistema de aquisição e registro de dados.....	50
3.6.2.2	Sistema de inflação pulmonar.....	52
3.6.2.3	Sistema de compressão torácica rápida.....	53
3.6.3	<i>Manobras expiratórias forçadas</i>	54
3.6.4	<i>Variáveis estudadas no teste de função pulmonar</i>	55
3.7	Análise estatística.....	57
3.8	Considerações éticas.....	59
4	RESULTADOS	61
4.1	Caracterização da amostra.....	61
4.1.1	<i>Grupo em estudo</i>	61
4.1.2	<i>Grupo controle</i>	64
4.2	Resultados dos testes de função pulmonar.....	67
4.3	Análises multivariadas nos lactentes pré-termo.....	73
5	DISCUSSÃO	76
5.1	Amostra.....	77
5.2	Teste de função pulmonar.....	81
5.3	Prematuridade e função pulmonar.....	84
5.4	Comparação com outros estudos.....	85
5.5	Relação entre função pulmonar e as variáveis perinatais.....	88
5.5.1	<i>Peso de nascimento e idade gestacional</i>	89
5.5.2	<i>Oxigenoterapia</i>	89
5.5.3	<i>Sexo</i>	91

5.5.4	<i>Raça</i>	92
5.5.5	<i>Tabagismo</i>	93
5.5.6	<i>Adequação do peso à idade gestacional</i>	95
5.5.7	<i>Ruptura prematura de membranas e infecção materna</i>	97
5.5.8	<i>Corticoterapia antenatal</i>	99
5.6	Hipóteses fisiopatológicas para a redução de fluxos.....	101
5.7	Intervenções preventivas / perspectivas.....	105
6	CONCLUSÕES	107
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
8	ANEXOS	123
8.1	Anexo 1 - Protocolo de Registro de Dados (PMT).....	123
8.2	Anexo 2 - Protocolo de Registro de Dados (controles).....	125
8.3	Anexo 3 - Termo de Consentimento Informado (PMT HSL).....	127
8.4	Anexo 4 - Termo de Consentimento Informado (PMT HCPA).....	128

LISTA DE ABREVIATURAS

AIG / PIG	Adequado / pequeno para a idade gestacional
ANCOVA	Análise de Covariância
CTC	Corticóide / corticoterapia
CPAP	Pressão positiva expiratória contínua
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CRS	Complacência do sistema respiratório
CVF ou FVC	Capacidade vital forçada
DBP ou DPC	Displasia broncopulmonar ou doença pulmonar crônica
DMH	Doença da membrana hialina
DP	Desvio-padrão
FEF ₂₅₋₇₅ / FM-EF	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF
FEF ₅₀ / FEF ₇₅ / FEF ₈₅	Fluxo expiratório forçado a 50, 75 ou 85% da CVF
FEV _{0,5} /FVC	Relação entre o volume de ar expirado em 0,5 segundo e a CVF
IG	Idade gestacional
IPB – HSL	Instituto de Pesquisas Biomédicas – Hospital São Lucas
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MEFP	Manobras expiratórias forçadas parciais
O ₂	Oxigênio
PIP	Pico de pressão inspiratória
PT	Pré-termo
RCIU	Retardo de crescimento intrauterino
RN(s)	Recém-nascido(s)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
VEF1 / VEF _{0,5}	Volume expiratório forçado em 1 ou 0,5 segundo
VM	Ventilação mecânica
V _{máx} CRF	Fluxo máximo na capacidade residual funcional
VR	Volume residual
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sistema de aquisição de sinais e registro.....	51
Figura 2 - Sistema de inflação pulmonar e compressão torácica	54
Figura 3 - Fluxograma de realização dos testes de função pulmonar.....	62
Gráfico 1 - FVC nos 2 momentos: comparação entre os grupos.....	70
Gráfico 2 - FEF ₅₀ nos 2 momentos: comparação entre os grupos.....	70
Gráfico 3 - FEF ₇₅ nos 2 momentos: comparação entre os grupos.....	71
Gráfico 4 - FEF ₂₅₋₇₅ nos 2 momentos: comparação entre os grupos.....	71
Gráfico 5 - VEF _{0,5} nos 2 momentos: comparação entre os grupos.....	72
Gráfico 6 - VEF _{0,5} /FVC nos 2 momentos: comparação entre os grupos.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais estudos de função pulmonar em lactentes pré-termo.....	24
Tabela 2 - Principais estudos de função pulmonar em prematuros na infância e adolescência.....	28
Tabela 3 - Dados perinatais do grupo prematuro.....	64
Tabela 4 - Dados demográficos dos grupos pré-termo e controle.....	65
Tabela 5 - Dados demográficos das diferenças entre os testes 1 e 2 (Δ =delta).....	66
Tabela 6 - Comparação da função pulmonar dos grupos pré-termo e controle no momento do primeiro teste (Teste 1), após ajuste para sexo, comprimento corporal e exposição pré-natal ao tabagismo.....	68
Tabela 7 - Comparação da função pulmonar dos grupos pré-termo e controle no momento do segundo teste (Teste 2), após ajuste para sexo, comprimento corporal e exposição pré-natal ao tabagismo.....	68
Tabela 8 - Comparação das diferenças (Δ , delta) de função pulmonar entre os grupos pré-termo e controle entre os 2 testes, após ajuste para sexo, Δ comprimento corporal e exposição pré-natal ao tabagismo.....	69
Tabela 9 - Dados demográficos e mudanças na função pulmonar do grupo pré-termo de acordo com o uso de oxigênio no período perinatal.....	74
Tabela 10 - Associações entre variáveis perinatais do grupo pré-termo e crescimento pulmonar após regressão linear múltipla. Parâmetros de crescimento pulmonar ajustados para Δ comprimento corporal.....	75
Tabela 11 - Associações entre variáveis perinatais do grupo pré-termo e crescimento pulmonar após regressão linear múltipla. Parâmetros de crescimento pulmonar ajustados para Δ FVC.....	75

RESUMO

Justificativa do estudo: Existem evidências crescentes de redução de fluxos expiratórios em crianças nascidas pré-termo sem doenças respiratórias neonatais. O seguimento destes pacientes sugere que haja um *catch-up* de função pulmonar durante os primeiros anos de vida.

Objetivos: Medir a função pulmonar de lactentes pré-termo sadios (sem patologias respiratórias neonatais) durante os primeiros dois anos de vida e analisar o efeito de dados perinatais no crescimento pulmonar destes pacientes.

Delineamento: Estudo de coorte prospectivo com controles históricos.

Pacientes e métodos: Foram recrutados neonatos pré-termo menores de 34 semanas de idade gestacional que não necessitaram de ventilação mecânica ou oxigenoterapia prolongada no período neonatal. O grupo controle consistiu de lactentes normais a termo menores de três anos. Duas medidas longitudinais de função pulmonar foram realizadas após 40 semanas e após os 12 meses de idade corrigida., através da técnica de Compressão Torácica Rápida Os principais testes estatísticos utilizados na análise dos dados foram a análise de covariância e a regressão linear.

Resultados: Os lactentes pré-termo apresentaram redução nos fluxos expiratórios forçados, com volumes pulmonares normais, em ambos os testes. A melhora da função pulmonar entre os testes foi semelhante entre os dois grupos. O uso breve de oxigênio no período neonatal foi associado a uma melhora nos fluxos e a exposição ao tabagismo antes do nascimento, a fluxos mais reduzidos.

Conclusões: Fluxos expiratórios persistentemente reduzidos na presença de capacidades vitais normais e a ausência de *catch-up* no crescimento pulmonar dos pacientes pré-termo sugerem que o nascimento pré-termo *per se* está relacionado a um desenvolvimento pulmonar alterado.

Palavras-chave: Crescimento pulmonar, espirometria, prematuridade, função pulmonar.

ABSTRACT

Rationale: There is growing evidence of reduced expiratory flows in preterm infants without respiratory troubles at birth. Longitudinal follow-up of these children suggests there is a catch-up of lung function in the first years of life.

Objectives: To measure lung function in healthy preterm infants (without neonatal respiratory disease) in the first two years of life, and analyze the effect of perinatal variables in lung growth of these group.

Study: Prospective cohort study with historic controls.

Patients and methods: Preterm infants less than 34 gestational weeks and with no need for mechanical ventilation or prolonged oxygen support after birth were recruited. Controls consisted of less than three year-old healthy term infants. Longitudinal lung function measures were carried out after 40 weeks and 12 months of corrected gestational age, through the Rapid Thoracic Compression Technique. The main statistical tests used were covariance analysis and linear regression.

Results: Preterm infants showed reduced expiratory flows and normal lung volumes in both tests. The improvement of lung function between the two tests were similar in both groups. Brief oxygen use in the neonatal period was associated with better flows, and antenatal smoking exposure was associated to more reduced flows.

Conclusions: Persistently reduced flows in the presence of normal forced vital capacity and the absence of catch-up growth in airway function suggest that premature birth is associated with altered lung development.

Key Words: Lung growth, spirometry, prematurity, lung function.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento recente de novas técnicas de cuidados intensivos neonatais vem proporcionando um aumento significativo da sobrevivência de recém-nascidos pré-termo nas últimas duas décadas. O maior conhecimento da fisiologia e da patologia neonatal, a utilização rotineira de corticoterapia às gestantes em iminência de trabalho de parto prematuro, a introdução da terapêutica com surfactante exógeno e de novas linhas de antimicrobianos, além de novos métodos de ventilação assistida, fazem com que pré-termos cada vez mais extremos sobrevivam à infância e alcancem, com sucesso, a vida adulta. Dados recentes demonstram um aumento de até 80% na sobrevivência de pré-termos com peso de nascimento entre 500 e 750 gramas ⁽¹⁾, sendo que cerca de 75% dos nascidos entre 26 e 27 semanas de idade gestacional nascidos em centros terciários sobrevivem até os 5 anos de idade ⁽²⁾. Neste contexto, a principal causa de mortalidade neste grupo tem sido desviada da imaturidade à doença pulmonar crônica, fazendo com que mais bebês sobrevivam ao período neonatal, mas apresentem uma morbi-mortalidade mais tardia, devido a seqüelas da prematuridade, como a displasia broncopulmonar (DBP) ⁽¹⁾.

As doenças pulmonares obstrutivas, que incluem desde tosse e sibilância recorrentes até falência respiratória, permanecem ainda como importantes complicações da prematuridade ^(3,4). Além disso, a sobrevivência de neonatos cada vez mais prematuros aumenta a incidência destas complicações ⁽⁵⁻⁷⁾. Entre as potenciais conseqüências do tratamento intensivo neonatal, uma área de grande preocupação é a saúde respiratória, incluindo a função pulmonar, na vida posterior das crianças nascidas prematuramente.

1.1. Desenvolvimento intra-uterino do sistema respiratório

O sistema respiratório passa por importantes alterações estruturais no decorrer de seu desenvolvimento intrauterino ^(8,9). As vias aéreas têm sua formação completa em uma fase bastante precoce, em torno das 16 semanas de idade gestacional, durante o *estágio pseudoglandular* do desenvolvimento pulmonar fetal. Entre a 16ª e a 24ª semanas, no *estágio canalicular*, estas estruturas condutoras têm seu calibre aumentado, e, no *estágio sacular*, entre 24 e 36 semanas, as vias aéreas pré-acinares crescem, os bronquíolos se desenvolvem e os ácinos são formados. O crescimento das vias aéreas prossegue após o nascimento, tendo seu diâmetro dobrado e seu comprimento triplicado até a idade adulta. Os alvéolos, por outro lado, iniciam seu desenvolvimento apenas a partir das 36 semanas de gestação, no decorrer da denominada *fase alveolar*. Estes prosseguem desenvolvendo-se até os 3 anos de idade pós-natal, e seguem se multiplicando e aumentando de volume até o início da idade adulta ⁽¹⁰⁾.

Levando-se em consideração este padrão de desenvolvimento, é naturalmente esperado que diversos fatores precoces possam exercer efeitos importantes sobre o crescimento pulmonar que ocorre durante a infância. Sabe-se que qualquer estágio do desenvolvimento do sistema respiratório pode sofrer danos por diversos mecanismos, acarretando, assim, um risco de modificação do seu padrão normal de desenvolvimento ⁽¹⁰⁾.

Vários fatores pré e perinatais têm sido descritos como capazes de afetar o sistema pulmonar imaturo de recém-nascidos pré-termo, podendo alterar, assim, o desenvolvimento das vias respiratórias, a alveolarização e a formação da

microvasculatura pulmonar. Os principais fatores pré-natais que determinam o desenvolvimento pulmonar fetal são o crescimento fetal e a duração da gestação ⁽¹⁰⁾. Fatores que restringem o crescimento fetal, especialmente em fases mais tardias da gestação, podem afetar adversamente a qualidade do ambiente intrauterino ⁽¹¹⁾. Outros fatores como hipóxia, insuficiência placentária e tabagismo também parecem afetar diretamente o padrão normal de crescimento e de desenvolvimento pulmonar ⁽¹⁰⁾. Parece haver uma relação direta entre desenvolvimento pulmonar intrauterino, sintomas respiratórios e função pulmonar posterior. No entanto, é difícil diferenciar os danos pulmonares decorrentes da prematuridade, isoladamente, daqueles secundários às intervenções ventilatórias sofridas no período neonatal, pois ambos estão intimamente relacionados.

1.2. Crescimento pulmonar pós-natal

Os fatores pós-natais capazes de interferir no desenvolvimento pulmonar normal são bem mais difíceis de serem avaliados, já que não existem estudos funcionais em momentos antes e imediatamente após exposições perinatais potencialmente adversas. Entretanto, alguns fatores como o desenvolvimento do sistema imunológico neonatal e as respostas locais das vias aéreas a agentes irritantes e, especialmente, a agentes infecciosos, parecem estar associados à redução de função pulmonar em lactentes a termo, devendo ser considerados relevantes no prognóstico funcional pulmonar posterior ⁽¹⁰⁾. Atualmente sabe-se que fatores que interferem na vida pós-natal precoce, como a exposição à ventilação mecânica,

oxigênio, exposição ao tabagismo e infecções do trato respiratório podem conduzir a alterações persistentes na estrutura e na função pulmonar ⁽¹¹⁾.

As alterações fisiológicas que ocorrem no sistema cárdio-circulatório após o nascimento fazem com que os bebês pré-termo sejam precocemente expostos a fatores potencialmente prejudiciais a seus pulmões estruturalmente imaturos. O ambiente extrauterino desencadeia a respiração ativa, a queda abrupta da resistência vascular pulmonar e o aumento importante da perfusão sangüínea para estes órgãos, além da exposição a concentrações de oxigênio (O₂) consideravelmente maiores em relação à vida intrauterina. A necessidade de ventilação mecânica (VM) aumenta sobremaneira o risco de danos pulmonares oxidativos, e a exposição a altos volumes e picos de pressão inspiratória (PIP) pode ocasionar barotrauma, com conseqüente lesão do epitélio respiratório. Estudos em animais já demonstraram que a ventilação mecânica e a exposição a altas concentrações de oxigênio podem induzir uma redução da formação e do desenvolvimento dos alvéolos, provocando uma série de alterações histopatológicas características do fenômeno conhecido como displasia broncopulmonar ou doença pulmonar crônica (DPC) da prematuridade ⁽¹²⁾.

Na vida pós-natal, a expansão dos sítios de trocas gasosas ocorre às custas da alveolarização: cerca de 80 a 85% dos alvéolos formam-se neste período ⁽¹⁰⁾. Mesmo após o nascimento, o processo de desenvolvimento e crescimento pulmonar prossegue, com remodelamentos consideráveis em sua estrutura, até por volta dos 8 anos de idade. Acredita-se que a fase mais rápida de multiplicação alveolar ocorra nos primeiros 2 anos de vida, seguida por um período de multiplicação mais lenta, até os 5 anos de idade. Após o 5º ano, admite-se que ocorra pouco ou nenhum aumento no número de alvéolos. Durante a fase de multiplicação rápida, a alveolarização ocorre às custas da proliferação dos septos secundários, graças à

deposição de elastina. Na fase lenta, acredita-se que ocorra a alveolarização dos bronquíolos distais, associada à expansão centrípeta da região de trocas gasosas, isto é, a transformação dos bronquíolos respiratórios em ductos alveolares, e dos bronquíolos terminais em respiratórios. Durante a fase pós-natal de crescimento pulmonar, observa-se um crescimento maior, tanto em número quanto em tamanho, das estruturas respiratórias (bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos), em comparação às vias aéreas condutoras ⁽¹⁰⁾.

Juntamente à alveolarização, observam-se modificações morfológicas importantes no parênquima pulmonar. A forma final do pulmão parece ser determinada pela relação íntima entre o mesênquima e o epitélio durante o processo de desenvolvimento e crescimento ⁽¹⁰⁾. A natureza desta relação ainda não é completamente compreendida, mas acredita-se que estejam envolvidos os componentes da matriz extracelular e diversos fatores polipeptídicos de crescimento. A interferência nestes fatores pode resultar em alterações nos processos de ramificação, de morfogênese e de diferenciação celular ⁽¹⁰⁾.

Assim, pode-se dizer que, em recém-nascidos nascidos pré-termo, parte do desenvolvimento pulmonar que normalmente ocorreria no ambiente intrauterino acontece após o nascimento, sob condições bastante diferentes e adversas, podendo comprometer o processo natural de desenvolvimento pulmonar e das vias aéreas ⁽¹³⁾.

O processo envolvido na reparação de danos ao aparelho respiratório é geralmente denominado “*remodelamento*”. Pouco se conhece acerca dos diferentes padrões de remodelamento que ocorrem em um sistema respiratório imaturo de acordo com o estágio de desenvolvimento afetado. No entanto, parece claro que este remodelamento ocorra em diversas estruturas importantes da árvore respiratória, incluindo o epitélio, a matriz extracelular, a musculatura lisa e a secreção de muco

⁽¹⁰⁾. Assim, diversos fatores perinatais parecem ser capazes de desencadear uma seqüência de eventos que levarão, em última instância, ao desenvolvimento de alterações estruturais pulmonares persistentes e, conseqüentemente, ao aumento da incidência de morbidades respiratórias posteriores. A interferência na seqüência do desenvolvimento pulmonar em qualquer uma de suas fases pode alterar sua função e estrutura. Devido ao momento da vida fetal em que ocorre, a fase alveolar do desenvolvimento pulmonar é especialmente suscetível a fatores adversos no final da gestação, como insuficiência placentária, ou nos momentos pós-natais precoces, como o parto prematuro e suas conseqüências (ventilação assistida, oxigênio, infecções) ⁽¹¹⁾.

1.3. Doença pulmonar crônica da prematuridade

O diagnóstico de doença pulmonar crônica da prematuridade abrange um amplo espectro de enfermidades respiratórias decorrentes da prematuridade, como as distintas apresentações da DBP, síndrome de Wilson-Mikity e sibilância recorrente, associada ou não a refluxo gastro-esofágico ⁽¹⁴⁾. Tem sido sugerido que a DCP abrange um espectro de seqüelas respiratórias em sobreviventes da prematuridade, que varia de lactentes assintomáticos com doença pulmonar apenas detectável fisiologicamente, passando por aqueles com sintomas leves que podem apresentar alterações radiológicas, até crianças com doença respiratória severa com características radiológicas típicas da DBP clássica, como opacificações bilaterais, áreas de hiperinsuflação e enfisema pulmonar ⁽¹⁵⁾.

A DBP é a complicação clínica mais severa observada nos sobreviventes de doenças ventilatórias neonatais, sendo diagnosticada pela necessidade prolongada de oxigênio e pelas alterações radiológicas características ^(16, 17). Esta patologia foi inicialmente descrita por Northway e colaboradores em 1967 ⁽¹⁷⁾. Até há poucos anos, imaginava-se que esta doença ocorria apenas em neonatos pré-termo com doença respiratória severa, submetidos à ventilação mecânica, com o barotrauma sendo o principal fator desencadeante ⁽¹⁵⁾. Posteriormente, Bancalari ⁽¹⁸⁾, descreveu uma nova apresentação desta patologia, denominando-a “*nova DBP*”, na qual os nascidos pré-termo poderiam desenvolver a patologia sem o precedente de doença da membrana hialina (DMH) e ventilação mecânica ⁽¹⁹⁾. Estes pacientes podem não apresentar doença respiratória neonatal inicialmente, mas desenvolvem necessidade progressiva de suporte ventilatório, independentemente do uso de surfactante e de ventilação “gentil” ⁽²⁰⁾. Este novo fenótipo da DBP parece ser decorrente, primariamente, de um desenvolvimento alveolar reduzido e um remodelamento pós-natal alterado, associado, possivelmente, a fatores inflamatórios e infecciosos ⁽¹⁵⁾, manifestando-se principalmente por sinais mais sutis, como taquipnéia e necessidade prolongada de oxigênio ⁽²¹⁾. Estudos histopatológicos sugerem que o desenvolvimento estrutural do pulmão seria interrompido em um estágio ainda imaturo, e que a septação e a alveolarização seriam, então, inibidas ⁽²⁰⁾.

Hoje em dia, duas definições de DBP permanecem em uso, sendo que a segunda parece predizer melhor o prognóstico pulmonar a longo prazo ⁽²²⁾.

- Dependência de oxigênio e alterações radiológicas características com 28 a 30 dias de idade pós-natal ⁽²³⁾.
- Necessidade de oxigênio/ventilação suplementar com 36 semanas de idade pós-concepcional ⁽²²⁾.

Atualmente, a incidência de DBP é de cerca de 30% para recém-nascidos (RNs) com peso de nascimento inferior a 1000 gramas ⁽²⁴⁾, sendo menos freqüente em maiores de 1250 gramas ou com idade gestacional superior a 30 semanas ⁽²⁵⁾. A etiologia da DBP é multifatorial, e a inflamação pulmonar contribui significativamente para o seu desenvolvimento ^(17, 26). O uso prolongado de VM em neonatos pré-termo menores de 1250 gramas continua sendo um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento de DBP. Esta doença, portanto, representa o extremo do espectro do dano pulmonar induzido pela prematuridade e pelos eventos ante e pós-natais. No entanto, perdas significativas de função pulmonar também parecem poder ocorrer em neonatos nascidos pré-termo que não preenchem os critérios clássicos de DBP e que não apresentaram doença respiratória significativa no período neonatal ^(13, 27, 28). Nestes pacientes, o impacto da prematuridade sobre o sistema respiratório é freqüentemente subestimado, em parte devido à escassez de sinais clínicos sugestivos de perda de função pulmonar, mas também pela limitada possibilidade de investigação funcional nos primeiros anos de vida.

1.4. Evolução respiratória clínica e funcional dos lactentes pré-termo

1.4.1. Prematuridade e doença respiratória – estudos clínicos iniciais

A grande maioria dos estudos iniciais que avaliaram desfechos respiratórios em crianças pré-termo nascidas nas décadas de 60 e 70 não apresentavam uma diferenciação entre recém-nascidos pré-termo submetidos ou não à ventilação assistida, bem como entre a presença ou não de doença da membrana hialina ou desenvolvimento de DBP, possivelmente devido ao pequeno número de bebês pré-termo que sobreviviam ao período neonatal naquela época. Assim, não era possível avaliar a contribuição de cada um destes fatores, independentemente, nos desfechos avaliados. Neste contexto, encontramos na literatura diversos estudos descrevendo alterações pulmonares a longo prazo em coortes de crianças nascidas prematuramente, incluindo re-hospitalizações frequentes por doenças respiratórias (29-32), tosse e sibilância crônicas e recorrentes (16, 29, 33, 34), hiper-reatividade brônquica (32, 35-38) e anormalidades na função pulmonar, como aumento da resistência aos fluxos aéreos com propensão a alçaponamento aéreo (38-40) e redução de fluxos (32, 38, 39, 41-43). Estes estudos são, em sua maioria, constituídos de grupos heterogêneos de recém-nascidos pré-termo, e alguns não apresentam grupos-controle, limitando a sua validade.

Kitchen e cols relataram um aumento do risco de re-hospitalizações, bem como do número de dias de internação, em neonatos pré-termo até os 5 anos de idade

(principalmente nos primeiros 2 anos), sendo que aqueles com peso de nascimento inferior a 1000 gramas apresentaram cerca de 3 vezes mais re-hospitalizações, comparados a crianças a termo. As principais causas para as hospitalizações foram infecções respiratórias (bronquite, bronquiolite, infecção de vias aéreas superiores, pneumonia, otite média aguda e faringo-amigdalite), além de cirurgias de ouvido, nariz e garganta. Os problemas respiratórios demonstraram ser a principal morbidade no grupo pré-termo (40%). Surpreendentemente, as internações por asma não foram mais frequentes no grupo dos nascidos pré-termo, e o tempo de VM ou a dependência de O₂ tampouco estiveram estatisticamente associados à maior incidência de re-internações entre os lactentes nascidos prematuramente ⁽³¹⁾.

Embora existam alguns relatos de associação entre prematuridade e maior incidência de asma na infância ^(29, 35), outros autores ⁽⁴⁴⁾ não encontraram relação entre asma, prematuridade e fatores perinatais, incluindo doença respiratória ao nascimento, quando comparados a crianças a termo. Greenough relatou uma alta prevalência de sintomas respiratórios em lactentes nascidos prematuramente, sendo da ordem de 47%, 36% e 33%, respectivamente no primeiro, segundo e terceiro ano de vida ⁽⁴⁵⁾.

Os sobreviventes com diagnóstico de DBP tendem a apresentar uma incidência aumentada de infecções respiratórias inferiores (bronquiolite, pneumonia), quando comparados a lactentes pré-termo sem DBP. Além disso, também foi demonstrado um aumento da incidência de bronquite (até os 2 anos) e otite média aguda (dos 2 aos 5 anos) nesta população, quando comparada a bebês nascidos prematuramente sem DBP e a controles a termo ⁽⁴⁶⁾. Estas crianças tendem a ser mais suscetíveis à hiper-responsividade das vias aéreas e a infecções respiratórias de repetição, com um risco maior de hospitalizações nos primeiros dois anos de vida ⁽²⁵⁾.

Alguns desses pacientes apresentam doença pulmonar grave, necessitando VM e/ou suplementação de oxigênio por meses ou anos ⁽²⁵⁾. Estes lactentes pré-termo com DBP, principalmente se necessitam uso de oxigenoterapia domiciliar, apresentam repercussão negativa no seu crescimento somático, tendo sido observadas alterações significativas de redução de peso e perímetro cefálico aos 30 meses em pré-terms displásicos em uso de oxigênio, em relação aos que tiveram alta hospitalar em ar ambiente. Este fato pode ser explicado pelo maior gasto de energia devido à doença respiratória e às concomitantes dificuldades alimentares destes pacientes ⁽⁴⁷⁾. A DBP severa também apresenta sérias repercussões no desenvolvimento neurológico das crianças nascidas prematuramente, tendo sido demonstrado que esta doença é um fator independentemente associado à paralisia cerebral em sobreviventes da prematuridade, assim como a hemorragia intracraniana ⁽⁴⁸⁾.

1.4.2. Avaliação funcional nos primeiros anos de vida

A avaliação da função pulmonar em crianças menores de 1 ano de idade era, até há poucos anos, limitada, devido à ausência de testes não-invasivos e que não necessitassem da colaboração do pequeno paciente. A maioria dos estudos utilizava manometria esofágica e pletismografia de corpo inteiro para medir a resistência pulmonar e de vias aéreas ⁽⁴⁹⁾. Estas técnicas são invasivas, tecnicamente difíceis de serem realizadas, e requerem material dispendioso. Assim, a técnica conhecida como Compressão Torácica Rápida (ou manobras expiratórias forçadas parciais – MEFP) e, posteriormente, a Compressão Torácica Rápida a partir de Volumes Elevados (ou

manobras expiratórias forçadas completas)⁽⁵⁰⁾ foram desenvolvidas e validadas com sucesso em lactentes pequenos, mostrando-se reprodutíveis e comparáveis à espirometria realizada em crianças maiores e adultos, já tendo sido descritos valores de referência para as diversas faixas etárias na infância⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Historicamente, a maior incidência de danos respiratórios observados em crianças nascidas prematuramente tem sido atribuída a dois fatores: a imaturidade pulmonar e a intensidade do suporte ventilatório utilizado no período neonatal^(32-34, 37, 39, 41-44, 52-59). Neste contexto, McLeod e cols⁽³²⁾ encontraram associação entre redução de fluxos e de Capacidade Vital Forçada (CVF) em prematuros que necessitaram de VM por tempo superior a 28 dias e/ou uso prolongado de oxigênio em concentrações superiores a 40% durante a internação neonatal.

No entanto, estudos de coorte mais recentes sugerem que a idade gestacional⁽⁵⁹⁻⁶³⁾ e o peso de nascimento^(41, 52, 59, 64, 65) e/ou a presença de retardo de crescimento intra-uterino^(38, 41, 52, 59, 63-66, 68) possam ser determinantes mais importantes da função pulmonar na infância do que as intercorrências sofridas no período perinatal. Henderson-Smart e cols elencaram a idade gestacional e o baixo peso para a idade gestacional como fatores independentes para o desenvolvimento de doença pulmonar clínica com 36 semanas de idade em recém-nascidos menores de 32 semanas⁽⁶³⁾. Rona e cols⁽⁶⁵⁾ sugerem que cada semana a mais na gestação reduza o risco de sibilância severa posterior em 10%. Nikolajev e cols⁽⁶⁷⁾ encontraram fluxos (mas não volumes) reduzidos em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), quando comparadas a seus irmãos gêmeos adequados (AIG). Greenough e cols encontraram maior resistência e menor condutância de vias aéreas, sem alterações em volumes pulmonares, em pré-termos PIG menores de 2 anos de idade⁽⁶⁶⁾. Um estudo recente realizado por Dezateux e cols encontrou redução de fluxos

expiratórios em lactentes entre 4 e 12 semanas de vida, nascidos pequenos para a idade gestacional, avaliados através da técnica de Compressão Torácica Rápida ⁽⁶⁴⁾. Já foi postulado que fatores que interferem na vida intrauterina podem não apenas restringir o crescimento fetal (e conseqüentemente reduzir o peso de nascimento), mas também restringir de forma irreversível o crescimento pulmonar e das vias aéreas ⁽⁶⁸⁾. Desta forma, o retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) levaria a um padrão discordante de crescimento pulmonar e de vias aéreas, sendo estas mais estreitas em relação ao volume do parênquima (hipótese denominada *crescimento “dissinápico”*). Estas vias aéreas “alteradas” não conseguiriam acompanhar o crescimento normal do parênquima no período pós-natal, resultando, assim, em redução de fluxos expiratórios ⁽⁶⁷⁾. Os principais estudos de função pulmonar em lactentes pré-termo nos primeiros anos de vida estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1. Principais estudos de função pulmonar em lactentes prematuros

Autor	Pacientes	Idade corrigida no TFP	Método	Resultados
Tepper et al. ⁽⁴⁹⁾ USA – 1986	20 PT c/ DBP 111 PT e RNT sadios	Pré-alta e 17 meses	Diluição Hélio <i>Mixing index</i> MEFP	Fluxos e <i>mixing index</i> ↓ nos DBP e piores no 2º teste
Yuksel & Greenough ⁽²⁷⁾ UK – 1992	21 PT sadios	6-20 meses 2 medidas	Pletismografia Diluição Hélio	↑ RRs e CRF
Merth et al. ⁽²⁸⁾ Holanda – 1995	26 PT sadios 43 RNT	0 – 60 semanas	Complacência Diluição Hélio <i>Mixing Index</i>	CRS, volumes pulmonares e <i>mixing index</i> sem diferença entre os grupos

Baraldi et al. ⁽⁷⁷⁾ Itália – 1997	24 PT c/DBP	10-20 dias de vida 3,6,9,12,24 meses	<i>Single breath</i> <i>Washout N2</i> MEFP	CRS ↓, RRS ↑ e CRF ↓ inicialmente mas normais com 2 anos. Fluxos permanecem ↓
Hoo et al. ⁽⁹⁴⁾ UK – 2002	24 PT sadios	3 semanas e 1 ano	MEFP	Fluxos normais no primeiro teste mas ↓ no segundo
Hjalmarson & Sandberg ⁽¹³⁾ Suécia – 2002	32 PT sadios 53 RNT	32-37 semanas 40 semanas	<i>Washout N2</i> Complacência Resistência	PMT c/ ↓ CRF, CRS e <i>gas mixing</i> nos dois exames
Robin et al. ⁽²¹⁾ USA – 2004	28 PT c/ DBP	< 3 anos	MEFVE Pletismografia	DBP c/ ↓ fluxos, ↑ CRF e VR CPT normal
Friedrich et al. ⁽¹⁰²⁾ Brasil – 2006	35 PT sadios 24 RNT	Após 40 semanas Corrigidas	MEFVE	PT c/ ↓ fluxos Volumes pulmonares iguais

TFP = teste de função pulmonar; PT = pré-termos; *Mixing index* = índice de homogeneidade da ventilação; RRS = resistência do sistema respiratório; MEFVE = manobras expiratórias forçadas com volumes elevados.

1.4.3. Seguimento funcional de lactentes pré-termo com e sem DBP

As conseqüências funcionais da DBP há décadas são conhecidas em crianças maiores, mas o desenvolvimento de novas técnicas para avaliar função pulmonar em lactentes tornou possível a sua detecção já nos primeiros meses ou anos de vida.

A maioria dos estudos com pacientes que apresentaram DMH ou DBP ^(34, 37, 39, 41, 43, 44, 52, 56, 57, 59, 69-81) demonstrou um aumento da incidência de sibilância (até

60% entre os 7-10 anos) ^(21, 82, 83) e comprometimento da função pulmonar ^(42, 73), com alterações principalmente obstrutivas (hiperinsuflação, redução de complacência e aumento de resistência) durante a infância e a adolescência. Em 2004 Robin e cols ⁽²¹⁾ examinaram a função pulmonar de crianças com história de DBP utilizando manobras expiratórias forçadas completas e observaram uma redução significativa de função pulmonar no grupo displásico, caracterizada por sinais de obstrução leve a moderada (redução de fluxos) e alçapamento aéreo, comparados a controles normais a termo. Kilbride encontrou resultados semelhantes em crianças nascidas pré-termo testadas com 11 anos de idade ⁽⁸⁴⁾. Jacob e cols relataram ainda uma reduzida tolerância ao exercício em crianças de 10 anos com história de DBP. Este grupo utilizava 93% da sua reserva ventilatória durante o exercício, em comparação aos 59% utilizados por um grupo controle a termo ⁽⁸⁵⁾. A transferência de monóxido de carbono durante o repouso e o exercício também se demonstrou reduzida em sobreviventes de DBP, além da redução na saturação de oxigênio, quando comparados a crianças a termo, testadas aos 7 anos de idade ⁽⁸⁶⁾, provavelmente refletindo uma alteração significativa e persistente no desenvolvimento da superfície de trocas gasosas ⁽⁸⁷⁾.

Ao contrário do que classicamente se imaginava, alguns autores não encontraram diferenças na prevalência de alterações respiratórias ao comparar crianças que necessitaram de VM ⁽⁸⁸⁾ ou O₂ inalatório, tampouco observando relação significativa entre o PIP utilizado, a duração da VM e alterações na função pulmonar ^(41, 59, 61, 72). Coates e cols sugeriram que a redução de fluxos seja explicada por um aumento na resistência de grandes vias aéreas, provavelmente secundária ao parto prematuro, e que a DMH e/ou os tratamentos ventilatórios neonatais provocassem, de maneira sobreposta, uma elevação na resistência das pequenas vias aéreas, o que

poderia explicar a maior incidência de doenças obstrutivas neste grupo no decorrer dos anos ⁽⁴³⁾.

Algumas alterações características de DBP foram observadas em estudos histopatológicos ^(38, 69, 89), com redução do número de alvéolos, espessamento do septo interalveolar, desarranjo de tecido elástico e fibroso, dilatação de ductos e hiperdistensão alveolar, além de redução do calibre e hipertrofia do músculo liso das vias aéreas, atelectasias e espessamento capilar, em análises de casos típicos de DBP. Alterações semelhantes, embora em menor extensão, foram encontradas também em pacientes que necessitaram apenas de mínima pressão positiva em VM ^(34, 89). Esta seqüência de danos deve, teoricamente, afetar adversamente o crescimento e o desenvolvimento pulmonar, levando às alterações clínicas e funcionais observadas posteriormente.

O seguimento longitudinal das crianças com DBP apresenta alguns resultados conflitantes. Enquanto Gerhardt e cols ⁽⁷⁰⁾, através da técnica de *washout* de nitrogênio, observaram uma melhora progressiva na complacência e na condutância de crianças pré-termo com DBP (alcançando níveis próximos do normal aos três anos de idade), a maioria dos estudos de seguimento registra uma função pulmonar que se mantém alterada durante os primeiros meses ou anos de vida, com redução importante especialmente nos fluxos expiratórios ^(49, 71, 90). Diversos estudos de seguimento de pacientes com DBP demonstraram alterações pulmonares inclusive durante a adolescência e a idade adulta ^(80, 84, 88, 91).

Apesar de uma melhora relativa ao longo da infância demonstrada na maior parte dos estudos ⁽⁸²⁾, principalmente nos volumes pulmonares (secundária ao crescimento do parênquima pulmonar através da multiplicação dos alvéolos), o acompanhamento dessas crianças a longo prazo tem revelado persistência de uma

substancial redução nos fluxos aéreos, sugerindo obstrução e hiper-responsividade das vias aéreas ⁽⁹²⁾. Esta permanência de alterações ventilatórias poderia significar uma adição de efeitos adversos relacionados ao parto pré-termo somado à DBP, em uma idade na qual há um crescimento somático acelerado, fazendo com que as vias aéreas não consigam acompanhar este ritmo de crescimento. Estes resultados poderiam, assim, ser decorrentes do manejo neonatal referente principalmente ao modo de ventilação assistida e à freqüente exposição (até há poucos anos) a altas doses de esteróides sistêmicos utilizados para prevenir ou tratar quadros de DBP ⁽⁸⁷⁾. Sabe-se atualmente que os corticosteróides atrasam e alteram o processo de alveolarização no pulmão em desenvolvimento. Pequenos recém-nascidos pré-termo que foram a óbito por DBP apresentam, à necrópsia, pulmões extremamente “simplificados”, com aumento do tamanho e redução importante do número de alvéolos, bem como uma vasculatura displásica. Estas alterações parecem persistir por meses em animais expostos à VM excessiva ⁽⁹³⁾. Os principais estudos de função pulmonar em crianças pré-termo durante a infância e adolescência estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Principais estudos de função pulmonar em crianças pré-termo na infância e na adolescência

Autor	Pacientes	Idade ao TFP	Método	Principais Resultados
Coates et al. ⁽⁴³⁾	7 PT c/ VM	6-10 anos	Espirometria	Fluxos ↓ em todos os PT
Canada – 1977	7 PT s/ O2 7 RNT		Pletismografia	(principalmente VM e DBP)
Smyth et al. ⁽⁷⁴⁾	9 PT c/ DBP	8 anos	Espirometria,	PT c/ ↑ VR/CPT, ↓
Canadá – 1981			broncoprovocação,	fluxos e

			pletismografia, diluição Hélio	↑ hiper-reatividade
Mansell et al. ⁽⁶⁰⁾	26 PT sadios	5-9 anos	Espirometria,	Dois grupos PT c/ fluxos
USA – 1987	18 PT c/ VM + DMH 18 RNT		pletismografia, diluição Hélio, <i>washout</i> N2	e condutância semelhantes mas ↓ em relação aos RNT
Galdès-Sebaldt et al. ⁽⁶¹⁾	49 PT 24 RNT	10-13 anos	Espirometria, broncoprovocação DLCO, pletismografia	PT c/ alçaponamento aéreo e ↓ fluxos; ↑ HB; ↓ DLCO em PT
USA – 1989				
Kitchen et al. ⁽⁴¹⁾	209 PT	8 anos	Espirometria,	FP comparável aos RNT
Austrália – 1992	60 RNT		pletismografia	e s/ relação c/eventos perinatais
Rona et al. ⁽⁶⁵⁾	2.036 PT e RNT	6,5 – 11 anos	Espirometria	Baixo peso ao nascer associado à redução de fluxos
UK – 1993				
Parat et al. ⁽⁶⁹⁾	15 PT c/ DBP	7-10 anos	Espirometria,	R _L ↑ , C _L ↓ e fluxos ↓
França – 1995	9 PT sadios 10 RNT		teste exercício C _L e R _L diluição Hélio	nos DBP e, em menor grau, em PT s/ DBP; Intolerância leve aos exercícios
Hakulinen et al. ⁽⁵²⁾	20 PT c/ DBP	7-11 anos	Espirometria,	PT (todos) com fluxos ↓
Finlândia – 1996	11 PT c/ DPC 20 RNT		pletismografia, DLCO	e capacidade de difusão; volumes normais. ↓ DLCO em PMT
McLeod et al. ⁽³²⁾	292 PT	8-9 anos	Espirometria,	Fluxos e volumes ↓ nos
UK – 1996	574 RNT		tolerância ao exercício	PT, mais hiper- reatividade; associação com VM e O ₂ mas não

				com PN e IG
Pelkonen et al. ⁽³⁷⁾	12 PT c/ DBP	8-14 anos	Espirometria,	PT c/ fluxos ↓ (princ ^{te} os
Finlândia – 1997	17 PT s/ DBP		broncoprovocação	c/ DBP);
	22 RNT			DBP mais hiper-reativos
Giacioia et al. ⁽⁴⁶⁾	12 PT c/ DBP	Idade	Espirometria	DBP c/ ↓ fluxos;
USA – 1997	12 PT s/ DBP	escolar		PT s/ DBP c/ ↓ fluxos
	12 RNT			mas NS
Jacob et al. ⁽⁷⁹⁾	15 PT c/ DBP	Idade	Espirometria,	DBP c/ fluxos ↓, CRF
Canadá – 1998	15 PT s/ DBP	escolar	pletismografia	e VR ↑; volumes
				similares
Schraeder et al. ⁽⁵⁴⁾	30 PT	10-11 anos	Espirometria,	PT com fluxos ↓ e hiper-
USA – 1998	45 RNT		broncoprovocação	reatividade ↑ mas NS
Doyle et al. ⁽⁷²⁾	67 PT < 1kg	8 e 14	Espirometria,	Com melhora
Austrália – 1999	86 PT 1-1,5 kg	anos	pletismografia	progressiva, mas PT c/
				fluxos sempre menores;
				volumes normais
Anand et al. ⁽⁸⁸⁾	128 PT < 1,5 kg	15 anos	Espirometria	FVC e VEF1
UK – 2003	128 controles		Questionário	semelhantes
				FEF ₂₅₋₇₅ e VEF1/FVC
				reduzidos nos PT. S/
				relação com VM
				neonatal ou RCIU
Kilbride et al. ⁽⁸⁴⁾	50 PT < 801 g	11 anos	Espirometria	PT c/ ↓ fluxos e VEF1,
EUA – 2003	25 controles a			principalmente c/
	termo			história de DBP

PT = pré-termos; DLCO = difusão do monóxido de carbono; FP = função pulmonar;
 C_L = complacência pulmonar; R_L = resistência pulmonar;
 NS = não-significativo

Apesar da extensa quantidade de estudos com sobreviventes de DBP, existem poucos trabalhos na literatura recente avaliando a função pulmonar de lactentes nascidos pré-termo que não apresentaram doenças respiratórias no período neonatal (13, 28, 43, 57, 59-62, 69, 94-96). A maioria dos estudos de função pulmonar realizada em crianças maiores e adolescentes nascidos prematuramente e considerados “sadios” refere-se a grupos de pré-termos nascidos nas décadas de 70 e 80; entretanto, os grupos de pré-termos que hoje egressam dos centros de terapia intensiva neonatal mostram-se substancialmente diferentes daqueles sobreviventes das décadas anteriores.

Além disso, os inúmeros fatores que determinam a função pulmonar na vida adulta têm efeitos cumulativos e incluem não somente os eventos perinatais, como também todos os eventos adversos posteriores. Assim sendo, estudos realizados após a infância podem ter seus resultados bastante influenciados por fatores ambientais como tabagismo ativo ou passivo, poluição atmosférica e infecções virais, diluindo a importância da prematuridade como fator de risco para doença respiratória e mascarando o seu real impacto nos primeiros anos de vida.

Grande parte dos estudos disponíveis foi realizada com crianças em idade escolar e em adolescentes, quando já se poderia obter colaboração para efetuar testes espirométricos (43, 57, 59-61, 69, 88, 95, 97). Além disso, na maior parte destas pesquisas envolvendo crianças pré-termo consideradas “sadias”, não foram excluídos recém-nascidos que necessitaram de ventilação assistida por breves períodos, bem como crianças que desenvolveram graus leves de DPC (43, 57, 59-61, 69, 94). Já foi demonstrado que poucos minutos de ventilação com pressão positiva são suficientes para iniciar um dano epitelial nas vias aéreas de neonatos imaturos, visto que estes são mais propensos a danos pulmonares devido à imaturidade das junções celulares no

pulmão, aos baixos níveis de enzimas antioxidantes e às baixas concentrações de fatores promotores de diferenciação e regeneração pulmonar ^(98, 99). Devido a estas limitações, a maioria destas pesquisas não foi capaz de diferenciar se as complicações respiratórias encontradas nesta população eram unicamente devidas à prematuridade, por si só, ou aos danos pulmonares decorrentes do suporte ventilatório utilizado no período perinatal ⁽⁵⁹⁾. Soma-se ainda o fato de que a maioria destes estudos foi realizada há pelo menos duas décadas, período onde a tecnologia utilizada e o conhecimento das patologias neonatais eram bastante diversos da era atual. Nas décadas de 70 e 80 não era rotineiro o uso de surfactante e de esteróides antenatais, contribuindo, assim, para um índice maior de mortalidade. Além disso, as terapêuticas ventilatórias eram significativamente mais agressivas, visto que por muito tempo desconhecia-se o conceito de dano pulmonar por barotrauma, volutrauma ou toxicidade por oxigênio. Estes fatores tornam os grupos de bebês pré-termo que atualmente egressam dos centros de terapia intensiva neonatal substancialmente diferentes dos grupos anteriormente estudados, tanto no que diz respeito ao grau de prematuridade quanto aos tratamentos recebidos durante a internação neonatal, tornando-os dificilmente comparáveis uns aos outros.

O período compreendido entre os primeiros 12 meses de vida caracteriza-se por uma grande velocidade de crescimento somático e, conseqüentemente, pulmonar, além de ser o responsável pela apresentação da maior parte dos problemas respiratórios da infância, sejam ou não decorrentes de intercorrências sofridas no período neonatal. Considerando-se que, até as 36 semanas de gestação, apenas a fase sacular do desenvolvimento pulmonar intra-uterino está completa ⁽⁵³⁾, o nascimento prematuro associa-se com uma interrupção do padrão natural de desenvolvimento pulmonar, podendo resultar em alterações nas propriedades mecânicas dos pulmões e

das vias aéreas. Uma alteração de função pulmonar já em uma idade precoce explicaria a alta morbi-mortalidade por doenças respiratórias nesta população durante o primeiro ano de vida e poderia, eventualmente, estar associada com alterações obstrutivas crônicas na vida adulta. Neste contexto, mais recentemente, alguns autores sugeriram que a prematuridade *per se* pudesse ser um fator de risco independente para a alteração de função pulmonar posterior ^(32, 60, 61, 69, 88, 94, 100). Estas alterações seriam mais aparentes nos primeiros anos de vida, tornando-se menos evidentes no decorrer dos anos seguintes ⁽¹³⁾.

Foram encontrados poucos estudos recentes avaliando função pulmonar em lactentes pré-termo sadios examinados durante os primeiros meses de vida. Merth e cols ⁽⁷⁸⁾ mediram a Capacidade Residual Funcional (CRF) e a complacência do sistema respiratório (CRS) em lactentes pré-termo antes dos 12 meses, não tendo encontrado diferenças na comparação dos mesmos com bebês a termo, quando utilizada a idade pós-conceptual corrigida. Entretanto, o estudo publicado em 2002 por Hjalmanson ⁽¹³⁾ em lactentes pré-termo com 40 semanas de idade pós-concepcional demonstrou uma redução significativa da CRF e da CRS, demonstrando uma disfunção nas unidades respiratórias terminais e um aumento no recolhimento elástico, em relação a lactentes a termo. Estes resultados seriam consequência de uma alteração no período da alveolarização. Devido ao fato de o desenvolvimento das vias aéreas preceder o desenvolvimento dos alvéolos e da microvasculatura pulmonar, os distúrbios do desenvolvimento do parênquima podem ser mais severos do que as alterações das vias aéreas, quando testados pouco tempo após o nascimento prematuro.

Yuksel ⁽²⁷⁾, já em 1992, encontrou um aumento da resistência de vias aéreas e da CRF em lactentes pré-termo sadios aos 6 e aos 20 meses corrigidos, sugerindo um desenvolvimento alveolar e de vias aéreas alterado neste grupo de bebês.

O primeiro estudo que avaliou fluxos pulmonares em pré-termos sadios durante o primeiro ano de vida foi o realizado por Hoo e cols ⁽⁹⁴⁾, que observou uma redução significativa de VmaxCVF (fluxo máximo na capacidade vital forçada) em pré-termos sadios, comparados a controles a termo, tendo sido observada, adicionalmente, uma piora nos fluxos expiratórios no decorrer do primeiro ano de vida. Estes resultados são polêmicos, pois a expectativa é a melhora da função pulmonar na medida em que há o crescimento das vias aéreas, nos primeiros anos de vida.

Gappa e cols ⁽¹⁰¹⁾ apresentaram dados referentes a crianças pré-termo com e sem DBP coletados em 3 países europeus (Inglaterra, Alemanha e Noruega), e também sugeriram uma redução da função pulmonar deste grupo com 1 ano de idade, independente da severidade da doença subjacente ou do modo de ventilação no período neonatal. Estes dados necessitam confirmação em um estudo prospectivo maior, mas enfatizam a importância das medidas pulmonares seriadas, utilizando-se um grupo controle adequado ao se interpretar os efeitos a longo prazo do manejo ventilatório neonatal.

O estudo realizado por Friedrich e cols ⁽¹⁰²⁾ realizou testes de função pulmonar através da Técnica de Compressão Torácica Rápida a partir de volumes elevados em bebês pré-termo sadios. Os autores demonstraram que estes pacientes apresentam capacidade vital normal mas fluxos expiratórios reduzidos nos primeiros 6 meses de vida, sugerindo que, precocemente, estes bebês pré-termo já têm uma função aérea reduzida, mas com tamanhos pulmonares dentro da normalidade. Esta

redução de fluxos com volumes pulmonares normais foi acompanhada de uma alta incidência posterior (até 1 ano de vida) de sibilância no grupo estudado. Alguns resultados deste estudo já foram previamente publicados ⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾.

Nos estudos de seguimento funcional deste grupo de crianças pré-termo, alguns autores demonstraram melhora dos sintomas respiratórios e até mesmo da função pulmonar no decorrer da infância e da adolescência ^(41, 48, 54, 70, 72, 80-82, 105). No entanto, há evidências crescentes de que muitas alterações possam persistir até a infância tardia ou mesmo até a idade adulta ^(39, 48, 49, 52, 56, 59, 69, 74, 81, 82, 105).

Doyle e cols ⁽⁷³⁾, ao medir função pulmonar de crianças pré-termo nascidas com menos de 1000 gramas que chegaram aos 14 anos, comparados a controles a termo, relataram que, embora a incidência de sintomas, a prevalência de asma e de re-hospitalizações entre os 2 grupos tenham sido semelhantes, mesmo entre os portadores de DBP, os fluxos expiratórios encontravam-se reduzidos nas crianças pré-termo (32% x 8% nos controles), com 22% apresentando repercussões clínicas. Por outro lado, as variáveis que refletem os volumes pulmonares e o alçapamento de ar foram semelhantes nos 2 grupos. Chan observou que, enquanto a complacência e o volume de gás total normalizavam no decorrer do primeiro ano de vida (refletindo uma multiplicação acelerada dos alvéolos), a condutância permanecia reduzida no decorrer dos anos seguintes, sugerindo pouco “*catch-up*” no calibre das vias aéreas ^(39, 76). Schraeder e cols não encontraram alterações significativas na função pulmonar, sintomas respiratórios e hiper-reatividade em um grupo de escolares nascidos prematuramente (ventilados e não-ventilados, displásicos e não-displásicos), testados com 10 a 11 anos de idade. No entanto, o grupo nascido pré-termo apresentou função pulmonar reduzida se comparado a crianças a termo, embora estes resultados não tenham sido estatisticamente significativos,

provavelmente pelo pequeno número de pacientes testados (n=30). Além disso, os questionários preenchidos pelos pais ou responsáveis demonstraram uma história respiratória prévia mais complicada nestas crianças⁽⁵⁴⁾.

A maior parte dos estudos de seguimento longitudinal demonstrou uma melhora apenas de volumes pulmonares, enquanto os fluxos expiratórios geralmente permaneciam alterados durante a infância e a adolescência. Assim, existe a preocupação de que possa ocorrer uma acelerada deterioração da função pulmonar na vida adulta, favorecendo o surgimento de doença obstrutiva crônica precoce^(39,72).

Estes últimos estudos ressaltam a importância da prematuridade *per se* no crescimento pulmonar subsequente, aliando-se à proposta de Alan Jobe⁽⁸⁷⁾ de que estas crianças estariam funcionalmente “*crescendo além de suas vias aéreas*”. Os mecanismos subjacentes a estas observações permanecem especulativos, mas talvez incluam o fato de que a maturação, o crescimento dimensional e a septação alveolar ocorrem de maneira distinta após um nascimento prematuro, podendo assim resultar em vias aéreas mais complacentes, menores e/ou com menos “conexões” alveolares⁽¹⁰¹⁾. Estas teorias levam à hipótese de que a doença pulmonar crônica da prematuridade esteja associada à doença crônica obstrutiva em períodos posteriores à infância⁽⁴⁾. Em resumo: há evidências crescentes de que a redução da função pulmonar que se segue ao parto pré-termo possa estar relacionada a alterações de desenvolvimento, independentemente da severidade da doença inicial e dos efeitos decorrentes das terapias ventilatórias utilizadas, e que os cuidados antenatais e a prevenção da prematuridade são tão importantes para a futura saúde pulmonar a longo prazo quanto novos aprimoramentos nas estratégias de ventilação no período neonatal⁽¹⁰¹⁾.

1.5. Os testes de função pulmonar

Visto que os distúrbios ventilatórios predominantes nas enfermidades crônicas decorrentes da prematuridade são predominantemente obstrutivos (38, 39, 40, 44), o método de escolha para a avaliação funcional nesta população deve ter boa sensibilidade para detecção da redução de fluxos expiratórios. Em crianças maiores e em adultos, o teste mais usado com este propósito é a manobra expiratória forçada, conhecida por espirometria. Em crianças não-cooperativas, com menos de 3 anos de idade, foi desenvolvido, há cerca de duas décadas (106, 107), um método que possibilitou a avaliação dos mesmos parâmetros obtidos através da espirometria, conhecido como Compressão Torácica Rápida a partir de volumes pulmonares elevados ou Manobra Expiratória Forçada Completa (108). Este método consiste na inflação pulmonar a um volume próximo à Capacidade Pulmonar Total (CPT), seguida de uma compressão torácica até o Volume Residual, possibilitando a análise da curva fluxo-volume através dos mesmos parâmetros obtidos em faixas etárias maiores, com a espirometria (108). Adicionalmente, este método tem o potencial de permitir o acompanhamento da função pulmonar do nascimento à vida adulta. Valores de referência foram recentemente disponibilizados na literatura, oferecendo a possibilidade de comparações entre esta amostra normal e indivíduos portadores de doenças respiratórias (50).

1.6. Justificativa do estudo

A prematuridade tem sido historicamente associada ao aumento da morbidade e da mortalidade por doenças respiratórias obstrutivas crônicas, conforme demonstrado em diversos estudos (43, 57, 59-61, 69, 95). Estas crianças apresentam uma maior incidência de bronquiolite durante os primeiros meses de vida, bem como um risco aumentado de alteração de função pulmonar nos anos subseqüentes (43, 57, 59-61, 69, 95). Testes de função pulmonar em sobreviventes da prematuridade evidenciaram redução de fluxos expiratórios, mesmo naqueles que não apresentaram doenças respiratórias significativas no período neonatal (32, 60, 61, 69, 100, 102). O seguimento destes pacientes geralmente indica espirometrias próximas do normal durante a infância mais tardia e a adolescência, sugerindo que tenha havido um “*catch-up*” de função pulmonar nestes pacientes. Foram encontrados apenas 2 estudos utilizando medidas espirométricas seriadas em crianças nascidas pré-termo sem doença respiratória (13, 94). Se estes pacientes devem apresentar um “*catch-up*” de função pulmonar em algum momento de sua infância, imagina-se que este venha a ocorrer durante o primeiro ano de vida, período no qual existe um crescimento pulmonar acelerado.

Considerando-se a incidência aumentada de doenças respiratórias obstrutivas nos primeiros anos de vida, a morbimortalidade que as patologias respiratórias acarretam nesta faixa etária, a escassez de estudos neste período e a relevância de dados acerca da função pulmonar de sobreviventes da prematuridade, este estudo propõe-se a avaliar a função pulmonar através de manobras expiratórias forçadas em uma amostra de lactentes pré-termo sadios no decorrer dos primeiros anos de vida.

Assim, torna-se possível avaliar o crescimento e o desenvolvimento pulmonar destas crianças, compará-las a lactentes a termo e estimar a probabilidade da ocorrência de doenças respiratórias nos primeiros anos de vida. Neste estudo, avaliamos as mudanças longitudinais na função pulmonar neste grupo de lactentes pré-termo saudáveis, sem doença respiratória neonatal.

1.7. Hipótese

A hipótese deste estudo é de que a função pulmonar do grupo de bebês nascidos prematuramente apresente uma melhora gradativa no decorrer dos 2 primeiros anos de vida, demonstrando um crescimento das vias aéreas destas crianças, embora provavelmente estes lactentes permaneçam com fluxos expiratórios reduzidos quando comparados a lactentes normais a termo.

2 OBJETIVOS

A) Medir a função pulmonar de lactentes pré-termo sem patologias respiratórias neonatais, durante os primeiros 2 anos de vida;

B) Avaliar o crescimento pulmonar deste grupo de lactentes pré-termo saudáveis;

C) Comparar o crescimento pulmonar destes lactentes pré-termo com lactentes normais nascidos a termo;

B) Analisar o efeito de variáveis perinatais no crescimento pulmonar do grupo pré-termo.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo

Estudo de coorte prospectivo com controles históricos.

3.2. Local de realização do estudo

Os pacientes pré-termo foram recrutados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital São Lucas da PUC (HSL) e no Ambulatório de Crianças Vulneráveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e os testes de função pulmonar foram realizados no laboratório de função pulmonar para lactentes, situado no Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB) do Hospital São Lucas da PUC – Porto Alegre.

O grupo controle foi recrutado em um grande estudo longitudinal norte-americano realizado nas cidades de Indianápolis (*James Whitcomb Riley Hospital for Children*) e Columbus (*Children's Hospital*) em 1999, previamente publicado⁽⁵⁰⁾. Os testes de função pulmonar deste grupo foram realizados em 2 momentos, na cidade de Indianapolis.

3.3. Seleção da amostra

3.3.1. Grupo em estudo

Foram incluídos inicialmente todos os recém-nascidos (RNs) com idade gestacional (IG) igual ou inferior a 35 semanas, nascidos no período de agosto de 2001 a agosto de 2002, que internaram na UTI Neonatal do HSL-PUC. Também foram incluídos pacientes pré-termo encaminhados do Ambulatório de Crianças Vulneráveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Este ambulatório tem como objetivo acompanhar os lactentes de alto risco egressos da UTI Neonatal do HCPA, desde a sua alta hospitalar até os 4 anos de idade. Estas crianças apresentavam os mesmos critérios de inclusão do grupo de bebês pré-termo recrutados no HSL, e foram incluídas devido à facilidade de encaminhamento destes lactentes para realizarem os testes de função pulmonar no HSL.

A idade gestacional foi estimada a partir dos dados maternos da data da última menstruação ou de ecografia obstétrica precoce (até 20 semanas de gestação). Quando estas se demonstravam imprecisas, foi utilizada a idade gestacional estimada por ecografia obstétrica tardia (a partir de 20 semanas de gestação) ou idade gestacional estimada pelo pediatra após o nascimento, através do método de New Ballard⁽¹⁰⁹⁾.

Foi montado um instrumento para coleta de dados acerca da gestação, do parto e das características do RN. Estes dados eram coletados através de revisão dos prontuários dos RNs, além de entrevistas com as mães, para obtenção das demais

informações necessárias. As mães eram esclarecidas do motivo da entrevista e dos procedimentos referentes ao teste de função pulmonar a ser realizado. Após consentimento verbal, o termo de consentimento informado era assinado, permanecendo uma cópia do mesmo em poder dos pais.

Quando necessário, também os prontuários maternos eram revisados para a obtenção de informações pendentes. Os prontuários dos recém-nascidos eram revisados semanalmente enquanto da permanência destes na UTI neonatal, para registro das intercorrências ocorridas durante a internação.

Foram excluídos desta etapa inicial do estudo os recém-nascidos pré-termo que apresentassem qualquer um dos critérios descritos a seguir:

- RNs que necessitaram VM por qualquer motivo, por qualquer período e em qualquer momento da internação na UTIN;
- RNs que necessitaram de oxigenoterapia suplementar por período superior a 48 horas;
- RNs que fizeram uso de corticosteróides por qualquer via ou motivo durante a internação na UTIN;
- RNs com malformações graves que pudessem interferir na função pulmonar, ou malformações que necessitassem de correções cirúrgicas em curto espaço de tempo, de modo que fariam uso de VM;
- RNs transferidos para o HSL de outras localidades e cujos dados referentes à gestação e ao parto estivessem incompletos, bem como RNs transferidos de volta às suas localidades de origem.

Não foram excluídos os RNs que internaram no HSL-PUC transferidos de outras localidades, desde que estivessem disponíveis todos os dados necessários para

a caracterização do RN, e desde que o mesmo permanecesse internado no HSL até o momento da alta, não sendo novamente transferido para sua localidade de origem.

3.3.2. Grupo controle

O grupo controle foi recrutado em um grande estudo longitudinal norte-americano realizado em 1999 e publicado em 2000⁽⁵⁰⁾ com o objetivo de estabelecer valores de referência de função pulmonar em lactentes sadios a termo nos primeiros anos de vida, além de avaliar crescimento pulmonar de modo longitudinal neste grupo. Estes pacientes foram recrutados em 2 hospitais pediátricos já citados anteriormente, nas cidades de *Indianápolis (Indiana)* e *Columbus (Ohio)*, e também foram testados em 2 momentos nos primeiros anos de vida.

Foram excluídas do estudo as crianças nascidas prematuramente (menores de 36 semanas de idade gestacional), as que apresentavam malformações congênitas, sibilância recorrente (mais de um episódio), uso de medicações respiratórias como corticoterapia ou broncodilatadores ou condição clínica que desaconselhasse o procedimento (malformações, cardiopatia, neoplasias). Além disso, os lactentes que apresentassem infecções de vias aéreas superiores tinham seu teste postergado por pelo menos 3 semanas.

Não foram excluídos os lactentes que houvessem apresentado apenas 1 episódio de sibilância, desde que o mesmo apresentasse poucos dias de duração e não necessitasse internação hospitalar.

A história de exposição ao fumo durante a gestação ou após o nascimento, bem como a história familiar de asma eram acessados no momento do exame, e um termo de consentimento era assinado pelos pais ou responsáveis.

3.4. Variáveis estudadas nos 2 grupos – pré-termo e controle:

Dados maternos:

- Raça (branca ou não-branca). A raça materna foi diferenciada apenas entre branca ou não-branca de acordo com o fenótipo materno, devido à miscigenação racial existente, com conseqüentes múltiplos fenótipos possíveis, o que dificultaria a análise estatística desta variável.

Dados referentes à gestação e ao parto:

- Tabagismo durante a gestação;
- Idade gestacional obstétrica: medida em semanas, estimada através de ecografia pré-natal precoce (até 20 semanas) ou data precisa da última menstruação.

Dados referentes ao RN:

- Sexo;
- Peso de nascimento.

Dados de seguimento dos lactentes:

- Idade, peso e comprimento nas datas das testagens funcionais. No grupo pré-termo, foi utilizada a idade gestacional corrigida para 40 semanas;
- Historia pessoal de infecção respiratória inferior ou sibilância até o momento da realização do 2º estudo.

Variáveis de desfecho:

- Fluxos e volumes pulmonares. Estas variáveis foram medidas em 2 momentos, através dos testes de função pulmonar. A partir destes valores era gerada a variável Δ função pulmonar, que reflete o crescimento da variável em questão entre o primeiro e o segundo exame, a fim de se avaliar o crescimento pulmonar entre os testes. As variáveis de crescimento pulmonar foram ajustadas para a idade e o comprimento de cada criança, e adicionalmente ajustadas para a variação de crescimento de volumes pulmonares, ou Δ FVC.

3.4.1. Dados perinatais analisados exclusivamente no grupo pré-termo:

- História materna de ruptura prematura de membranas (RUPREME) e infecção materna no momento do parto. O diagnóstico de ruptura prematura de membranas era realizado pelo médico obstetra, e a informação era retirada do prontuário materno. Foi caracterizada infecção materna a vigência de infecção do trato urinário detectada no período antenatal (em tratamento ou não), febre

materna, sinais de corioamnionite e uso de antibioticoterapia materna no período antenatal imediato;

- Uso de corticoterapia antenatal: número de doses administradas à mãe;
- Tabagismo materno durante a gestação: foi considerada exposição antenatal o relato materno de uso de qualquer quantidade de tabaco em qualquer momento da gestação.
- Idade gestacional pediátrica: medida em semanas, pelos métodos de Capurro ou de New Ballard. Quando a idade obstétrica era desconhecida, imprecisa ou diferia em mais de duas semanas da idade pediátrica estimada pelos métodos citados, foi levada em consideração a idade pediátrica;
- Adequação do peso para a idade gestacional: o RN foi classificado em pequeno, adequado ou grande para a idade gestacional, de acordo com as curvas correntemente utilizadas ⁽¹¹⁰⁾. A curva de Alexander foi escolhida devido ao fato de ser a curva correntemente utilizada na UTI neonatal do HCPA para a classificação do RN em adequado ou pequeno para a idade gestacional;
- Oxigenoterapia suplementar: tempo de uso (em dias ou horas), modo (CPAP, campânula, cateter nasal ou oxigênio na incubadora) e concentração máxima utilizada;
- Idade corrigida, peso e comprimento do lactente nas datas de realização do exame. A idade corrigida consiste na idade do paciente no momento do exame considerando-se que o mesmo houvesse nascido com 40 semanas de idade gestacional.

3.5 Seguimento dos lactentes pré-termo

Cerca de um mês após a alta hospitalar, era realizado contato telefônico com as mães dos lactentes pré-termo. Os RNs maiores de 40 semanas de idade gestacional pós-menstrual que já houvessem atingido 3,5 kg e que não houvessem apresentado qualquer episódio de sibilância, bem como nenhuma intercorrência respiratória grave, com necessidade de internação hospitalar, eram submetidos ao teste de função pulmonar. Nos casos de infecção de vias aéreas superiores recentes, os testes eram postergados pelo período de duas a três semanas após a criança estar assintomática. Os pacientes pré-termo que houvessem apresentado episódio de sibilância antes da realização do teste de função pulmonar eram excluídos do estudo neste momento.

Após 1 ano de idade corrigida, as mães eram novamente contactadas por telefone para agendar a realização do segundo teste de função pulmonar. A testagem funcional era postergada por, no mínimo, 4 semanas caso houvesse episódio de sibilância ou infecção de vias aéreas inferiores no grupo dos lactentes pré-termo antes do 2º exame. Os pacientes continuamente sintomáticos até os 24 meses de idade, impossibilitados de realizar o exame, foram, então, encaminhados para avaliação e tratamento com pneumologista pediátrico e excluídos do estudo.

3.6. Realização dos Testes de Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar dos lactentes pré-termo foram realizados no Laboratório de Pediatria do Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital São Lucas da PUC, conforme agendamento prévio. Os lactentes pertencentes ao grupo controle foram testados em *Indianápolis* e em *Columbus*, EUA, em um período anterior, através da mesma técnica realizada no presente estudo.

3.6.1. Preparo do paciente

O lactente era inicialmente pesado em balança digital com precisão de 10 gramas, apenas com fraldas e, após a sedação com hidrato de cloral (75 a 85 mg/kg para os lactentes pré-termo e 100 mg/kg para as crianças a termo), medido em antropômetro com precisão de 0,1 cm. O paciente era então colocado na mesa de exame em posição supina, e a jaqueta inflável era ajustada em volta do abdômen e do tórax, com pequena folga para não provocar qualquer restrição à inflação pulmonar. A jaqueta não deve ser colocada de maneira muito folgada, para não reduzir a transmissibilidade da pressão aplicada, e tampouco muito apertada, para não restringir a expansão pulmonar ⁽¹⁰⁸⁾. Um oxímetro de pulso era utilizado continuamente durante todos os testes. Uma máscara facial transparente com bordas de silicone, para evitar vazamentos de ar, era delicadamente colocada sobre a face do lactente, cobrindo boca e nariz. A região cervical era mantida em ligeira hiperextensão.

Conforme recomendações da *European Respiratory Society* e da *American Thoracic Society*, o ambiente era mantido em silêncio, com redução da luminosidade e com temperatura entre 20 e 25°C. Materiais para reanimação estavam disponíveis e os lactentes eram alimentados até no máximo 1 hora antes do exame (11).

3.6.2. Equipamento

O sistema de função pulmonar consiste basicamente de três sistemas:

- A) Aquisição e registro de sinais;
- B) Inflação pulmonar;
- C) Compressão torácica.

3.6.2.1. Sistema de Aquisição e Registro de Dados

Compreende os transdutores de pressão diferencial, amplificador, placa conversora analógica/digital e software.

A aquisição dos sinais de fluxo é feita através de um pneumotacógrafo de tela (*Hans Rudolph, model 3700, Kansas City, MO*) conectado a um transdutor de pressão diferencial (-2 a +2 cmH₂O, *Validyne, Northridge, California*). O volume é obtido por integração do fluxo. As pressões na boca e na jaqueta são medidas com

transdutores *Validyne* de pressão diferencial (0 a 60cmH₂O e 0 a 150 cmH₂O respectivamente). Os sinais são amplificados (MC1-10, *Validyne, Northridge, California*), filtrados acima de 50 Hz (*Validyne CD 19-A*) e enviados à placa conversora analógica-digital (*DataTranslation DT3001, Marlboro, MA*). A amostragem é feita a 100 Hertz e os dados registrados em um banco de dados padrão ODBC (*Open DataBase Connectivity*)⁽¹¹²⁾. O sistema de aquisição de sinais está esquematicamente representado na Figura 1. O software foi desenvolvido no Laboratório de Função Pulmonar de Lactentes do *Riley Hospital, Indianapolis, EUA*. Este software processa e integra os sinais e apresenta, em tempo real, as curvas fluxo-volume⁽¹¹²⁾.

Aquisição de Sinais

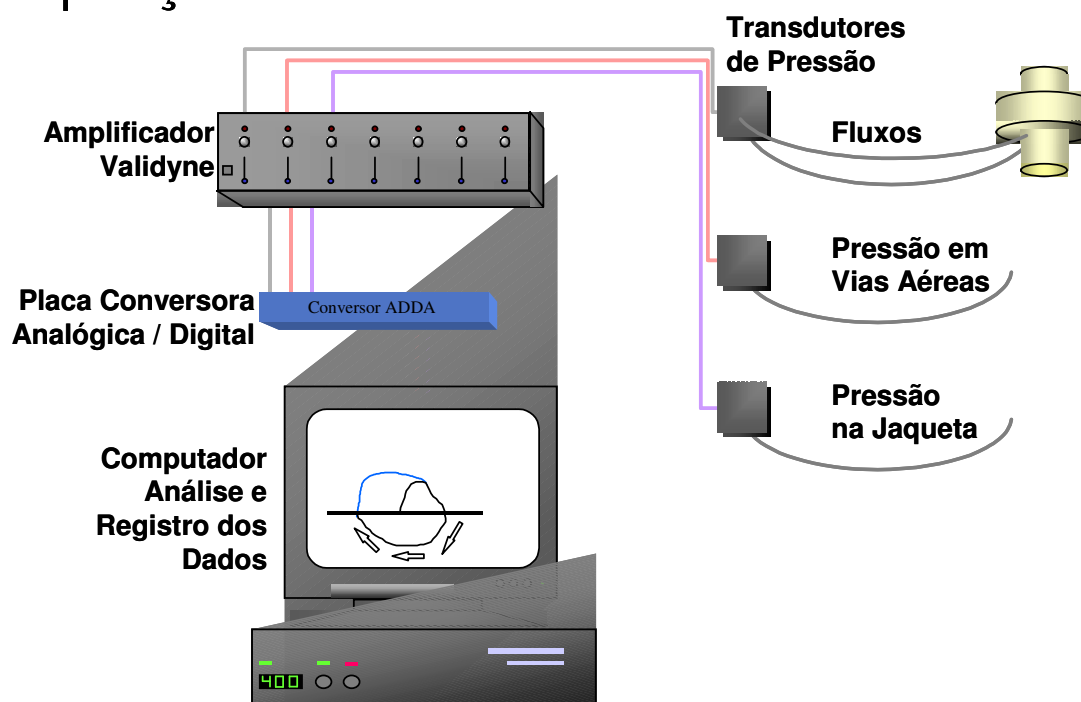


Figura 1. Sistema de Aquisição de Sinais e Registro. Pressão e fluxo são convertidos em sinais elétricos, amplificados e convertidos em informação digital. Os dados são adquiridos com uma taxa de amostragem de 100 Hz e arquivados em um banco de dados de padrão ODBC.

3.6.2.2. Sistema de Inflação Pulmonar

É o sistema que controla o fluxo, a pressão e o volume do ar inspirado através de um sistema de tubos e válvulas. O circuito usado para a inflação pulmonar consiste em fonte de ar comprimido, tubos, controlador eletrônico de válvulas, fluxômetro e válvula de segurança, que limita a pressão a 30 cm H₂O. O fluxômetro é regulado de acordo com o pico de fluxo inspiratório do lactente, e é geralmente ajustado entre 15 e 20 litros por minuto. As quatro válvulas, controladas pelo computador, direcionam o fluxo de ar. A oclusão da válvula expiratória resulta em inflação do sistema respiratório. Ao final da inflação (percebida pelo *software* por fluxo inspiratório próximo de zero e pressão=30cmH₂O), a válvula é aberta e o lactente expira passivamente ⁽¹¹²⁾. Geralmente, várias inflações pulmonares (3 a 10) são necessárias para inibir o estímulo ventilatório em lactentes e permitir que a expiração forçada seja feita sem interrupções ⁽¹¹³⁾. As várias insuflações induzem uma breve apnéia através de 2 mecanismos: a) queda na pCO₂ pelo aumento da ventilação; b) relaxamento da musculatura respiratória pela indução do reflexo de Hering-Breuer. Esta indução de apnéia torna menos provável que ocorra um estímulo inspiratório durante a manobra de expiração forçada, o que interferiria nas medidas obtidas ⁽¹¹⁴⁾.

3.6.2.3. Sistema de Compressão Torácica Rápida (Jaqueta Inflável)

O sistema de compressão torácica regula a pressão aplicada no tórax e no abdômen do lactente. Consiste em uma fonte de ar comprimido, uma válvula reguladora de pressão, um reservatório de ar comprimido de 100 litros (capaz de suportar pressões de até 150cmH₂O), uma válvula controlada pelo computador, que conecta o reservatório de pressão à jaqueta, tubos e conexões apropriados, e a jaqueta inflável. A pressão no reservatório é ajustada manualmente antes de cada manobra. Após algumas inflações pulmonares, o técnico “autoriza” que, ao fim da próxima inflação, a pressão do reservatório seja transmitida à jaqueta através da abertura da válvula. A compressão torácica é iniciada, portanto, a um volume que equivale à pressão de 30 cmH₂O e é mantida até o final da expiração forçada (quando o fluxo expiratório aproxima-se de zero), quando então a válvula é fechada e a jaqueta volta à pressão atmosférica, encerrando a compressão torácica. Os sistemas de inflação pulmonar e compressão torácica são controlados pelo computador, por meio de uma placa conversora digital-analógica, com resolução de 20 milisegundos ⁽¹¹²⁾, e são esquematizados na Figura 2.

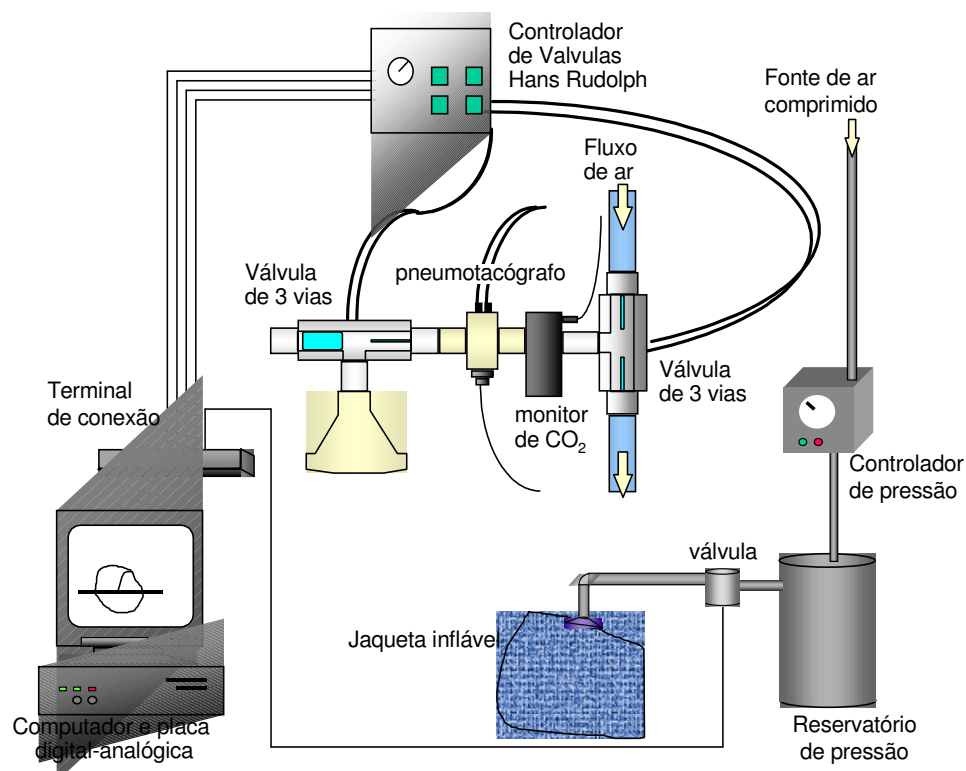


Figura 2. Sistema de Inflação Pulmonar e Compressão Torácica. O sistema de inflação é controlado por quatro válvulas e ativado ao fim de cada expiração. Como o sistema recebe continuamente dados de fluxo e pressão, o algoritmo de decisão é totalmente controlado pelo software, baseado em sinais que caracterizam o início e o final de cada ciclo ventilatório. Ao final de uma inflação pulmonar, o técnico “autoriza” o sistema a realizar uma compressão torácica, que persistirá até o fim da expiração, ou seja, até que o fluxo expiratório seja igual a zero.

3.6.3. Manobras Expiratórias Forçadas

As Manobras Expiratórias Forçadas eram realizadas com sucessivas inflações pulmonares, feitas antes da expiração forçada, com o objetivo de inibir o impulso inspiratório durante a manobra e a conseqüente interrupção da curva fluxo-volume. A expiração forçada iniciava-se em um volume pulmonar próximo à Capacidade

Pulmonar Total, (pressão da via aérea = 30cm H₂O, V₃₀) e mantinha-se até o Volume Residual. As manobras expiratórias forçadas eram repetidas com incrementos de 5 a 10 cmH₂O na pressão da jaqueta, partindo de pressões baixas (40 a 50 cmH₂O) até obterem-se fluxos máximos. O teste era encerrado ao atingir-se limitação de fluxo (112).

Os critérios de fluxo máximo utilizados nesta pesquisa foram a obtenção de três curvas fluxo-volume visualmente idênticas com pressões de jaqueta que diferiam em pelo menos 10 cmH₂O. Entre as curvas tecnicamente aceitáveis, a curva com o mais alto produto entre a Capacidade Vital Forçada e o Fluxo Médio-Expiratório Final (FM-EF) era escolhida como a melhor. Os critérios utilizados para considerar uma curva como tecnicamente aceitável foram os seguintes: a) elevação rápida do fluxo, atingindo o *peak-flow*; b) ausência de ruídos no sinal, especialmente na segunda metade da curva expiratória; c) término suave e sem inspiração durante a expiração forçada (112).

3.6.4. Variáveis estudadas no Teste de Função Pulmonar

Os fluxos expiratórios forçados em 50, 75 e 85% da CVF representam o fluxo de ar instantâneo (calculado por interpolação linear) na respectiva fração da CVF. O volume era obtido por integração digital do fluxo. Todos os valores eram apresentados na tela do computador em tempo real e guardados em arquivo de banco de dados para análise posterior.

As seguintes variáveis podem ser mensuradas através do teste de função pulmonar:

- Capacidade Vital Forçada – CVF (mL): Volume total de ar expirado pela compressão torácica após inflação pulmonar com pressão de 30 cmH₂O;
- Volume Expiratório Forçado em 0,5 segundo – VEF_{0,5} (mL): Volume de ar expirado pela compressão torácica em 0,5 segundo;
- Fluxo Expiratório Forçado em 50% da Capacidade Vital – FEF₅₀ (mL/s): Fluxo instantâneo em 50% da CVF durante a expiração forçada;
- Fluxo Expiratório Forçado em 75% da Capacidade Vital – FEF₇₅(mL/s): Fluxo instantâneo em 75% da CVF durante a expiração forçada;
- Fluxo Médio-Expiratório Forçado – FM-EF ou FEF₂₅₋₇₅ (mL/s): fluxo médio na porção central da expiração forçada, obtido pela razão entre o volume e o tempo entre 25 e 75% da CVF;
- FEV_{0,5}/FVC – relação entre o volume de ar expirado pela compressão torácica em 0,5 segundo e a capacidade vital forçada deste mesmo pulmão.

Como a expiração forçada é completada geralmente antes de 1 segundo na maioria dos lactentes, a variável VEF1 (volume expiratório forçado em 1 segundo), na maioria das vezes, não é passível de ser medida ⁽¹¹⁴⁾. Esta variável foi substituída pela sua equivalente, VEF_{0,5} (volume expiratório forçado em 0,5 segundo).

Os valores de referência da normalidade utilizados foram previamente descritos na literatura, obtidos a partir de 155 lactentes norte-americanos normais a termo ⁽⁵⁰⁾.

3.7. Análise Estatística

Os dados da pesquisa foram armazenados em um banco de dados especificamente programado, utilizando-se para isto o programa Excel 2000, *Microsoft*®.

As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão (\pm DP), sendo que, nas situações de assimetria, optou-se pela descrição através de mediana e amplitude (valores mínimo e máximo). Em algumas variáveis de interesse particular também foram apresentados os valores mínimos e máximos. Os dados qualitativos foram apresentados através de frequências e percentuais (%).

A análise dos dados quantitativos foi realizada pelo teste t de Student e, quando necessário, confirmada pelo teste não-paramétrico de *Wilcoxon-Mann-Whitney*. O teste de qui-quadrado e o teste exato de *Fisher* foram usados na avaliação das diferenças entre proporções. O teste de *Kolmorov-Smirnov* foi utilizado para a avaliação da distribuição normal das variáveis.

Em cada um dos momentos do exame, a análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para examinar a diferença entre o grupo pré-termo e o controle nos parâmetros de função pulmonar (fluxos e volumes), ajustados para sexo, comprimento e exposição ao cigarro durante a gestação. Este mesmo método foi também utilizado para analisar a diferença entre os dois grupos na mudança das medidas de função pulmonar entre os 2 exames, também se ajustando para os fatores citados anteriormente. Foram levadas em consideração, para a análise, as “médias marginais estimadas” de cada uma das variáveis de fluxo ou volumes pulmonares, ou *Estimated Marginal Means*, obtidas após o ajuste de cada um dos parâmetros de

função pulmonar para as variáveis de sexo, comprimento e exposição ao tabagismo em cada um dos momentos do teste. Adicionalmente, as variáveis de crescimento pulmonar eram ajustadas para a variação de crescimento de volumes pulmonares, ou ΔFVC , para avaliar a real diferença entre os fluxos aéreos, levando-se em consideração o crescimento do volume pulmonar.

Adicionalmente, foram utilizados o coeficiente de correlação linear de Pearson e a regressão linear, em suas versões simples e múltipla, com a finalidade de avaliar o impacto e o efeito dos diversos fatores perinatais nos desfechos específicos de interesse do estudo (variáveis referentes aos testes de função pulmonar – CVP, FEF₅₀, FEF₇₅, FEF₂₅₋₇₅, VEF_{0,5} e FEV_{0,5}/FVC).

Os parâmetros referentes ao crescimento somático dos indivíduos de ambos os grupos foram utilizados através das curvas da WHO (*World Health Organization*, ou OMS), de 1997, contidas no programa Epi-Info versão 3.3.2. Estes parâmetros foram transformados em escores Z (peso/idade, peso/altura e altura/idade) para poderem ser comparados entre os grupos, sempre se utilizando a idade corrigida ao se tratar dos pacientes pré-termo. O escore Z é calculado pela diferença entre o valor observado e o valor previsto dividida pelo desvio-padrão. Assim, um escore Z de zero indica que o indivíduo apresenta o valor previsto, enquanto que um escore de +1 ou -1 significa que este está um desvio-padrão acima ou abaixo do valor previsto, respectivamente. A idade corrigida é a idade do paciente no momento do teste se o mesmo houvesse nascido a termo (com 40 semanas).

Função pulmonar reduzida foi definida como a presença de dois ou mais parâmetros de função pulmonar abaixo de 1,645 desvios-padrão, correspondente ao percentil 5.

Foram considerados significativos valores de “p” inferiores a 0,05, com α de 5%.

Utilizou-se para a análise o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 14.0.

3.8. Considerações éticas

Não existem muitos estudos disponíveis na literatura avaliando função pulmonar seriada durante o primeiro ano de vida em lactentes saudáveis nascidos pré-termo. Sabe-se que este período compreende a fase de maior crescimento pulmonar da vida de um indivíduo, além de ser o responsável pela ocorrência da maior parte das doenças respiratórias graves da infância. Os benefícios da obtenção destes dados são evidentes para o tratamento e acompanhamento de lactentes com alterações obstrutivas, que apresentam um risco aumentado de desenvolver doenças respiratórias crônicas no decorrer da infância e da adolescência ^(30, 37, 41, 48, 54, 74, 115).

A segurança do método de Compressão Torácica Rápida pode ser atestada pela ampla aceitação e uso em vários centros clínicos e de pesquisa no mundo. O principal risco do exame de função pulmonar é a sedação com hidrato de cloral. As complicações não são comuns, e podem incluir náuseas, vômitos, sonolência excessiva e inquietação ⁽¹¹⁶⁾. A sedação provoca relaxamento da musculatura da faringe e pode favorecer apnéia obstrutiva em crianças com obstrução alta. Este risco é muito baixo em crianças normais e torna-se significativo apenas em portadores de laringomalácia ou hipotonia de faringe. As doses utilizadas para a sedação dos

lactentes pré-termo no presente estudo foram menores do que as correntemente utilizadas para lactentes a termo. Além disso, os pacientes permaneciam monitorizados durante a realização do exame, e apenas eram liberados após despertarem. Os pais ou responsáveis eram informados a respeito dos procedimentos e todos assinaram o termo de consentimento informado.

O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelas Comissões Científica e de Ética do Hospital São Lucas da PUC e pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4 RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

4.1.1. Grupo em estudo

Foram inicialmente recrutados 84 pacientes pré-termo, no período de 12 meses (nascidos entre setembro de 2001 a setembro de 2002). Destes, 73 (87%) eram provenientes da UTIN do HSL e 11 (13%) vieram encaminhados do Ambulatório de Pacientes Vulneráveis do HCPA. Entre os pacientes recrutados, 6 (7,1%) recusaram-se a participar do estudo, e 7 (8,3%) foram posteriormente excluídos (6 apresentaram episódios de broncoespasmo antes da realização do teste e 1 foi a óbito no domicílio). Dos 71 pacientes então aptos a realizar o teste, em 36 (50,7%) não se conseguiu contato posterior com os familiares ou os pacientes não compareceram para realizar os testes na data marcada. Assim, o teste de função pulmonar foi inicialmente aplicado em 35 lactentes pré-termo (49,3% dos disponíveis para o exame).

Os recém-nascidos que realizaram (n=35) e que não realizaram (n=36) o primeiro exame não eram estatisticamente diferentes no que diz respeito à idade gestacional obstétrica e pediátrica, peso de nascimento, sexo, raça, tempo de oxigenoterapia, tabagismo na gestação e percentual de RNs pequenos para a idade gestacional ($p > 0,05$). O único item com diferença estatística significativa entre estes

dois grupos ($p = 0,00512$) foi a incidência de infecção materna, que se mostrou inferior no grupo que não realizou o exame (46% x 18%).

No decorrer do seguimento do estudo, 26 dos 35 pacientes pré-termo (75%) realizaram os 2 testes de função pulmonar, sendo o primeiro nos primeiros 6 meses e o segundo após 12 meses de idade corrigida. A figura 3 apresenta o fluxograma referente ao número de pacientes incluídos no estudo.

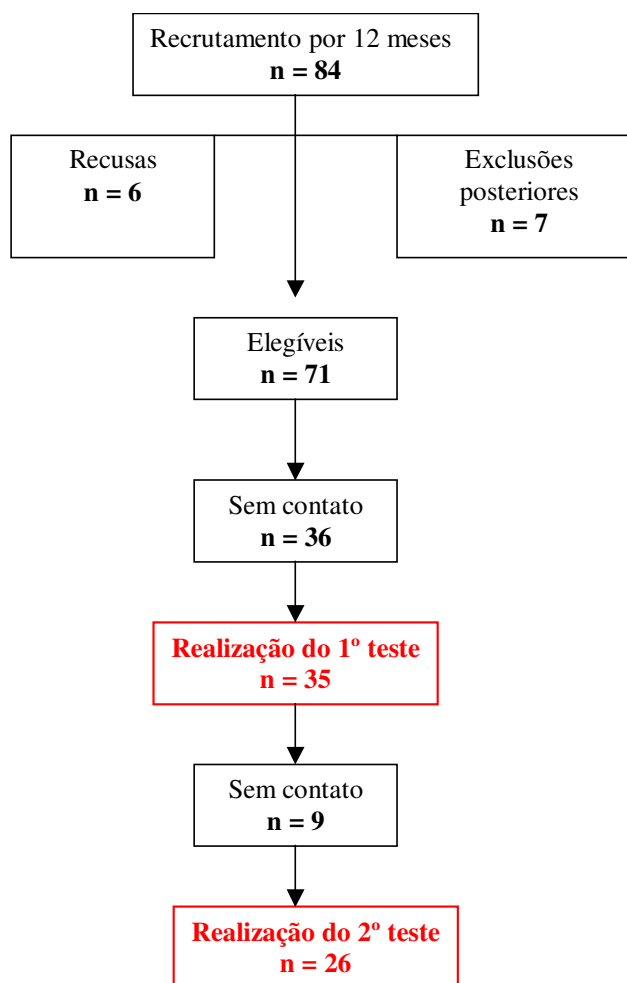


Figura 3. Fluxograma de recrutamento dos pacientes do grupo pré-termo.

O grupo dos 26 pacientes que realizou as duas testagens funcionais não demonstrou ser estatisticamente diferente dos demais 9 pacientes que realizaram apenas 1 teste, no que diz respeito aos principais dados perinatais (idade gestacional, peso de nascimento, uso de oxigenoterapia, incidência de infecção materna, taxa de RNs pequenos para a idade gestacional, tabagismo materno e sexo). Uma única variável com diferença estatística entre estes 2 grupos foi a raça, havendo um número maior de pacientes não-brancos no grupo que realizou apenas 1 exame (11,5% x 44,4%), com $p = 0,033$.

Os 26 lactentes pré-termo que realizaram o seguimento longitudinal de função pulmonar tinham, ao nascimento, idade gestacional entre 30 e 34 semanas ($32,7 \pm 0,99$ semanas), e peso de nascimento entre 0,960 e 2,680 kg ($1,740 \pm 0,370$ kg). Uma ou mais doses de corticosteróides foram administradas a 18 mães (69%) no período antenatal, 9 recém-nascidos pré-termo (35%) eram pequenos para a idade gestacional, e 11 crianças (42%) necessitaram de oxigenoterapia por um período inferior a 48 horas.

Os 2 testes de função pulmonar foram realizados, respectivamente, com idades corrigidas médias de $11,9 \pm 7,1$ semanas (entre 3,3 e 31,2 semanas) e de $64 \pm 12,2$ semanas (entre 47,3 e 96,6 semanas). Os principais dados perinatais do grupo pré-termo estão apresentados na tabela 3, e as características demográficas deste grupo, comparativamente às do grupo controle, estão apresentadas na tabela 4. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos no que diz respeito aos principais fatores perinatais, como sexo, raça ou exposição ao tabagismo durante a gestação.

4.1.2. Grupo Controle

O grupo controle foi composto de 24 lactentes norte-americanos nascidos a termo entre 1992 e 1997, com pesos de nascimento superiores a 2,5 kg e adequados para a idade gestacional. A média de idade à realização dos testes foi de, respectivamente, 28,9 (1º teste) e 68,3 semanas (2º teste). As características demográficas do grupo controle estão demonstradas na tabela 4.

Tabela 3. Dados perinatais do grupo pré-termo

Característica	Média ± DP ou % (n=26)
Sexo masculino (%)	65,4
Raça branca (%)	88,5
Tabagismo na gestação (%)	19,2
Uso de CTC antenatal* (%)	69,2
Infecção materna† (%)	50
Bolsa rota > 24horas (%)	30,8
Idade gestacional (semanas)	32,7 ± 0,99 (30-34)‡
Peso de nascimento (kg)	1,74 ± 0,37 (0,96-2,68)‡
RNs pequenos para a idade gestacional (%)	38,4
O2 suplementar (%)§	42,3

* Uso materno de ao menos 1 dose de corticoterapia antenatal.

† Inclui-se infecção ovular, infecção de trato urinário recente, febre materna ou hemograma alterado (leucócitos totais > 10.000 e/ou bastões > 5%), com uso de antibioticoterapia prescrita pelo obstetra.

‡ Os números entre parênteses referem-se aos valores mínimos e máximos da variável.

§ O tempo máximo de exposição ao O₂ no período perinatal definido pelo estudo foi de 48 horas, excluindo-se RNs em VM por qualquer período.

Tabela 4. Dados demográficos dos grupos pré-termo e controle

	Pré-termos	Controles	P
	n = 26	n = 24	
Sexo masculino (%)	17 (65,4%)	12 (50%)	0,281
Raça branca (%)	23 (89%)	19 (79%)	0,305
Exposição ao tabagismo durante a gestação (%)	5 (19%)	6 (25%)	0,440
Teste 1			
Idade (semanas)	11,9 ± 7,2	28,9 ± 20,3	< 0,001
<i>Min-máx</i>	3,3 – 31,2	3,4 – 80,6	
Peso (kg)	5,8 ± 1,57	7,4 ± 1,93	0,002
Comprimento (cm)	58,3 ± 5,5	65,7 ± 7,5	< 0,001
Escore Z altura / idade	-0,7 ± 0,9	-0,5 ± 1,1	0,650
Escore Z peso / idade	0,2 ± 1,1	-0,1 ± 1,1	0,372
Teste 2			
Idade (semanas)	64 ± 12,4	68,3 ± 23,5	0,429
Peso (kg)	10,6 ± 1,6	10,2 ± 1,81	0,437
Comprimento (cm)	78,9 ± 4,1	78,0 ± 6,1	0,539
Escore Z altura / idade	-0,4 ± 0,88	-0,6 ± 0,97	0,356
Escore Z peso / idade	-0,2 ± 1,26	-0,5 ± 0,96	0,348

Valores apresentados em média ± DP

A predominância do sexo masculino no grupo pré-termo não apresentou significância estatística. O grupo pré-termo foi testado significativamente mais precocemente do que os controles (10,5 x 23 semanas, respectivamente). Esta diferença já não se mostrou significativa no momento do segundo exame. As variáveis de crescimento somático mostraram-se semelhantes entre os dois grupos em ambos os testes de função pulmonar.

Os valores das diferenças (delta) entre os testes 1 e 2 em ambos os grupos estudados estão apresentados na tabela 5. A diferença de idade entre o primeiro e o segundo testes foi significativamente maior no grupo pré-termo, devido ao fato de que o primeiro exame neste grupo foi realizado em idade bastante mais precoce do que no grupo controle, o que também fez com que o primeiro grupo apresentasse uma diferença significativamente maior entre os 2 testes no que diz respeito à diferença de peso e de comprimento.

Tabela 5. Dados demográficos das diferenças entre os testes 1 e 2 (Δ =delta)

	Pré-termos n = 26	Controles n = 24	P
Δ Idade (semanas)	52,1 \pm 12,5	39,4 \pm 21,3	0,013
Δ Peso (kg)	4,81 \pm 1,39	2,78 \pm 1,94	< 0,001
Δ Comprimento (cm)	20,6 \pm 5,4	12,4 \pm 7,0	< 0,001
Δ Escore Z altura / idade	0,31 \pm 0,89	-0,06 \pm 0,74	0,114
Δ Escore Z peso / idade	0,43 \pm 1,02	-0,45 \pm 0,80	0,917

Valores apresentados em média \pm DP

4.2. Resultados dos testes de função pulmonar

As tabelas 6 e 7 apresentam os dados de função pulmonar dos grupos pré-termo e controle, respectivamente no primeiro e segundo testes, com valores ajustados para os efeitos de sexo, comprimento corporal e presença de exposição ao tabagismo durante a gestação, gerando a variável *Adjusted LS Mean* (“*least square mean*”), ou seja, as médias dos parâmetros de função pulmonar após o ajuste para sexo, comprimento e exposição ao tabagismo na gestação no modelo ANCOVA. A tabela 8 demonstra a comparação entre os 2 grupos no que diz respeito à variação dos parâmetros de função pulmonar entre os 2 testes (Δ , o delta).

Na primeira avaliação, não houve diferenças na FVC entre os 2 grupos. No entanto, os lactentes nascidos prematuramente apresentavam uma redução significativa nos fluxos expiratórios (FEF_{50} , FEF_{75} e FEF_{25-75}), bem como uma razão menor entre $FEV_{0,5}/FVC$. No segundo teste, também não houve diferença no parâmetro FVC entre os 2 grupos, enquanto que o grupo pré-termo mantinha persistente redução nos fluxos FEF_{75} e FEF_{25-75} , assim como uma razão $FEV_{0,5}/FVC$ significativamente menor.

Tabela 6. Comparação da função pulmonar dos grupos pré-termo e controle no momento do primeiro teste (**Teste 1**), após ajuste para sexo, comprimento corporal e exposição pré-natal ao tabagismo

	Pré-termos		Controles		Significância
	LS Mean	DP	LS Mean	DP	p
FVC (mL)	230	10	234	11	0,814
FEF₅₀ (mL/s)	404	26	480	27	0,068
FEF₇₅ (mL/s)	185	16	242	17	0,030
FEF₂₅₋₇₅ (mL/s)	346	24	435	25	0,022
FEV_{0,5} (mL)	179	8	191	9	0,371
FEV_{0,5}/FVC (s⁻¹)	0,79	0,02	0,86	0,02	0,006

Tabela 7. Comparação da função pulmonar dos grupos pré-termo e controle no momento do segundo teste (**Teste 2**), após ajuste para sexo, comprimento corporal e exposição pré-natal ao tabagismo

	Pré-termos		Controles		Significância
	LS Mean	DP	LS Mean	DP	p
FVC (mL)	513	14	494	15	0,364
FEF₅₀ (mL/s)	731	32	816	34	0,078
FEF₇₅ (mL/s)	360	19	426	20	0,017
FEF₂₅₋₇₅ (mL/s)	649	29	746	30	0,027
FEV_{0,5} (mL)	364	11	379	11	0,348
FEV_{0,5}/FVC (s⁻¹)	0,72	0,01	0,78	0,01	0,001

As mudanças nos valores espirométricos entre as 2 testagens (delta), comparadas entre os grupos pré-termo e controle, estão demonstradas na tabela 8. Não foram encontradas diferenças significativas entre os 2 grupos na velocidade de aumento dos parâmetros FVC, fluxos expiratórios ou na razão FEV_{0,5}/FVC.

Tabela 8. Comparação das diferenças (Δ , **delta**) de função pulmonar entre os grupos pré-termo e controle entre os 2 testes, após ajuste para sexo, Δ comprimento corporal e exposição pré-natal ao tabagismo

	Pré-termos		Controles		Significância
	LS Mean	DP	LS Mean	DP	p
Δ FVC (mL)	283,06	12,43	260,99	13,04	0,2708
Δ FEF ₅₀ (mL/s)	311,00	35,83	352,75	37,61	0,4681
Δ FEF ₇₅ (mL/s)	172,65	20,65	189,18	21,67	0,6177
Δ FEF ₂₅₋₇₅ (mL/s)	290,42	31,26	325,12	32,81	0,4894
Δ FEV ₅ (mL)	182,13	10,21	191,15	10,71	0,5818
Δ FEV ₅ /FVC (s ⁻¹)	-0,08	0,02	-0,07	0,02	0,783

Os gráficos 1 a 6 apresentam os diferentes parâmetros de função pulmonar, comparando-se o grupo pré-termo e o grupo controle em cada um dos momentos (teste 1 e teste 2). Estes dados ilustram os resultados apresentados nas tabelas 6 a 8.

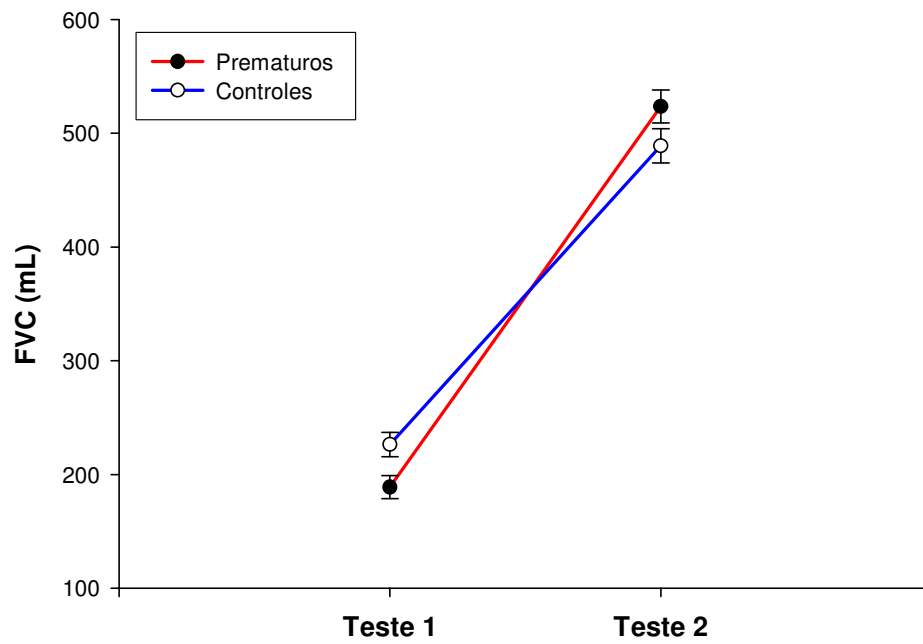


Gráfico 1. FVC nos 2 momentos: comparação entre os grupos

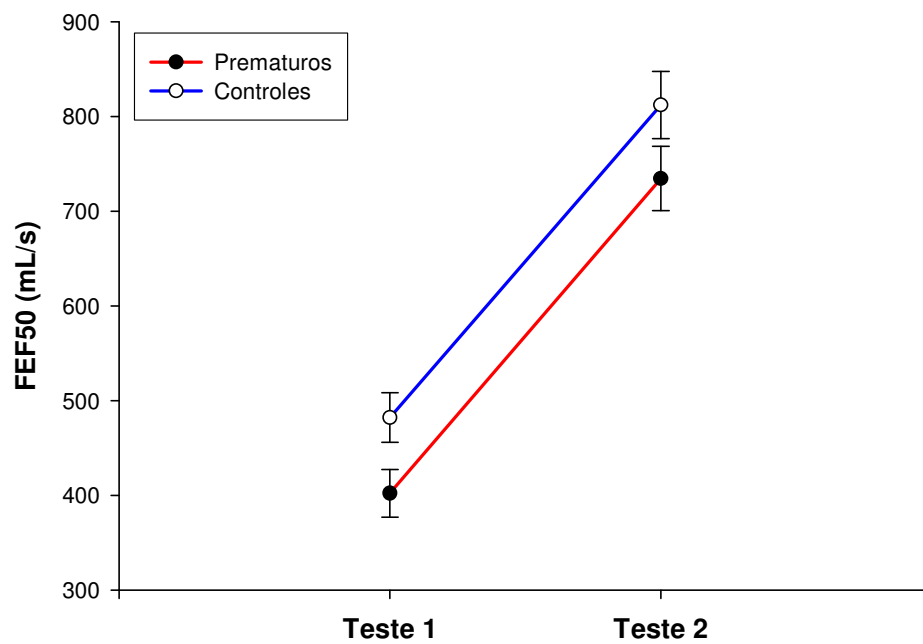


Gráfico 2. FEF₅₀ nos 2 momentos: comparação entre os grupos

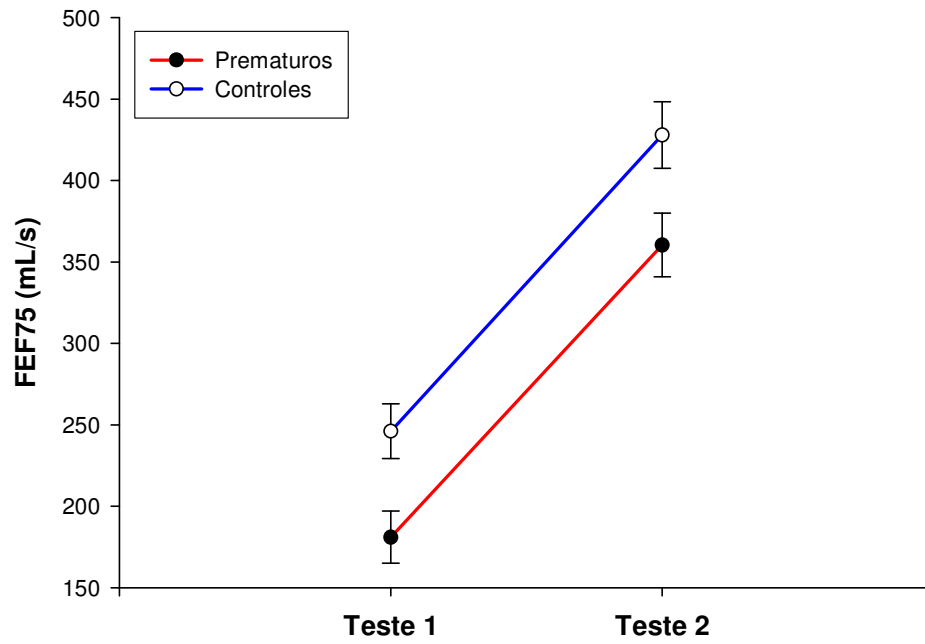


Gráfico 3. FEF₇₅ nos 2 momentos: comparação entre os grupos

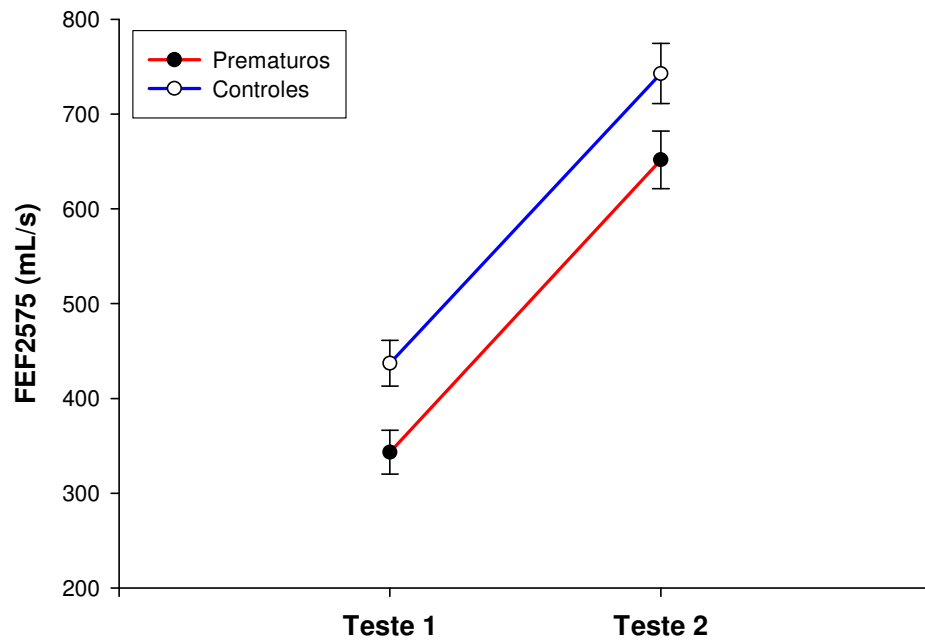


Gráfico 4. FEF₂₅₋₇₅ nos 2 momentos: comparação entre os grupos

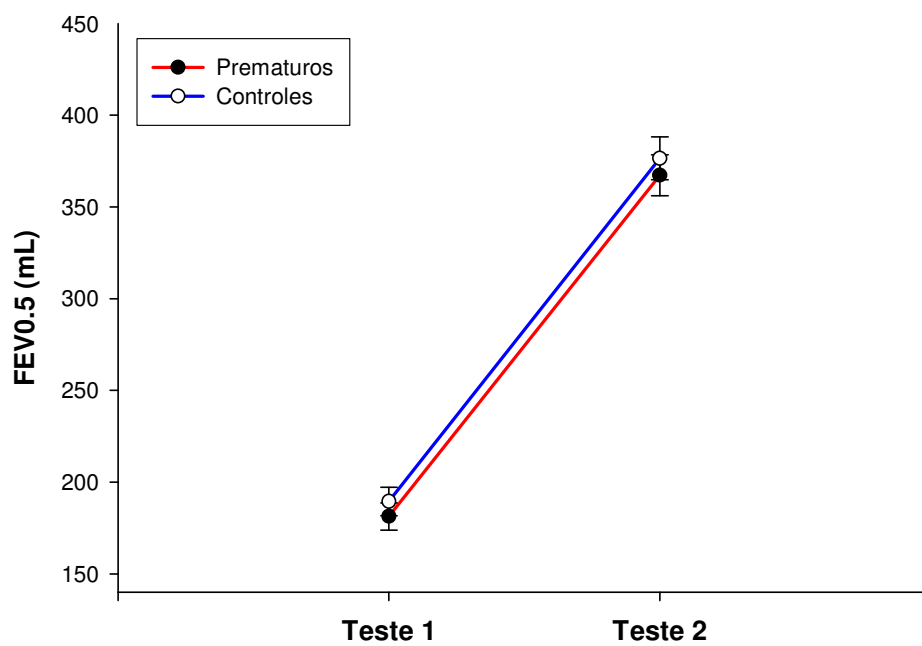


Gráfico 5. FEV_{0,5} nos 2 momentos: comparação entre os grupos

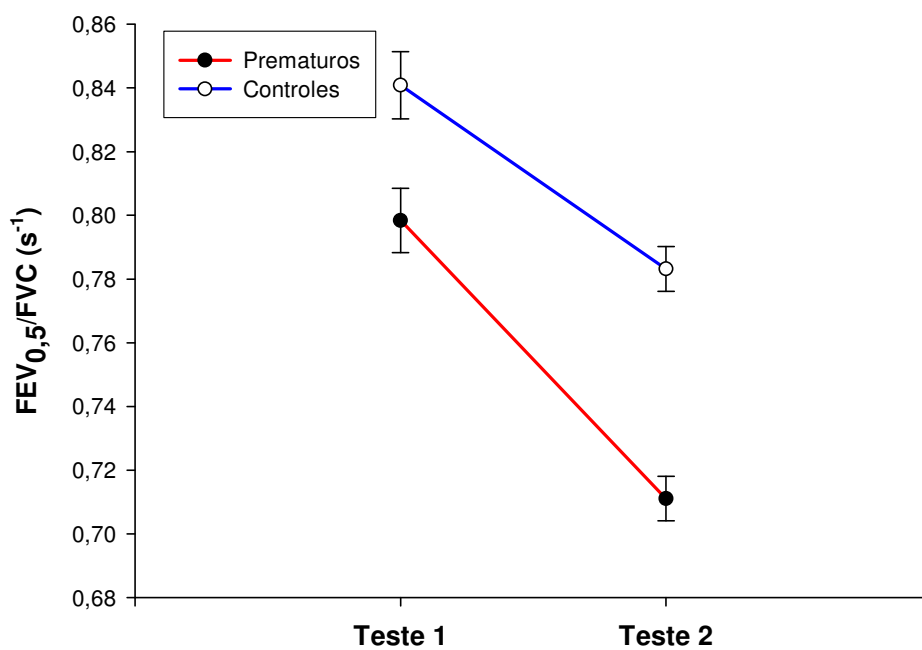


Gráfico 6. FEV_{0,5}/FVC nos 2 momentos: comparação entre os grupos

4.3. Análises Multivariadas nos lactentes pré-termo

Estudou-se, adicionalmente, uma possível relação entre os parâmetros de crescimento pulmonar (Δ parâmetros de função pulmonar) e os dados de crescimento somático (Δ escores Z de peso/idade e altura/idade) em ambos os grupos, pré-termo e controle. Os testes estatísticos não encontraram nenhuma correlação significativa entre as taxas de crescimento pulmonar e crescimento somático em ambos os grupos. Ressalta-se que os lactentes pré-termo PIG, no presente estudo, apresentaram escores Z de peso/idade e comprimento/idade dentro ou próximos dos valores da normalidade em ambos os testes.

Foi também avaliada uma possível associação entre as variáveis perinatais e os valores espirométricos. As variáveis perinatais referentes ao grupo pré-termo (sexo, peso de nascimento, idade gestacional, ruptura prematura de membranas, infecção materna, oxigenoterapia, pequenos para a idade gestacional e exposição ao tabagismo na gestação) foram colocadas em um modelo de regressão linear para avaliar sua relação com as taxas de crescimento pulmonar. Após ajuste para o comprimento corporal, o uso de oxigênio no período perinatal esteve associado com valores significativamente maiores de FVC em ambas as avaliações. Além disso, o uso de oxigênio também esteve associado a incrementos maiores no parâmetro Δ FVC, assim como no Δ FEF₅₀, Δ FEF₂₅₋₇₅ e Δ FEV_{0,5} entre os 2 testes. O uso de oxigênio não esteve significativamente associado ao sexo, idade gestacional, peso de nascimento ou qualquer outro fator perinatal estudado, conforme demonstra a tabela 9.

As tabelas 10 e 11 apresentam os dados referentes às associações encontradas entre as variáveis perinatais e o crescimento pulmonar, ajustados para idade e comprimento corporal (Tabela 10) e para FVC (tabela 11).

Tabela 9. Dados demográficos e mudanças na função pulmonar do grupo pré-termo de acordo com o uso de oxigênio no período perinatal

	Sem oxigênio (n = 15)	Com oxigênio (n = 11)	p
Dados demográficos			
Idade gestacional (semanas)	32.58 ± 0.88	32.97 ± 1.18	0.339
Peso de nascimento (kg)	1.70 ± 0.35	1.795 ± 0.43	0.553
Sexo masculino (%)	7 (46,6%)	9 (82%)	0,142
Raça branca (%)	14 (93%)	9 (82%)	0,384
Apgar no 5º minuto	8.8 ± 0.5	8.7 ± 0.6	0.547
PIGs (%)	5 (33%)	5 (45,4%)	0,549
Tabagismo na gestação (%)	4 (26,7%)	1 (9,1%)	0.279
RUPREME (%)	6 (40%)	2 (18,2%)	0.251
CTC antenatal (%)	11 (73%)	7 (64%)	0.655
Mudanças na Função Pulmonar			
Δ FVC (mL)	293 ± 8	391 ± 10	<0.001
Δ FEF ₅₀ (mL/s)	334 ± 38	473 ± 44	0.026
Δ FEF ₇₅ (mL/s)	198 ± 27	246 ± 31	0.258
Δ FEF ₂₅₋₇₅ (mL/s)	311 ± 32	438 ± 38	0.019
Δ FEV _{0,5} (mL)	197 ± 8	256 ± 9	<0.001
Δ FEV _{0,5} /FVC (s ⁻¹)	-0.11 ± 0.03	-0.05 ± 0.03	0.146

Tabela 10. Associações entre variáveis perinatais do grupo pré-termo e crescimento pulmonar após regressão linear múltipla. Parâmetros de crescimento pulmonar ajustados para Δ comprimento corporal

Variáveis de crescimento pulmonar	Fator perinatal associado	p	R*	Coefficiente
Δ FVC	Oxigenoterapia neonatal	<0,001	+ 0,572	97,630
Δ FEF ₅₀	Oxigenoterapia neonatal	0,045	+ 0,307	114,765
	Tabagismo na gestação	0,027	- 0,348	-162,921
Δ FEF ₂₅₋₇₅	Oxigenoterapia neonatal	0,019	+ 0,389	126,291
Δ FEV _{0,5}	Oxigenoterapia neonatal	<0,001	+ 0,474	60,773
	Infecção materna	0,038	- 0,189	-23,988

* R = coeficiente de correlação de Pearson; os sinais de (-) ou (+) referem-se à associação positiva ou negativa entre o fator perinatal e o respectivo fluxo máximo

Tabela 11. Associações entre variáveis perinatais do grupo pré-termo e crescimento pulmonar após regressão linear múltipla. Parâmetros de crescimento pulmonar ajustados para Δ FVC

Variáveis de crescimento pulmonar	Fator perinatal associado	p	R*	Coefficiente
Δ FEF ₅₀	Tabagismo na gestação	0,009	- 0,422	-197,725
Δ FEF ₂₅₋₇₅	Tabagismo na gestação	0,020	-0,371	-151,305
Δ FEV _{0,5}	Tabagismo na gestação	0,010	-0,254	-40,769

* R = coeficiente de correlação de Pearson; os sinais de (-) ou (+) referem-se à associação positiva ou negativa entre o fator perinatal e o respectivo fluxo máximo

5 DISCUSSÃO

Este estudo longitudinal realizado em lactentes pré-termo sadios entre 30 e 34 semanas de idade gestacional demonstra que este grupo apresenta fluxos expiratórios reduzidos não apenas nos primeiros meses de vida, mas também na avaliação de *follow-up* após 12 meses de idade corrigida.

Os testes de função pulmonar demonstraram Capacidades Vitais dentro da normalidade em ambas as avaliações nos lactentes pré-termo. Estes achados sugerem que, em idades precoces, os volumes pulmonares estão aumentando adequadamente, de acordo com o crescimento somático, após um nascimento prematuro. Volumes pulmonares absolutos não foram medidos neste estudo, portanto, não se pode afirmar com certeza que estes bebês pré-termo não apresentem alterações nos Volumes Residuais e na Capacidade Pulmonar Total. No entanto, estudos de *follow-up* a longo prazo em crianças maiores nascidas prematuramente sem doenças respiratórias também encontraram valores normais para FVC, Capacidade Pulmonar Total e Volumes Residuais ^(59, 115). Apesar de os volumes pulmonares não diferirem em crianças nascidas prematuramente, ainda se desconhece se o desenvolvimento alveolar (número e tamanho) é afetado pelo parto prematuro.

Adicionalmente, o crescimento pulmonar, medido através da avaliação dos valores espirométricos durante o segundo ano de vida e da comparação com o primeiro teste, foi semelhante para os grupos pré-termo e controle. A função pulmonar seguiu o crescimento somático nos lactentes pré-termo, não havendo evidência de *catch-up* nos primeiros 2 anos de vida neste grupo. Estes achados sugerem que crianças nascidas prematuramente apresentem uma redução na função

das vias aéreas inferiores que persiste no decorrer do primeiro e segundo ano de vida, quando comparada com lactentes saudáveis a termo. Esta redução nos fluxos expiratórios pode ser um dos fatores que contribui para o aumento do risco de doenças respiratórias recorrentes durante a infância precoce neste grupo de pacientes (65).

5.1. Amostra

A seleção dos pacientes foi realizada de modo a incluir apenas recém-nascidos menores de 34 semanas considerados sadios ou seja, que não apresentaram doenças respiratórias significativas no período neonatal, tendo, no máximo, necessitado oxigenoterapia por períodos inferiores a 48 horas, a fim de poder analisar isoladamente a significância da prematuridade na função pulmonar destas crianças.

Como não existiam estudos semelhantes disponíveis para realizar-se um cálculo amostral, foram recrutados neonatos no decorrer de 12 meses, e realizadas análises estatísticas periódicas para observar a ocorrência de significância estatística e a necessidade de um maior número de pacientes. Com cerca de 16 pacientes incluídos já foi observada uma diferença significativa entre o grupo pré-termo e o controle, sendo então concluído o recrutamento no tempo inicialmente proposto, de 12 meses.

Os vieses de seleção foram contornados através de critérios específicos de inclusão no estudo e da tentativa de aferição correta da idade gestacional dos lactentes pré-termo. Uma vez que muitos recém-nascidos pré-termo foram incluídos

de acordo com a idade gestacional pediátrica, visto que, por diversas vezes, a idade obstétrica era desconhecida ou incorreta, torna-se pouco provável que lactentes mais maduros (acima de 34 semanas) tenham sido incluídos erroneamente na pesquisa, pois as técnicas de aferição de idade gestacional pediátrica tendem, geralmente, a superestimar a idade verdadeira.

Os vieses de aferição foram adequadamente controlados através da coleta de dados realizada sempre pelo mesmo pesquisador, e o teste de função pulmonar, pelo mesmo técnico e por uma mesma equipe médica auxiliar.

Os valores de referência dos parâmetros de função pulmonar em lactentes normais são existentes na literatura e baseiam-se em uma grande amostra de lactentes norte-americanos saudáveis, a termo, entre 0 e 3 anos, recrutados e testados entre 1996 e 1998, da qual foi selecionado o grupo controle do presente estudo. Uma vez que estes valores são baseados em uma população etnicamente distinta da população de crianças pré-termo analisadas no presente estudo, os valores de função pulmonar do grupo norte-americano de lactentes a termo foram previamente comparados aos de uma amostra de lactentes a termo saudáveis, recrutados para um estudo anterior, provenientes dos ambulatórios pediátricos do Hospital São Lucas da PUC, mesma instituição de origem da maior parte dos pacientes pré-termo do presente estudo. Este grupo de lactentes normais mostrou-se absolutamente comparável à população americana de referência, apesar da diferença étnica entre as duas populações. Estas crianças recrutadas em Porto Alegre não foram utilizadas como controles do presente estudo por terem realizado apenas uma testagem funcional, a fim de validar na nossa população os valores de referência obtidos com a amostra norte-americana. Possivelmente este fato tenha contribuído não apenas para a validade interna do

estudo, mas também para a possibilidade de generalização dos resultados e validação dos valores de referência previamente estabelecidos.

Uma possível limitação deste estudo é a de que os grupos estudados (pré-termo e controle) foram recrutados e testados em centros diferentes. No entanto, esta limitação foi, em princípio, contornada, visto que o equipamento e o *software* utilizados para a testagem, bem como o técnico que comandava os testes, foram os mesmos nas duas ocasiões. Além disso, controles previamente recrutados e testados em ambos os centros apresentaram resultados similares de função pulmonar ⁽¹⁰²⁾, validando as comparações realizadas no presente estudo.

Os pacientes pré-termo realizaram o primeiro teste em idade significativamente inferior ao grupo controle, pois eram recrutados logo ao nascimento, e testados assim que completassem 40 semanas ou 3,5 kg, em média. O grupo controle foi recrutado mais tardiamente, em hospitais pediátricos norte-americanos. Assim, as médias de peso e comprimento eram, naturalmente, menores nos primeiros. As médias de idade, peso e comprimento no segundo teste não diferiram entre os grupos. Para que fosse possível contornar esta diferença importante entre os dois grupos, todos os valores dos testes de função pulmonar nos dois momentos eram ajustados para o comprimento corporal em todos os pacientes de ambos os grupos. Esta variável se mostrou a maior preditora da variabilidade da função pulmonar em crianças saudáveis, conforme demonstra o estudo realizador por Jones e cols na elaboração dos valores de referência para lactentes saudáveis a termo na técnica de Compressão Torácica Rápida ⁽⁵⁰⁾. Para o grupo pré-termo, a idade levada em consideração era sempre a idade gestacional corrigida, sendo esta a idade que o paciente teria no momento do teste se houvesse nascido com 40 semanas. Adicionalmente, a análise realizada pela ANCOVA foi ajustada para a CVF, sexo e

exposição antenatal ao tabagismo. Os resultados desta análise confirmaram o que foi reportado nos resultados demonstrados, ou seja, as diferenças de fluxos expiratórios entre os 2 grupos se torna ainda mais proeminente nos modelos ajustados pela CVF.

Outra possível limitação do presente estudo pode ser atribuída às perdas no seguimento de diversos pacientes. Entre os 35 pacientes que realizaram o primeiro exame, 26 (74,3%) completaram o seguimento através da realização do segundo teste, com 12 meses corrigidos, tendo sido as perdas, na sua maioria, devidas a dificuldades no contato com os familiares. No entanto, estas perdas provavelmente não diminuem a importância dos achados, pois não foram encontradas diferenças significativas nos principais aspectos perinatais entre os pacientes que realizaram e os que não realizaram o teste.

A ausência de “*catch-up*” no crescimento pulmonar do grupo pré-termo poderia ser atribuída ao curto período de tempo estudado ou a um erro tipo II, devido a o reduzido número de pacientes. Talvez o período de tempo estudado, de cerca de 11 meses, não tenha sido o suficiente para demonstrar um crescimento significativo na função pulmonar destes lactentes, e esta talvez seja a explicação mais plausível para o crescimento paralelo de fluxos e volumes observado entre os grupos. Além disso, a melhora nos fluxos expiratórios demonstrada na Tabela 8 é menor no grupo pré-termo do que no controle, fazendo com que um erro tipo II, neste caso, seja improvável.

Os parâmetros de crescimento somático do grupo pré-termo encontraram-se dentro da normalidade já desde a primeira testagem funcional, sendo este demonstrado através do escore Z peso/idade e comprimento/idade. Esta situação pode ser explicada pelo fato de que a idade utilizada nos lactentes pré-termo era sempre a idade gestacional corrigida, e a maior parte dos pacientes pré-termo era

composta por lactentes adequados para a idade gestacional, apresentando, assim, escores Z de peso/idade e comprimento/idade comparáveis ao grupo controle.

5.2. Teste de função pulmonar

A técnica de compressão torácica rápida a partir de volumes pulmonares elevados tem sido amplamente utilizada nos últimos anos, pois oferece o mesmo potencial para a avaliação da função pulmonar de lactentes do que a espirometria oferece às crianças mais velhas e aos adultos, podendo a curva fluxo-volume ser analisada em uma faixa mais ampla de volumes, envolvendo desde a CPT até o Volume Residual (VR) ⁽¹⁰⁸⁾. Esta técnica tem-se mostrado segura e o principal risco inerente ao teste é a necessidade de sedação. Os valores de referência para lactentes normais já foram propostos e validados ⁽⁵⁰⁾. No entanto, esta técnica tem sido utilizada correntemente apenas em crianças a termo ⁽⁶⁴⁾ e em lactentes pré-termo após os primeiros meses de vida, tendo sido encontrado apenas um único estudo na literatura utilizando-a em épocas precoces da vida de lactentes pré-termo ⁽¹¹⁷⁾. Este estudo, realizado por Henschen e Stocks, tinha como finalidade validar o uso da técnica nesta população entre 0 e 3 meses de vida. No entanto, apenas 40% das curvas realizadas mostraram-se tecnicamente aceitáveis, provavelmente devido à não-realização de sedação nos pacientes com o conseqüente relaxamento muscular incompleto dos mesmos.

A pressão de inflação utilizada, de 30 cmH₂O, é sugerida por Feher e utilizada na maioria dos centros ⁽¹¹³⁾. O uso de pressões menores pode falhar em

induzir o relaxamento muscular adequado, enquanto que pressões muito elevadas podem provocar fechamento glótico⁽¹¹⁷⁾.

Apesar de alguns autores considerarem a população de neonatos menores de 44 semanas de idade pós-concepcional como de alto risco para sedação⁽¹¹¹⁾, alguns estudos têm utilizado o hidrato de cloral neste grupo para realização de testes de função pulmonar^(42, 49, 77, 78), sem intercorrências descritas. A Academia Americana de Pediatria não contra-indica a sedação nestes pacientes, desde que sejam mantidos sob monitorização⁽¹¹⁸⁾. Visto que existem importantes dificuldades técnicas para a realização de testes de função pulmonar em lactentes acordados ou em sono natural, a sedação dos pacientes do presente estudo foi obtida através da administração de hidrato de cloral a 10%, na dose de 75 a 85 mg/kg antes da realização do primeiro teste e de 100 mg/kg previamente ao segundo teste, quando os lactentes já apresentavam cerca de 12 meses de idade corrigida. O hidrato de cloral tem sido utilizado com sucesso em crianças a termo, sendo que, nas doses propostas, parece exercer efeitos mínimos sobre os fluxos expiratórios e a mecânica pulmonar, e os raros efeitos adversos estão relacionados à presença de hipoxemia prévia⁽¹¹⁹⁾. Uma vez que os RNs não apresentavam patologias respiratórias de base e já haviam ultrapassado 40 semanas de idade pós-concepcional, o risco de apnéias pela medicação era ainda mais reduzido. A dose administrada para os bebês pré-termo antes do primeiro teste foi, ainda assim, menor do que as usuais 100 mg/kg correntemente utilizadas em crianças maiores e em RNs a termo. Esta droga tem-se mostrado segura em diversos estudos citados na literatura também para outros fins, inclusive em neonatos, como exames de imagem^(120, 121) e ecocardiografias, mesmo em cardiopatas cianóticos⁽¹²²⁾. Os efeitos adversos decorrentes de doses terapêuticas na população pediátrica são raros, podendo incluir vômitos (4%) e hiperatividade

paradoxal (6%) ⁽¹¹⁶⁾. Neste estudo, nenhum paciente apresentou sonolência excessiva, agitação, vômitos, apnéias ou quedas de saturação.

De acordo com o proposto, cada paciente deveria ter ao menos três curvas fluxo-volume superponíveis com pressões de jaqueta distintas entre si em 10 cmH₂O ⁽¹⁰⁸⁾, e os critérios para a escolha da melhor curva seguiram a literatura disponível. Todos os lactentes testados apresentaram curvas tecnicamente aceitáveis, atingindo-se limitação de fluxo, de acordo com os critérios pré-estabelecidos.

As condições que envolvem os testes de função pulmonar foram padronizadas pela *European Respiratory Society* e pela *American Thoracic Society*, tendo sido publicadas em 1995 ⁽¹¹¹⁾ e seguidas no presente estudo. Esta padronização diz respeito às condições de temperatura ambiental, mantida entre 20 e 25°C, silêncio e redução da luminosidade, disponibilidade de materiais de reanimação, orientação às mães para alimentar o lactente até no máximo uma hora antes do teste e aferições adequadas de peso e comprimento corporal. Os pacientes eram sempre pesados e medidos em uma mesma balança e em um mesmo antropômetro, pela mesma equipe e do mesmo modo, sendo a medida de comprimento aferida sempre após a sedação, com o lactente relaxado. Além disso, ressalta-se a importância da manutenção dos pacientes sedados com monitorização contínua através de um oxímetro de pulso durante a realização dos exames.

Os resultados dos testes de função pulmonar nos dois momentos e em ambos os grupos foram ajustados para a idade e comprimento dos pacientes (gerando a *LSMean*), pois se sabe que estas duas variáveis são as que possuem uma maior influência sobre os parâmetros de função pulmonar, conforme demonstrado no estudo de Jones, de onde foram derivados os valores de referência para lactentes ⁽⁵⁰⁾.

5.3. Prematuridade e função pulmonar

O aumento da incidência de morbidades respiratórias em crianças nascidas prematuramente já vem sendo estudado há algumas décadas ^(30, 32, 41), e tem sido historicamente relacionado às doenças pulmonares e às terapias ventilatórias durante o período neonatal ^(32-34, 37-44, 52-54, 56-58, 96). No entanto, recentemente tem se demonstrado que até mesmo crianças pré-termo que não apresentaram intercorrências respiratórias significativas no período perinatal podem apresentar alterações de função pulmonar posteriormente ^(40, 43, 57, 59-61, 69, 94), sugerindo-se que existam outros fatores, além dos universalmente conhecidos, que possam promover ou facilitar danos pulmonares persistentes nestas crianças ⁽¹⁶⁾.

A maioria dos estudos disponíveis acerca deste tópico foi realizada em crianças a partir de 6 anos, quando as mesmas já apresentavam capacidade para colaborar com testes espirométricos ^(40, 43, 57, 59-61, 69). Entretanto, nesta idade já existe a influência cumulativa de outros fatores nos resultados dos testes de função pulmonar, como tabagismo passivo e ativo, infecções pulmonares da infância e poluição ambiental. Além disso, diversos estudos em crianças caracterizadas como “sadias” incluíram indivíduos que haviam recebido curtos períodos de ventilação assistida e/ou crianças que apresentavam graus leves de doença pulmonar crônica ^(57, 59, 60, 61, 69, 94).

Assim, o presente estudo é certamente um dos primeiros a realizar o primeiro teste de função pulmonar de crianças pré-termo sadias já nos primeiros meses de vida, antes da ocorrência de qualquer doença respiratória, através da técnica de Compressão Torácica Rápida com manobras expiratórias forçadas completas. Assim,

pode-se avaliar a contribuição independente da prematuridade e de outros fatores perinatais relevantes na função pulmonar deste grupo. Publicações mais recentes, de Hjalmarson ⁽¹³⁾, Merth ⁽⁷⁸⁾, Yuksel ⁽²⁷⁾ e Hoo ⁽⁹⁴⁾, estudaram lactentes pré-termo com as mesmas características da presente pesquisa, porém avaliando outros parâmetros, como resistência, complacência, CRF e $V_{\max}FRC$.

5.4. Comparação com outros estudos

Nosso grupo de lactentes pré-termo apresentou fluxos expiratórios forçados persistentemente reduzidos em ambas as avaliações, sem evidência de *catch-up* durante este período. Estes fluxos reduzidos não foram secundários a um menor crescimento somático, como se poderia supor ao se tratar de lactentes nascidos prematuramente. Os grupos pré-termo e controle apresentaram escores Z similares para peso e comprimento, em ambos os testes. Assim, a redução de função pulmonar não foi uma consequência de uma redução no crescimento somático destes pacientes.

Além disso, os fluxos reduzidos não foram secundários a um volume pulmonar menor, visto que o parâmetro FVC, que mede volume pulmonar, não se mostrou diferente entre os grupos estudados. No entanto, a relação $FEF_{0,5}/FVC$ foi persistentemente menor nos lactentes pré-termo, quando comparados aos controles.

Os achados de alteração significativa de função pulmonar do presente estudo são comparáveis aos encontrados por Hjalmarson, que descreveram uma redução de CRF, de complacência e de *gas mixing* entre 32 e 40 semanas de idade corrigida ⁽¹³⁾. A mistura gasosa (“*gas mixing*”) parece ser fortemente determinada pelo fluxo nas

vias aéreas periféricas e pelo volume e arranjo dos espaços aéreos terminais. Alterações semelhantes foram também encontradas em recém-nascidos com DBP avaliados por Shao ⁽¹²³⁾, tendo sido então sugerido que o parto prematuro leve à disrupção das vias de desenvolvimento normais. O estudo realizado por Hoo ⁽⁹⁴⁾ foi o primeiro a demonstrar redução de fluxos expiratórios, medidos através de $V_{\max}FRC$, em lactentes pré-termo com 1 ano de vida, através da técnica de Compressão Torácica Rápida. Estes autores encontraram valores normais para $V_{\max}FRC$ em sua avaliação inicial, realizada no período neonatal. Este parâmetro de função pulmonar, no entanto, apresentou uma piora significativa quando acessada de forma longitudinal. Estes resultados contrastam com nossos achados de fluxos expiratórios persistentemente reduzidos durante o período de observação, sem mudanças na taxa de aumento da função pulmonar, quando comparados os lactentes pré-termo ao grupo controle. A diferença entre o presente estudo e o de Hoo pode ser devida ao fato de que este último realizou a primeira avaliação em uma idade menor do que a do presente estudo. Além disso, esses autores utilizaram manobras expiratórias parciais, que comparam os fluxos em relação ao parâmetro FRC, que é um parâmetro de volume variável durante o volume corrente, particularmente em neonatos. Além disso, no grupo estudado por Hoo havia crianças nascidas com até 36 semanas de idade gestacional, tendo sido algumas inclusive submetidas à VM por curto espaço de tempo. Adicionalmente, não foram diferenciadas aquelas que já haviam apresentado quadros de sibilância até o momento do teste, não podendo ser separados os efeitos da prematuridade dos efeitos de uma infecção viral prévia. Estes fatores podem ter contribuído para a piora nos fluxos expiratórios encontrados por estes autores.

Já o estudo realizado por Merth ⁽²⁸⁾ não encontrou alterações na CRF ou na complacência de crianças pré-termo sadias. No entanto, o grupo estudado era composto por lactentes pré-termo de até 37 semanas de idade gestacional. Pode-se supor que este estudo não tenha encontrado alterações na função pulmonar pelo fato de que neonatos pré-termo maiores de 34 semanas apresentam, de maneira geral, uma menor incidência e gravidade de doenças respiratórias agudas neonatais, conseqüentemente apresentando uma menor incidência de alterações crônicas posteriores.

Diversos estudos transversais em escolares reportaram que, na ausência de doença pulmonar crônica na infância, crianças nascidas prematuramente apresentavam valores espirométricos normais ^(40, 59, 69, 115). Os achados deste estudo de fluxos expiratórios forçados persistentemente reduzidos durante o segundo ano de vida em lactentes nascidos prematuramente sugerem que estas crianças não normalizam sua função pulmonar na infância precoce, nos primeiros dois anos de vida, ou seja, durante o período de maior crescimento pulmonar. Estes achados podem explicar o aumento da incidência de sintomas respiratórios relatados durante a infância em crianças pré-termo ^(40, 65, 124).

Apesar de não terem sido encontradas diferenças entre os grupos na porcentagem de crianças do sexo masculino ou na exposição ao tabagismo, a análise realizada neste estudo ajustou os resultados para estes dois fatores na análise estatística, já que estas duas variáveis foram previamente descritas (em um estudo realizado pelos mesmos autores, além de outros estudos) como sendo importantes determinantes da função pulmonar em lactentes ^(50, 102, 125). Além disso, a exposição ao tabagismo esteve associada com a redução de diversos parâmetros de fluxos expiratórios forçados, em concordância com estudos anteriores, tanto com crianças

pré-termo quanto com crianças a termo ^(50, 59, 125). Este estudo também encontrou um efeito negativo na taxa de crescimento das vias aéreas entre as duas avaliações (para FEF₅₀ e FEV_{0,5}/FVC), o que sugere um efeito mais prolongado da exposição ao tabagismo no crescimento pulmonar.

Em suma, este estudo avaliou os efeitos da prematuridade na função pulmonar em uma população específica: aqueles que não necessitaram suporte ventilatório sustentado durante os primeiros dias de vida. Esta população de lactentes pré-termo considerados “sadios” permitiu separar os efeitos do parto prematuro dos efeitos adicionais de danos pulmonares secundários à ventilação mecânica prolongada ou à exposição a altas concentrações de oxigênio. Os achados deste estudo sugerem que a melhora da função pulmonar durante o primeiro ano de vida foi proporcional ao crescimento somático, nos dois grupos estudados. Adicionalmente, no decorrer do primeiro ano de vida, os lactentes pré-termo apresentaram uma redução persistente nos fluxos expiratórios, na presença de volumes pulmonares normais. Esta redução persistente de fluxos em lactentes pré-termo “sadios” pode contribuir para o risco aumentado desta população de doenças respiratórias na infância precoce. Os mecanismos responsáveis por estas alterações de função pulmonar serão discutidos logo adiante.

5.5. Relação entre função pulmonar e as variáveis perinatais estudadas

Este estudo utilizou a análise de regressão linear para avaliar a associação das principais variáveis perinatais no crescimento pulmonar no grupo dos pacientes pré-

termo. O 'n' deste estudo é possivelmente pequeno para que se tenha um poder significativo para detectar tais associações. No entanto, alguns achados decorrentes desta análise mostraram-se relevantes e dignos de maiores detalhes.

5.5.1. Peso de nascimento e idade gestacional

Este estudo não observou uma relação estatisticamente significativa entre idade gestacional / peso de nascimento e redução de fluxos expiratórios. Embora alguns estudos realizados em idades mais avançadas tenham encontrado resultados sugerindo esta associação ^(60, 61, 65), a faixa de idade gestacional avaliada no presente estudo foi estreita (30 a 34 semanas) e o número de pacientes estudados não foi grande, provavelmente dificultando a demonstração desta relação.

5.5.2 Oxigenoterapia

A utilização de oxigenoterapia prolongada sabidamente está relacionada à gênese do dano pulmonar em neonatos pré-termo. Stocks, já em 1976 ⁽⁴²⁾, encontrou redução de função pulmonar durante o primeiro ano de vida em crianças pré-termo que receberam ventilação mecânica, e valores normais naqueles que necessitaram CPAP ou campânula. No entanto, os neonatos que necessitaram ventilação mecânica eram significativamente mais prematuros e de menor peso de nascimento do que os demais examinados, podendo ter ocorrido um viés de confusão, em que o principal

fator determinante da redução de função pulmonar fosse a prematuridade, e não o suporte ventilatório utilizado. Coates ⁽⁵⁸⁾ encontrou redução significativa de fluxos em crianças pré-termo expostas a altas concentrações de O₂ independentemente do método utilizado, sugerindo que não somente a VM, mas também a toxicidade pelo O₂, fossem responsáveis por danos pulmonares persistentes. Da mesma forma, Groneck sugere que a exposição à concentração de 50% de oxigênio já poderia ser suficiente para aumentar a produção de leucotrienos pelos macrófagos alveolares, sendo estes parte da cascata inflamatória envolvida na patogênese do dano pulmonar ⁽⁹⁸⁾. Além disso, também já foi sugerido que a exposição à hiperóxia possa alterar a rede elástica do pulmão imaturo, através da liberação de radicais livres e da degradação de elastina, alterando o desenvolvimento pulmonar posterior ⁽¹²⁶⁾.

O presente estudo encontrou uma associação positiva entre o uso de oxigenoterapia *breve* no período neonatal e maiores volumes e fluxos nos testes de função pulmonar, embora esta associação deixasse de ser estatisticamente significativa quando os parâmetros de função pulmonar eram ajustados para a variável Δ FVC, ou seja, quando ajustados para o crescimento do pulmão como um todo. Embora discordante dos estudos anteriores que associam a toxicidade do oxigênio à pior função pulmonar, pode-se supor, no caso do estudo atual, que os pré-termo mais extremos, excluídos por necessitarem de maior suporte ventilatório ou períodos mais longos de oxigênio, pudessem ter sua função pulmonar, se testada, bastante mais alterada, enquanto nos lactentes pré-termo estudados, por terem sido submetidos a baixas concentrações e breves períodos de oxigênio, este fato não pôde ser observado. É importante ressaltar que todos os pacientes (exceto um, que necessitou concentração de 100% por breve espaço de tempo), utilizaram

concentrações iguais ou inferiores e 40%, fazendo com que a toxicidade pelo oxigênio tampouco se fizesse consistentemente presente nos pacientes selecionados.

Pode-se hipotetizar também que os pacientes que necessitaram oxigênio no período perinatal foram os que apresentavam pulmões mais imaturos, ou seja, teriam sido menos expostos a agressões inflamatórias e/ou infecciosas no ambiente intra-uterino. Desta forma, estariam menos preparados para efetuar trocas gasosas adequadamente, necessitando, assim, de maior suplementação de oxigênio após o nascimento, mas, em compensação, seu crescimento pulmonar seguiria um rumo mais dentro da normalidade. Ao contrário, aqueles bebês pré-termo mais expostos a fatores agressores no ambiente intra-uterino nasceriam com seus pulmões mais “maduros”, necessitando menos de oxigenoterapia suplementar, mas, em compensação, apresentariam um crescimento pulmonar mais comprometido, com redução de fluxos expiratórios no decorrer dos primeiros anos de vida.

5.5.3. Sexo

Apesar de haver um número maior de lactentes do sexo masculino no presente estudo, este achado não foi estatisticamente significativo. Alguns estudos anteriores demonstraram que fluxos expiratórios ^(49, 51, 127-129) são significativamente maiores em recém-nascidos do sexo feminino, já tendo sido encontradas evidências de redução de resistência ^(127, 130) e aumento de volumes pulmonares ^(49, 51, 130) em meninas, inclusive demonstradas em estudos com crianças pré-termo nos primeiros meses de vida ⁽¹²⁷⁾.

Hanrahan ⁽¹³⁰⁾ sugere que o crescimento pulmonar intrauterino seja mais acelerado e mais precoce em meninas, resultando em pulmões mais maduros ao nascimento, com volumes e vias aéreas maiores. Em contraste, a maturação pós-natal ocorreria mais rapidamente nos meninos, com um maior crescimento parenquimatoso (aumento de FRC e de complacência) e de vias aéreas (maior redução na resistência). Thurlbeck observou um maior número total de alvéolos no sexo masculino, resultando em volumes maiores, embora o número de alvéolos por unidade de volume fosse semelhante em ambos os sexos. Os meninos apresentariam, assim, maiores volumes, mas proporcionalmente menores vias condutoras, em estaturas similares ⁽¹³¹⁾. Possivelmente estes achados não puderam ser demonstrados neste estudo devido ao reduzido número de pacientes. Um estudo transversal realizado pela mesma equipe do presente estudo em um número maior de pacientes encontrou fluxos proporcionalmente maiores em meninas pré-termo sadias avaliadas precocemente nos primeiros meses de vida, quando comparadas a meninos de mesma idade gestacional e comprimento ⁽¹⁰²⁾.

5.5.4. Raça

Stocks et al ⁽¹²⁷⁾ reportaram uma redução de resistência sem diferença de fluxos em crianças pré-termo de raça negra, e sugeriram que diferenças na anatomia nasal destes lactentes pudessem ser responsáveis por este achado. Além disso, a maior incidência de pré-eclâmpsia e de infecções intrauterinas em mães negras poderia levar à aceleração da maturação pulmonar, associada ao fato de que crianças

negras tenderiam a apresentar uma menor incidência de doença da membrana hialina e uma menor mortalidade neonatal.

O presente estudo não encontrou diferença de fluxos ou de volumes em relação à raça. No entanto, apenas 3 entre os 26 lactentes pré-termo (11,5%) da presente amostra eram não-brancos, o que pode haver influenciado os resultados.

5.5.5. Tabagismo

Muitos estudos já demonstraram a associação entre redução de fluxos pulmonares e tabagismo materno ^(50, 72, 125, 132-134), enquanto outros não observaram tal achado ^(32, 54, 65). A exposição intra-uterina ao tabagismo vem sendo considerada fator independente para redução de fluxos expiratórios, podendo persistir por vários anos, até a adolescência, sugerindo que um dano ocorrido em um período crítico durante a gestação altere a estrutura e/ou a função pulmonar, como, por exemplo, propriedades elásticas ou até mesmo a função imune do sistema respiratório ⁽¹³⁵⁾. No entanto, existem poucos estudos diferenciando a exposição pré-natal da exposição pós-natal ao tabagismo que tenham sido realizados em lactentes pré-termo durante os primeiros meses de vida ^(125, 132). Hoo ⁽¹²⁵⁾ encontrou um efeito pequeno mas significativo do tabagismo antenatal na função pulmonar de crianças pré-termo saudáveis, e sugere que estes possam sofrer conseqüências mais leves da exposição ao fumo, quando comparados a RNs a termo, devido ao fato de terem nascido antes que o impacto completo do tabagismo sobre o crescimento somático e pulmonar pudesse ocorrer.

O presente estudo encontrou uma relação negativa entre redução de fluxos expiratórios e exposição pré-natal ao tabagismo, apresentando os expostos uma redução significativa que permanece mesmo após o ajuste para o crescimento total do pulmão, o ΔFVC , nos parâmetros de crescimento pulmonar de fluxos (ΔFEF_{50} , ΔFEF_{25-75}) e de volumes ($\Delta FEV_{0,5}$). Os parâmetros ΔFEF_{50} e ΔFEF_{25-75} são os mais fidedignos marcadores da função das vias aéreas mais periféricas, por terem uma faixa de normalidade mais estreita. O comprometimento de vias aéreas mais periféricas é mais característico de doença pulmonar com características obstrutivas, sendo este achado compatível com os achados clínicos frequentes de episódios de sibilância e doença de vias aéreas inferiores nos lactentes nascidos pré-termo. Este impacto pode ser bem maior se levarmos em consideração que apenas 19,2% das mães admitiram ter fumado no decorrer da gestação, podendo esta variável ter sido sub-notificada, visto que dependia diretamente de entrevista com as mães. Além disso, os estudos citados anteriormente apresentavam um número de crianças examinadas bastante superior ao presente estudo. Este impacto pode ainda, na infância tardia, adolescência ou na vida adulta, ser maior, se levarmos em consideração a hipótese levantada por Doyle ⁽¹³³⁾, de que o efeito do fumo passivo levaria anos para se manifestar como alteração de função pulmonar. Este autor encontrou redução de fluxos e alçapamento aéreo em crianças pré-termo passivamente expostos ao tabagismo apenas a partir dos 11 anos de idade, não tendo observado diferenças no mesmo grupo quando com 8 anos de idade.

5.5.6. Adequação do peso à idade gestacional

Uma hipótese que vem sendo estudada é a de que eventos metabólicos ou fisiológicos que ocorrem em períodos críticos do desenvolvimento intrauterino precoce possam ser alterados pela restrição nutricional, podendo ocasionar efeitos deletérios a longo prazo, eventualmente manifestando-se como doenças. Barker encontrou relação entre ambiente intrauterino adverso, função pulmonar reduzida e doença pulmonar obstrutiva crônica na vida adulta, sugerindo uma relação direta entre peso de nascimento e alterações permanentes na estrutura e na função dos pulmões. Este autor justifica seus achados devido ao fato de que o crescimento das vias aéreas, ao contrário da expansão do número de alvéolos, ocorre inteiramente intra-útero ⁽¹³⁶⁾. As vias aéreas são formadas precocemente durante a vida fetal, e já estão completas entre a 16ª e a 20ª semana de gestação. Após, há apenas um aumento na extensão e no diâmetro das mesmas, enquanto que o desenvolvimento alveolar apenas inicia em torno das 36 semanas de gestação, completando-se somente com 2 a 3 anos de vida pós-natal ⁽⁶⁷⁾. Assim, seria plausível que fatores que causassem retardo de crescimento intrauterino pudessem provocar efeitos nas vias aéreas, resultando em aumento de sua resistência e redução de fluxos. Já foi demonstrado que a hipoxemia fetal pode reduzir as taxas de divisão celular nos pulmões, mais do que em outros órgãos, o que poderia alterar sobremaneira o remodelamento nas paredes alveolares, por exemplo ⁽¹³⁷⁾. Estudos em animais demonstraram uma redução de 31% no número de alvéolos após 8 semanas do nascimento após uma gestação com RCIU, bem como um aumento no número de alvéolos. A deposição de matriz extracelular mostrou-se aumentada, com espessamento na barreira alveolar ar-sangue, sendo que estas alterações persistiram até a idade adulta ⁽¹³⁷⁾.

A partir do estudo acima, outros autores demonstraram redução de volumes^(53, 65) e fluxos^(65, 67), bem como aumento da resistência e redução da condutância das vias aéreas⁽⁶⁶⁾ em crianças pequenas para a idade gestacional. Em estudo recente com base populacional realizado por Dezateux e cols, o baixo peso para a idade gestacional esteve significativamente relacionado à redução de fluxos expiratórios em lactentes a termo entre 4 e 12 semanas de vida, avaliados pela mesma técnica do presente estudo, a Compressão Torácica Rápida a partir de volumes elevados⁽⁶⁴⁾. As alterações mantiveram-se significativas mesmo após ajuste para o tamanho corporal. Estes autores sugerem que o *stress* intrauterino está associado com padrões alterados de maturação e desenvolvimento pulmonar e de vias aéreas, em concordância com a hipótese proposta por Barker⁽¹³⁶⁾.

Hoo e cols, através da mesma técnica realizada no presente estudo, demonstraram redução de fluxos expiratórios em lactentes a termo PIGs (quando comparados a controles AIG) em duas medidas no decorrer do primeiro ano de vida. Apesar da melhora entre os testes, o grupo PIG seguiu com valores menores do que o grupo controle no decorrer do estudo. Estes valores mantiveram-se significativos mesmo após ajuste para FVC, sendo independentes do crescimento somático normal destes pacientes⁽⁶⁸⁾.

Possivelmente o presente estudo não teve poder suficiente para demonstrar uma associação direta entre o fato de ser pequeno para a idade gestacional e a alteração de função pulmonar, já que a variável “PIG” é categórica e abrangia apenas 10 lactentes pré-termo (38,4% do total de pré-termos do estudo).

Os pacientes do presente estudo que foram diagnosticados como pequenos para a idade gestacional distribuíram-se uniformemente entre os grupos que apresentaram função pulmonar alterada, limítrofe ou normal. No entanto, entre os 4

pacientes PIG que apresentavam testes iniciais alterados ou limítrofes, apenas 1 (25%) atingiu valores normais no segundo teste. Adicionalmente, entre os 6 PIGs que apresentavam testes inicialmente normais, 4 (66,6%) apresentaram piora funcional no segundo teste. Entre os pacientes que pioraram seu desempenho no segundo teste, todos eram PIGs. Estes resultados vêm ao encontro da hipótese desenvolvida por Barker ⁽¹³⁶⁾, segundo a qual pacientes que nasceram pequenos para a idade gestacional apresentam um risco maior de desenvolverem doenças crônicas. Pode-se supor que estes pacientes nascidos PIG apresentem uma reserva funcional pulmonar menor, sendo assim mais suscetíveis à sibilância posterior, desenvolvimento de asma e doença pulmonar crônica.

Enfatiza-se, ainda, o grande percentual de nascidos pequenos para a idade gestacional, de 38,5%, valores bastante acima dos 10% supostamente encontrados abaixo do percentil 10 de uma curva de peso / idade gestacional em populações de referência. Em nosso meio, esta situação possivelmente se deve, entre outros fatores, à baixa assistência pré-natal e à má-nutrição materna, que levariam, em última instância, à restrição nutricional do feto e ao desenvolvimento de fetos com restrição de crescimento intra-uterino e, posteriormente, pequenos para a idade gestacional.

5.5.7. Ruptura prematura de membranas e infecção materna

Estudos recentes demonstram que a cascata inflamatória tem um papel fundamental na patogênese do dano pulmonar ^(98, 99, 138-140). Esta cascata pode ser ativada por diversos fatores, incluindo ventilação mecânica prolongada, altos

volumes correntes, radicais livres de oxigênio, aumento de fluxo pulmonar decorrente de um *ductus* arterioso aberto, e uma variedade de infecções maternas e pós-natais ^(53, 99, 138-140). Watterberg demonstrou correlação entre corioamnionite, elevação de interleucinas em aspirado traqueal e aumento da incidência de DBP ⁽¹³⁹⁾. Diversas citocinas e outros marcadores inflamatórios foram encontrados em concentrações elevadas no sangue de cordão ⁽¹⁴⁰⁾, no líquido amniótico ⁽¹⁴⁰⁾ e em secreções de vias aéreas ^(98, 139) de recém-nascidos pré-termo que posteriormente desenvolveram DPC.

Além disso, evidências experimentais demonstram que a quantidade de líquido pulmonar é um dos principais determinantes do crescimento pulmonar intra-útero, estando o oligodrâmnio (espontâneo ou devido à bolsa rota prolongada) associado à redução do crescimento pulmonar, provavelmente devido à compressão pulmonar com conseqüente redução da quantidade de líquido intra-pulmonar ⁽¹³¹⁾.

No presente estudo, a discreta associação encontrada entre infecção materna e redução de volume pulmonar ($FEV_{0,5}$) se desfez quando os resultados foram ajustados para o crescimento pulmonar como um todo (ΔFVC). Esta relação entre infecção perinatal e doença pulmonar já é bem documentada, e possivelmente não foi aqui encontrada devido ao pequeno número de pacientes, além da dificuldade no diagnóstico de infecção periparto. Muitas mães podem não apresentar evidências clínicas ou laboratoriais de corioamnionite, sendo apenas detectada a sepse neonatal posteriormente, ou através de exames anátomo-patológicos da placenta, na vigência da necessidade maior de esclarecimentos. Estudos relatam uma prevalência de até 70% de infecção fetal em pré-termos menores de 30 semanas nascidos por cesareana com bolsa íntegra, sendo esta diagnosticada através de achados histológicos da placenta compatíveis com corioamnionite ⁽¹⁴¹⁾. No entanto, não existem estudos

documentando seu efeito no crescimento pulmonar de lactentes pré-termo. Um estudo anterior realizado com um número maior do mesmo grupo de lactentes pré-termo do presente estudo demonstrou associação entre tempo de RUPREME e um pior desempenho nos testes de função pulmonar realizados precocemente, nos primeiros meses de vida ⁽¹⁰²⁾.

Em relação ao diagnóstico de sepse no período pós-natal, não foi realizada análise específica, devido ao fato de que a grande maioria dos recém-nascidos pré-termo faz uso de antibioticoterapia no período perinatal, e há uma pequena prevalência de positividade dos culturais neste período. Assim, pode-se perder grande parte de neonatos infectados se utilizados os culturais como padrão-ouro de sepse neonatal, ou pode-se realizar uma superestimação deste diagnóstico, se utilizado como critério o uso de antibioticoterapia. Conseqüentemente, esta variável não foi analisada separadamente.

5.5.8. Corticoterapia antenatal

O uso rotineiro de corticosteróides antenatais, administrados à mãe em iminência de um parto pré-termo, é comprovadamente eficaz em promover a maturação estrutural dos pulmões fetais, além de aumentar a produção de surfactante ^(53, 142-146). Sabe-se de longa data que recém-nascidos de mães que receberam esta medicação apresentam doenças respiratórias neonatais menos graves, com menor necessidade de ventilação assistida ⁽¹⁴⁷⁾ e melhora importante da função pulmonar imediata ⁽¹⁴⁸⁾. No entanto, estudos animais vêm demonstrando uma redução

significativa do peso de nascimento ^(144, 145, 149, 150) e do tamanho pulmonar ⁽¹⁴²⁾ destes neonatos, alertando também para a ocorrência de alterações estruturais pulmonares permanentes ^(53, 150). Estes fatos, se ocorrerem também em pulmões humanos, podem conduzir à hipótese de que estas crianças apresentem alterações clínicas e funcionais irreversíveis. Estudos em animais encontraram uma redução da septação alveolar e do mesênquima pulmonar após o tratamento materno com corticosteróides, podendo alterar a resposta fetal ao dano e iniciar alterações anatômicas características de DBP ⁽¹⁴¹⁾. Estuda-se a hipótese de que os efeitos adversos dos corticosteróides antenatais sejam dependentes da dose, e que uma dose apenas possa não apresentar qualquer efeito adverso a longo prazo ⁽¹⁵¹⁾.

O fato de que as alterações estruturais decorrentes dos corticosteróides devam ocorrer principalmente nos alvéolos, mais especificamente nos septos alveolares, e não nas vias aéreas (conforme demonstrado em estudos histológicos) ⁽¹⁰⁾, poderia explicar a ausência de relação, no presente estudo, entre o uso desta medicação e as alterações obstrutivas encontradas. Ressalta-se o fato de que a maioria (69,2%) das mães recrutadas fez uso de ao menos 1 dose de dexametasona anteparto. Até o presente momento, estudos em bebês pré-termo humanos nascidos de mães que receberam corticosteróides antenatais não demonstraram alteração na função pulmonar posterior ^(33, 152), na sintomatologia respiratória ^(147, 153), no crescimento somático ^(147, 153) ou no neurodesenvolvimento ⁽¹⁵³⁾ durante os primeiros anos de vida.

5.6. Hipóteses fisiopatológicas para a redução de fluxos

As vias aéreas e os alvéolos desenvolvem-se de modos distintos. A ramificação das primeiras, até chegar aos bronquíolos terminais, está completa já no segundo trimestre de vida intrauterina. Em contraste, a formação alveolar não se inicia antes do terceiro trimestre, geralmente em torno da 36^a semana de gestação. Este padrão de crescimento, conhecido como *dissinápico* (vias aéreas anatomicamente menores em relação ao volume pulmonar e ao crescimento somático) ^(128, 154) pode afetar o padrão da recuperação de danos ao sistema respiratório ocorridos no período neonatal. Este crescimento dissinápico faz com que o volume pulmonar aumente mais rápido do que o crescimento das vias aéreas ^(50, 103). O parênquima pulmonar exibe um *catch-up* compensatório no seu crescimento, mas as vias aéreas não apresentam um crescimento semelhante, finalizando menores em relação ao volume pulmonar ⁽¹⁵⁵⁾. Desta forma, as crianças nascidas prematuramente são fisicamente menores e terão menores vias aéreas ao nascimento, quando comparadas a RNs a termo. A vida extra-uterina do recém-nascido pré-termo pode acelerar o crescimento do parênquima pulmonar, mas não das vias aéreas. Este padrão de crescimento resultaria, assim, em um pulmão com volumes normais, mas com vias aéreas relativamente menores.

Assim, fatores perinatais que afetam o crescimento pulmonar apresentam diferentes repercussões no sistema respiratório em desenvolvimento: as vias aéreas, que, na vida pós-natal, apenas crescem em calibre e em extensão, mas não se multiplicam, podem apresentar danos persistentes, enquanto os danos aos espaços aéreos podem apresentar uma melhora progressiva (decorrente de mecanismos

compensatórios) ⁽¹⁰⁰⁾, já que 85% da formação alveolar acontecem no decorrer dos primeiros 2 a 3 anos de idade ⁽⁷¹⁾.

O fato de não ter sido encontrada alteração na CVF ou no VEF_{0,5} (amplamente dependente do volume pulmonar total em lactentes pequenos), em concordância com estudos em crianças mais velhas ⁽⁵⁶⁾ indica que a prematuridade provavelmente não afete o crescimento da caixa torácica ou o aumento dos espaços aéreos. Inclusive estudos com lactentes sobreviventes de DBP demonstraram volumes pulmonares pouco afetados **(71, 75)**, provavelmente devido a um crescimento adaptativo compensatório durante seu maior período de desenvolvimento ⁽⁷¹⁾.

A redução de fluxos periféricos encontrada neste estudo pode ser decorrente tanto de alterações intrínsecas das vias aéreas periféricas quanto de alterações parenquimatosas que resultem em diminuição da retração elástica pulmonar. Uma vez que a limitação ao fluxo expiratório máximo depende da resistência dos segmentos distais das vias aéreas e do recolhimento elástico do pulmão, algum destes fatores pode estar alterado nos pacientes pré-termo que apresentaram testes sugestivos de obstrução destas vias aéreas. Este estudo não mediu função pulmonar após uso de broncodilatadores. Um aumento no tônus brônquico, bem como vias aéreas mais complacentes, poderiam potencialmente contribuir na redução de fluxos encontrada nestes pacientes.

Já em 1977, Coates e cols **(43)** sugeriram que os pacientes nascidos pré-termo poderiam apresentar um aumento da resistência de vias aéreas, fosse pela prematuridade em si ou pelas terapias ventilatórias que recebiam, sendo este fato, segundo o autor, o principal determinante dos baixos fluxos encontrados em seu estudo. Yuksel e cols também encontraram aumento de resistência em crianças pré-

termo sadias no primeiro ano de vida ⁽⁶²⁾, estando esta também inversamente relacionada à idade gestacional. Pode-se, assim, supor que as crianças nascidas prematuramente apresentem alteração no crescimento das vias aéreas, levando a uma subsequente dicotomia no crescimento posterior de volumes e de fluxos pulmonares.

A retração elástica depende extensamente da formação e da disposição adequadas das fibras de elastina ⁽¹²⁶⁾. Os fenômenos inflamatórios que ocorrem antes do nascimento, bem como os que ocorrem durante e após intercorrências respiratórias neonatais precoces, como a doença da membrana hialina, atraem células inflamatórias ao pulmão, e estas liberam elastase, que degrada a elastina. Este processo foi envolvido na patogênese da DBP, na qual, além de fibrose, alterações importantes e persistentes da alveolarização ocorrem. É possível que o sistema enzimático anti-proteolítico dos pulmões imaturos esteja inapto a neutralizar a ação da elastase, predispondo os mesmos a danos estruturais permanentes ⁽⁹⁸⁾.

Por outro lado, poder-se-ia sugerir que o parênquima dos neonatos pré-termo jamais apresenta um crescimento normal, o que poderia levar a uma retração elástica menor e a um padrão obstrutivo similar ao que ocorre no enfisema, embora não tenha se encontrado um aumento significativo de volumes pulmonares (medidos através da FVC), que seria esperado no caso de perda de conteúdo elástico. No entanto, os volumes pulmonares do grupo de lactentes pré-termo do presente estudo encontraram-se ligeiramente acima da média prevista e acima também dos valores encontrados nos grupos de crianças a termo, podendo-se supor que, com o passar dos meses ou anos, possa haver uma tendência à hiperinsuflação nas crianças nascidas pré-termo, tornando-as ainda mais características dentro de um quadro obstrutivo. Alguns estudos prévios já encontraram aumento de FRC em pré-termos sadios, tanto no primeiro ano de vida ⁽²⁷⁾ quanto em crianças e adolescentes ^(45, 156).

Embora alguns autores tenham sugerido que lactentes pequenos apresentem vias aéreas maiores em relação ao volume pulmonar, quando comparados a crianças maiores e a adultos ^(49, 103, 107) (sendo estes achados atribuídos a um desenvolvimento inicial maior das vias aéreas em relação ao crescimento parenquimatoso), estudos de manobras forçadas em lactentes normais a termo no decorrer dos primeiros anos de vida demonstram que as vias aéreas e o parênquima pulmonar, sob condições normais, crescem isotopicamente ^(129, 157). É possível que o crescimento das vias aéreas seja mais vulnerável do que o crescimento parenquimatoso aos efeitos adversos de um nascimento prematuro. Embora o único estudo histológico pós-morte comparando a estrutura pulmonar de fetos e recém-nascidos pré-termo e a termo tenha sugerido que o parto pré-termo, por si só, não altere o crescimento pulmonar normal ⁽¹⁵⁸⁾, é ainda possível que este interrompa o processo natural de desenvolvimento pulmonar, e que, de alguma maneira, modifique o padrão integrado de crescimento de espaços e vias aéreas ⁽⁵⁹⁾.

Por fim, pode-se especular, ainda, que esta possa ser a forma como os pulmões dos lactentes pré-termo crescem, sendo os valores encontrados os “normais” para estes pacientes pré-termo saudáveis, ou seja, aqueles que não apresentaram maiores intercorrências respiratórias no período neonatal. Estes valores seriam diferentes e menores do que aqueles encontrados em lactentes normais a termo, mas não necessariamente devendo ser considerados alterados.

5.7. Intervenções preventivas / Perspectivas

Na medida em que o comportamento da função pulmonar de recém-nascidos pré-termo torna-se melhor entendido, surgem algumas possibilidades de intervenção em fases precoces, a fim de reduzir a morbidade decorrente da exposição precoce ao ambiente extra-uterino. É importante considerar que eventos antenatais podem não apenas determinar o momento do parto pré-termo, mas também afetar a morbidade respiratória posterior. Uma vez que as intervenções pós-natais são, até o momento, mais limitadas e menos eficazes, intervenções antenatais preventivas devem ser amplamente estudadas e consideradas ⁽³⁾.

Intervenções fetais para manter um crescimento pulmonar dentro dos limites normais requerem que se tenha capacidade de identificar os fetos em risco e os meios efetivos de promover o desenvolvimento pulmonar ideal, ambas considerações distantes de nossa realidade e pouco passíveis de serem concretizadas ⁽³⁾. Existem algumas estratégias plausíveis para reduzir a incidência de partos pré-termo – por exemplo, o acompanhamento pré-natal adequado e o uso materno de antibióticos na ruptura prematura de membranas – e para reduzir a incidência de doenças respiratórias neonatais agudas, como a corticoterapia antenatal. Estes, ao contrário dos citados anteriormente, são procedimentos de eficácia comprovada ⁽³⁾.

Quanto às intervenções neonatais precoces, as medidas que visam reduzir a incidência e a gravidade de complicações respiratórias, como a terapia de reposição com surfactante exógeno e a terapia com esteróides, devem, teoricamente, apresentar impacto nos sintomas respiratórios da infância. No entanto, existe evidência experimental de que a prematuridade está associada com a perda de um período

crítico de crescimento pulmonar, que não é recuperado mais tardiamente ⁽⁹³⁾. Foi sugerido que, para humanos, o maior fator de risco para a perda de função pulmonar durante a infância seja o grau de prematuridade ao nascimento ⁽⁵⁹⁾. Até o momento, não existem técnicas terapêuticas para recuperar esta perda potencial de função pulmonar. Assim, pesquisas de fatores que poderiam ter impacto no crescimento pulmonar pós-natal devem ser frutíferas. Além disso, ainda é incerto se o pulmão do pré-termo é mais vulnerável aos agentes ambientais comuns como infecções virais na infância, à poluição ambiental ou aos efeitos da inflamação atópica. Se a resposta for positiva, intervenções específicas nestes aspectos podem ser de vital importância para um crescimento pulmonar adequado.

6 CONCLUSÕES

- Lactentes pré-termo menores de 34 semanas de idade gestacional sem doença respiratória ao nascimento apresentam fluxos expiratórios reduzidos no decorrer dos primeiros dois anos de vida.
- Os fluxos expiratórios persistentemente reduzidos no decorrer do período estudado são acompanhados de volumes pulmonares dentro da normalidade em ambos os grupos.
- A melhora da função pulmonar durante o primeiro ano de vida mostrou-se proporcional ao crescimento somático e similar para os pacientes pré-termo e lactentes normais a termo, sem evidências de *catch-up* neste período.
- As reduções de fluxo expiratório mostraram-se significativamente associadas à exposição antenatal ao tabagismo. Os lactentes pré-termo expostos brevemente ao oxigênio inalatório no período neonatal mostraram melhores fluxos expiratórios.
- A persistência de fluxos expiratórios em lactentes pré-termo “sadios” pode contribuir para o risco aumentado deste grupo para apresentar doenças respiratórias recorrentes na infância precoce.
- Estudos futuros são necessários para determinar os mecanismos para a redução persistente de fluxos em crianças nascidas prematuramente mas sem doenças respiratórias, bem como para avaliar os efeitos de uma prematuridade mais extrema no crescimento pulmonar posterior.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 1996;98:931-7.
2. Doyle L. Outcome at 5 years of age of children of 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics*. 2001;108:134-41.
3. Speer C, Silverman M. Issues relating to children born prematurely. *Eur Resp J*. 1998;12:13-6.
4. Eber E, Zach M. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax*. 2001;56:317-23.
5. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8:73-81.
6. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8:63-71.
7. Fenton A, Mason E, Clarke M, Field D. Chronic lung disease following neonatal ventilation – II. Changing incidence in a geographically defined population. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:24-7.
8. Thurlbeck W. Postnatal growth and development of the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111:803-44.
9. Thurlbeck W. Prematurity and the developing lung. *Clin Perinatol*. 1992;19:497-518.
10. Stick S. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. *Thorax*. 2000;55:587-94.
11. Maritz GS, Morley CJ, Harding R. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Hum Dev*. 2005; 81:763-71.

12. Albertine K, Jones G, Starcher B, Bohnsack J, Davis P, Cho S, et al. Chronic lung injury in preterm lambs – disordered respiratory tract development. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:945-58.
13. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:83-7.
14. Kotecha S, Silverman M. Chronic complications of prematurity. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric Respiratory Medicine.* St Louis: Mosby; 1999. p. 488-520.
15. Bentham JR, Shaw NJ. Some chronic obstructive pulmonary disease will originate in neonatal intensive care units. *Paediatr Resp Rev.* 2005; 6:29-32.
16. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol.* 2001;18:1-9.
17. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276:357-68.
18. Bancalari E, Abdenour G, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr.* 1979;95:819-23.
19. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics.* 1999;103:759-65.
20. Moss TJM. Proceedings of the Australian Physiological Society Symposium: Environmental and Genetic Influences on Respiratory Health. Respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006; 33:280-4.
21. Robin B, Kim Y, Huth J, Klocksieben J, Torres M, Tepper RS, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:236-42.
22. 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.
23. Hansen TW, Wallach M, Dey AN, Boivin P, Vohr B, Oh W. Prognostic value of clinical and radiologic status on day 28 of life for subsequent course in

very low birthweight (<1500 g) babies with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15:327-31.

24. Stevenson DK, Wright LL, Lemons J, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1632-9.
25. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
26. Northway Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child.* 1990;65:1076-81.
27. Yuksel B, Greenough A. Lung function in 6-20 month old infants born very preterm but without respiratory troubles. *Pediatr Pulmonol.* 1992;14:214-21.
28. Merth I, de Winter J, Borsboom G, Quanjer P. Pulmonary function during the first year of life in healthy infants born prematurely. *Eur Respir J.* 1995;8:1141-7.
29. Elder D, Hagan R, Evans S, Benninger H, French N. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Arch Dis Child.* 1996;76:165-71.
30. McCormick M, Shapiro S, Starfield B. Rehospitalization in the first year of life for high-risk survivors. *Pediatrics.* 1980;66:991-9.
31. Kitchen W, Ford G, Doyle L, Rickards A, Kelly E. Health and hospital readmissions of very-low-birth-weight and normal-birth-weight children. *Am J Dis Child.* 1990;144:2213-8.
32. McLeod A, Ross P, Mitchell S, Tay D, Hunter A, Paton J, et al. Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls. *Arch Dis Child.* 1996;74:188-94.
33. Wong Y, Beardsmore C, Silverman M. Antenatal dexamethasone and subsequent lung growth. *Arch Dis Child.* 1982;57:536-8.

34. Bryan M, Hardie M, Reilly B, Swyer P. Pulmonary function studies during the first year of life in infants recovering from the respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1973;52:169-78.
35. Kelly Y, Brabin B, Milligan P, Heaf D, Reid J, Pearson M. Maternal asthma, premature birth, and the risk of respiratory morbidity in schoolchildren in Merseyside. *Thorax* 1995;50:525-30.
36. Darlow B, Horwood L, Mogridge N. Very low birthweight and asthma by age seven years in a national cohort. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:291-6.
37. Pelkonen A, Hakulinen A, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1178-84.
38. Chan KN, Elliman A, Bryan E, Silverman M. Respiratory symptoms in children of low birth weight. *Arch Dis Child*. 1989;64:1294-304.
39. Andréasson B, Lindroth M, Mortensson W, Svenningsen N, Jonson B. Lung function eight years after neonatal ventilation. *Arch Dis Child* 1989;64:108-13.
40. Bertrandt J, Riley S, Popkin J, Coates A. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *NEJM* 1985;312:742-5.
41. Kitchen WH, Olinsky A, Doyle LW, Ford GW, Murton LJ, Slonim L, et al. Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study. *Pediatrics*. 1992;89:1151-8.
42. Stocks J, Godfrey S. The role of artificial ventilation, O₂ and CPAP in the pathogenesis of lung damage in neonates, assessed by serial measurements of lung function. *Pediatrics*. 1976;57:352-62.
43. Coates AL, Bergsteinsson H, Desmond K, Outerbridge EW, Beaudry PH. Long term pulmonary sequelae of premature birth with and without idiopathic respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1977;90:611-6.
44. Chan KN, Elliman A, Bryan E, Silverman M. Clinical significance of airway responsiveness in children of low birth weight. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7:251-8.

45. Greenough A, Giffin FJ, Yuksel B. Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr.* 1996;85:772-7.
46. Giacoia GP, Venkataraman PS, West-Wilson KI, Faulkner MJ. Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1997;130:400-8.
47. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennesy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:492-500.
48. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. Functional assessment of a multicenter very-low-birth-weight cohort at age 5 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:23-30.
49. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:513-9.
50. Jones M, Castile R, Davis S, Kisling J, Filbrun D, Flucke R, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants – normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:353-9.
51. Tepper RS, Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15:357-61.
52. Hakulinen A, Järvenpää A, Turpeinen M, Sovijärvi A. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:353-60.
53. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:69-74.
54. Schraeder B, Czajka C, Kalman D, McGeady S. Respiratory health, lung function, and airway responsiveness in school-age survivors of very-low-birth-weight. *Clin Pediatr.* 1998;37:237-46.

55. Bertandt J, Riley S, Popkin J, Coates A. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *NEJM*. 1985;312:742-5.
56. de Kleine M, Roos C, Voorn W, Jansen H, Koppe J. Lung function 8-18 years after intermittent positive pressure ventilation for hyaline membrane disease. *Thorax*. 1990;45:941-6.
57. Kennedy J, Edward L, Bates D, Martin A, Dip S, Haslam R, et al. Effects of birthweight and oxygen supplementation on lung function in late childhood in children of very low birth weight. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:32-40.
58. Coates A, Desmond K, Willis D, Nogrady B. Oxygen therapy and long-term pulmonary outcome of respiratory distress syndrome in newborns. *Am J Dis Child*. 1982;136:892-5.
59. Chan K, Noble-Jamison C, Elliman A, Bryan E, Silverman M. Lung function in children of low birth weight. *Arch Dis Child*. 1989;64:1284-93.
60. Mansell A, Driscoll J, James L. Pulmonary follow-up of moderately low birth weight infants with and without respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1987;7:259-64.
61. Galdès-Sebaldt M, Sheller J, Groggaard J, Stahlman M. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7:259-64.
62. Yuksel B, Greenough A. Neonatal respiratory support and lung function abnormalities at follow-up. *Respir Med*. 1992;86:97-100.
63. Henderson-Smart DJ, Hutchinson JL, Donoghue DA, Evans NJ, Simpson JM, Wright I. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F40-5.
64. Dezateux C, Lum S, Hoo AF, Hawdon J, Costeloe K, Stocks J. Low birth weight for gestation and airway function in infancy: exploring the fetal origins hypothesis. *Thorax*. 2004; 59:60-6.
65. Rona R, Gulliford M, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ*. 1993;306:817-20.

66. Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J*. 2004; 24:731-3.
67. Nikolajev K, Heinonen H, Hakulinen A, Lansimies E. Effects of intrauterine growth retardations and prematurity on spirometric flow values and lung volumes at school age in twin pairs. *Pediatr Pulmonol*. 1998;20:289-96.
68. Hoo AF, Stocks J, Lum S, Wade AM, Castle RA, Costeloe KL, Dezateux C. Development of lung function in early life. Influence of birth weight in infants of nonsmokers. *Am J Resp Crit Care Med*. 2004;170:527-33.
69. Parat S, Moriette G, Delaperche M, Escourrou P, Denjean A, Gaultier C. Long-term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dysplasia and premature birth. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20:289-96.
70. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L, Bancalari E. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 1987;110:448-56.
71. Mallory G, Chaney H, Mutich R, Motoyama E. Longitudinal changes in lung function during the first three years of premature infants with moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1991;11:8-14.
72. Doyle LW, Chavasse R, Ford GW, Olinsky A, Davis NM, Callanan C. Changes in lung function between age 8 and 14 years in children with birth weight of less than 1,501 g. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27:185-90.
73. Doyle LW. Growth and respiratory health in adolescence of the extremely low-birth weight survivors. *Clin Perinatol*. 2000;27:421-33.
74. Smyth J, Tabachnik E, Duncan W, Reilly B, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1981;68:336-40.
75. Tepper R, Morgan W, Cota K, Taussig L. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1986;109:1040-6.
76. Chan KN, Wong YC, Silverman M. Relationship between lung mechanics and childhood lung function in children of very low birthweight. *Pediatr Pulmonol*. 1990;8:74-81.

77. Baraldi E, Fillipone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:149-55.
78. Merth I, de Winter J, Zonderland H, Borsboom G, Quanjer P. Pulmonary function in infants with neonatal chronic lung disease with or without hyaline membrane at birth. *Eur Respir J.* 1997;10:1606-13.
79. Jacob S, Coates A, Lands L, MacNeish C, Riley S, Hornby L, et al. Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1998;133:193-200.
80. Doyle L, Cheung M, Olinsky A, Davis N, Callanan C. Birth weight < 1501 g and respiratory health at age 14. *Arch Dis Child.* 2001;84:40-4.
81. Koumbourlis A, Motoyama E, Mutich R, Mallory G, Walczak S, Fertal K. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:28-34.
82. Blayney M, Kerem E, Whyte H, O'Brodovich H. Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age. *J Pediatr.* 1991;118:201-6.
83. Greenough A, Limb E, Marston L, Marlow N, Calvert S, Peacock J. Risk factors for respiratory morbidity in infancy after very premature birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F320-3.
84. Kilbride HW, Gelatt MC, Sabath RJ. Pulmonary function and exercise capacity for ELBW survivors in preadolescence: effect of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr.* 2003; 143:488-93.
85. Jacob SV, Lands LC, Coates AL, Davis GM, MacNeish CF, Hornby L, et al. Exercise ability in survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1925-9.
86. Mitchell SH, Teague WG. Reduces gas transfer at rest and during exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1406-12.

87. Jobe AH. Un unknown: lung growth and development after very preterm birth [Editorial]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1529-30.
88. Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah POD. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child.* 2003;88:135-8.
89. Margraf L, Tomashefski J, Bruce M, Dahms B. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:391-400.
90. Hofhuis W, Huysman MW, van der Wiel EC, Holland WP, Hop WC, Brinkorst G, et al. Worsening of V'maxFRC in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favorable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002. 166:1539-43.
91. Northway Jr WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1990; 323:1793-9.
92. Sadegui H, Lowenthal D, Dozor AJ. Inspiratory flow limitation in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 26:167-72.
93. Coalson JJ, Winter V, deLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:640-6.
94. Hoo A, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr.* 2002;141:652-8.
95. Bertandt J, Riley S, Popkin J, Coates A. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *NEJM.* 1985;312:742-5.
96. Cano A, Payo F. Lung function and airway responsiveness in children and adolescents after hyaline membrane disease: a matched cohort study. *Eur Respir J.* 1997;10:880-5.
97. Lima RC, Victora CG, Menezes AMB, Barros FC. Respiratory function in adolescence in relation to low birth weight, preterm delivery, and intrauterine growth restriction. *Chest.* 2005;128:2400-7.

98. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer C. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics*. 1994; 93:712-8.
99. Pierce M, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1995; 19:371-8.
100. Wohl M. Pulmonary sequelae of insults to the lung in early life. *Pediatr Pulmonol*. 1995;19:90-5.
101. Gappa M, Stocks J, Merkus P. Lung growth and development after preterm birth – further evidence [Letter to the Editor]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:399-400.
102. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PM, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:442-7.
103. Tepper RS, Jones M, Davis S, Kisling J, Castile R. Rate constant for forced expiration decreases with lung growth during infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:835-8.
104. Jones M, Tepper R, Friedrich L, Pitrez PM, Stein RT. Growth rate of lung function in preterm infants. *Proc Am Thoracic Soc*. 2005:A606.
105. Pelkonen A, Hakulinen A, Turpeinen M, Hallman M. Effect of neonatal surfactant therapy on lung function at school age in children born very preterm. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25:182-90.
106. Adler S, Wohl M. Flow-volume relationship at low lung volumes in healthy term newborn infants. *Pediatrics*. 1978;61:636-40.
107. Taussig L, Landau L, Godfrey S, Arad I. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol*. 1982;53:1220-7.
108. Turner D, Stick S, LeSouëf K, Sly P, LeSouëf P. A new technique to generate and assess forced expiration from raised lung volume in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1441-50.

109. 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.
110. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:163-8.
111. Gaultier C, Fletcher M, Beardsmore C, England S, Motoyama E. Report of Working Group / ERS-ATS Statement: Respiratory function measurements in infants: measurement conditions. *Eur Respir J.* 1995;8:1057-66.
112. Jones M. Manobras Expiratórias Forçadas em Lactentes Normais: valores de referência [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1999.
113. Feher A, Castile R, Kisliming J, Anelicchio C, Filbrun D, Flucke R, et al. Flow limitation in normal infants: a new method for forced expiratory maneuvers from raised lung volumes. *J Appl Physiol.* 1996;80:2019-25.
114. Summary ATSaERSW. The raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1760-2.
115. Gross S, Iannuzzi D, Kveselis D, Anbar R. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr.* 1998;133:188-92.
116. Pershad J, Palmisano P, Nichols M. Chloral Hydrate: the good and the bad. *Pediatr Emergency Med.* 1999;15:432-5.
117. Henschen M, Stocks J, Hoo A, Dixon P. Analysis of forced expiratory manouvers from raised lung volumes in preterm infants. *J Appl Physiol.* 1998;85:1989-97.
118. Pediatrics AAo. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures (RE9252). *Pediatrics.* 1992;89:1110-5.
119. Mallol J, Sly P. Effect of chloral hydrate on arterial oxygen saturation in wheezy infants. *Pediatr Pulmonol.* 1988;5:96-9.

120. Hollman G. Chloral hydrate versus midazolam sedation for neuroimaging studies - letter to the editor. *J Pediatr.* 1996;129:944-5.
121. McCarver-May D, Kang J, Aouthmany M, Elton R, Mowery J, Slovis, et al. Comparison of chloral hydrate for sedation of neonates for neuroimaging studies. *J Pediatr.* 1996;128:573-6.
122. Napoli K, Ingall C, Martin G. Safety and efficacy of chloral hydrate sedation in children undergoing echocardiography. *J Pediatr.* 1996;129:287-91.
123. Shao H, Sandberg K, Hjalmarson O. Impaired gas mixing and low lung volume in preterm infants with mild chronic lung disease. *Pediatr Res.* 1998;43:536-41.
124. von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr.* 1993;123:223-9.
125. Hoo A, Henschen M, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Respiratory function among preterm infants whose mothers smoked during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:700-5.
126. Bruce M, Pawlowski R, Tomashefski J. Changes in lung elastic fiber structure and concentration associated with hyperoxic exposure in the developing rat lung. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1067-74.
127. Stocks J, Henschen M, Hoo A, Costeloe K, Dezateux C. Influence of ethnicity and gender on airway function in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1855-62.
128. Schwartz J, Katz S, Fegley R, Tockman M. Sex and race differences in the development of lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:1415-21.
129. Hanrahan J, Tager I, Castile R, Segal M, Weiss S, Speizer F. Pulmonary function measures in healthy infants. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1127-35.
130. Hanrahan J, Brown R, Carey V, Castile R, Speizer F, Tager I. Passive respiratory mechanics in healthy infants - effect of growth, gender, and smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:670-80.
131. Thurlbeck W. Postnatal human lung growth. *Thorax.* 1982;37:564-71.

132. Tager I, Ngo L, Hanrahan J. Maternal smoking during pregnancy - effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:977-83.
133. Doyle L, Ford G, Olinsky A, Knoches A, Callanan C. Passive smoking and respiratory function in very low birthweight children. *Med J Aust.* 1996;164:266-9.
134. Dezateux C, Stocks J, Wade A, Dundas I, Fletcher M. Airway function at one year: association with premorbid airway function, wheezing, and maternal smoking. *Thorax.* 2001;56:680-6.
135. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, Avol E, Peters J. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax.* 2000;55:271-6.
136. Barker D, Godfrey K, Fall C, Osmond P, Shaheen S. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 1991;303:671-75.
137. Maritz GS, Morley CJ, Hardling R. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Hum Dev.* 2005; 81:763-71.
138. Van Marter L, Dammann O, Allred E, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr.* 2002;140:171-6.
139. Watterberg K, Demers L, Scott S, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996;97:210-5.
140. Yoon B, Romero R, Kim K, Park J, Ki S, Kim B, et al. Transactions of the nineteenth annual meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine: A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:773-9.
141. Kallapur SG, Ikegami M. Physiological consequences of intrauterine insults. *Paediatr Resp Rev.* 2006;7:110-6.

142. Bolt R, van Weissenbruch M, Lafeber H, Delemarre-van de Waal H. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:76-91.
143. Polk D, Ikegami M, Jobe A, Sly P, Kohan R, Newnham J. Preterm lung function after retreatment with antenatal betamethasone in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:308-15.
144. Pratt L, Magness R, Phernetton T, Hendricks S, Abbott D, Bird I. Repeated use of betamethasone in rabbits: effects of treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:995-1005
145. Jobe A, Newnham J, Willet K, Sly P, Ikegami M. Fetal versus maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids. *Pediatrics.* 1998;102:1116-25.
146. Vyas J, Kotecha S. Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77:147-50.
147. Doyle L, Kitchen W, Ford G, Rickards A, Lissenden J, Ryan M. Effects of antenatal steroid therapy on mortality in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1986;108:287-92.
148. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Stewart M, Durand M. Functional residual capacity and passive compliance measurements after antenatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:425-30.
149. Ikegami M, Jobe A, Newnham J, Polk D, Willet K, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:178-84.
150. Bunton T, Plopper C. Triamcinolone-induced structural alterations in the development of the lung of the fetal rhesus macaque. *Obstet Gynecol.* 1984;148:203-15.
151. Le Souëf PN. Growth and development of the lung. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:127-31.

152. Wiebicke W, Poynter A, Chernick V. Normal lung growth following antenatal dexamethasone treatment for respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 1988;5:27-30.
153. Therapy CGoAS. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J Pediatr.* 1984;104:259-67.
154. Allen J. Assessing lung function in infants from the shape of forced expiratory flow-volume curves. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:514-5.
155. Dane DM, Johnson RL, Jr., Hsia CC. Dysanaptic growth of conducting airways after pneumonectomy assessed by ct scan. *J Appl Physiol.* 2002;93:1235-42.
156. Johnston I, Bland J, Anderson H. Ethnic variation in respiratory morbidity and lung function in childhood. *Thorax.* 1987;42:542-8.
157. Shulman D, Bar-Yishai E, Beardsmore C, Beilin B, Godfrey S. Partial forced expiratory flow-volume curves in young children during ketamine anesthesia. *J Appl Physiol.* 1987;163:44-50.
158. Hislop A, Haworth S. Airway size and structure in the normal fetal and infant lung and the effect of premature delivery and artificial ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1717-26.

8 ANEXOS

ANEXO 1
PROTOCOLO DE REGISTRO DE DADOS
(PREMATUROS)

1. Nome: _____
2. Nome da mãe: _____
3. Endereço: _____
4. Telefone: _____
Celular: _____
5. Idade materna: _____
6. Raça: () Branca () Parda () Negra () Oriental () Indígena
7. Tabagismo na gestação: () Não () 1-10/dia () 10-20/dia () >20/dia
8. Paridade: _____
9. Idade Gestacional: _____(ECO) _____(DUM)
10. Corticosteróide antenatal: () Sim () Não
11. Datas e doses das administrações:
Data: _____ Hora: _____ Dose: _____ IG: _____
Data: _____ Hora: _____ Dose: _____ IG: _____
12. Nº Consultas pré-natal: () Zero () <6 () >6
13. Intercorrências gestacionais: () pré-eclâmpsia () DMG () infecção ovular
() HAS () ITU () Outras: _____
14. Medicações utilizadas na gestação: _____
15. Bolsa rota: () < 12h () 12-24h () > 24h

Data de nascimento: ____/____/____ Hora: _____

17. Parto: () Vaginal () Cesárea

18. Apgar: ____/____

19. Sexo: () Masc () Fem

20. Reanimação: () Sim _____ () Não

21. Peso de nascimento: _____

22. () AIG () GIG () PIG

23. Idade Gestacional Pediátrica: _____ () Capurro () New Ballard

24. Oxigenioterapia: () Não

() Campânula: _____ dias (FiO2 máxima: _____%)

() CPAP nasal: _____ dias (PEEP e Fio2 máximas: ____cmH20 e ____%)

25. Complicações: () Sepses () ECN () HIC () LPV () Hidrocefalia

() Apnéias () DMH () TTRN () BCP () PCA () STORCH

() NPT () EST () Convulsões () Alt. Metab. () ATB () DRP

() Outras _____

26. Tempo de internação: _____ dias

27. Peso na alta: _____

28. Data da alta: _____

29. Idade corrigida na alta: _____

ANEXO 2
PROTOCOLO PARA REGISTRO DE DADOS
(GRUPO CONTROLE)

NOME: _____

SEXO: () MASC () FEM

RAÇA: () BRANCA () NEGRA () ORIENTAL () INDÍGENA

1. Nascimento a termo: () SIM () NÃO Semanas: _____

2. Peso de nascimento: _____

3. Complicações respiratórias ao nascimento: () SIM () NÃO

4. Algum episódio de sibilância: () SIM () NÃO

5. Respiração ruidosa / coriza: () SIM () NÃO

6. Episódios de tosse / secreção respiratória: () SIM () NÃO

7. Episódio de doença de vias aéreas inferiores / pulmonar (bronquiolite, pneumonia, coqueluche, crupe ou gripe durando mais de 5 dias): () SIM () NÃO

Se “sim”, especificar: _____

8. Necessidade de atendimento hospitalar desde o nascimento: () SIM () NÃO

Se “sim”, motivo: _____

9. Doença respiratória severa ainda não mencionada: () SIM () NÃO

10. Doença cardiológica já mencionada por algum médico: () SIM () NÃO

Se “sim”, especificar: _____

11. Alergias conhecidas: () SIM () NÃO

Se “sim”, especificar: _____

12. Frequenta creche / escolinha: () SIM () NÃO

13. Doenças respiratórias na família:

<u>Doença</u>	<u>Familiar imediato</u>		<u>Outros familiares</u>	
	(mãe, pai, irmãos)		(avós, tios,...)	
ASMA				
BRONQUITE	SIM	NÃO	SIM	NÃO
ENFISEMA	SIM	NÃO	SIM	NÃO
FIBROSE CÍSTICA	SIM	NÃO	SIM	NÃO
RINITE ALÉRGICA	SIM	NÃO	SIM	NÃO

14. Tabagismo em mãe ou pai: () SIM () NÃO
15. Tabagismo durante a gestação: () SIM () NÃO
16. Exposição a cigarro por outros familiares ou cuidadores (babá ou outras pessoas que residem na mesma casa): () SIM () NÃO
17. Uso de medicações: _____
18. Peso (kg): _____
19. Comprimento / altura (cm): _____
20. Dose de hidrato de cloral: _____
21. Sibilando no momento do exame: () SIM () NÃO
22. Tosse no momento do exame: () SIM () NÃO
23. Sintomas / sinais de rinite no momento do exame: () SIM () NÃO
24. Medicações utilizadas no dia do teste: _____

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO – PMT (HSL)

Está sendo realizado um estudo na UTI neonatal deste hospital (São Lucas – PUC) para avaliar a função dos pulmões de recém-nascidos prematuros. Através deste estudo poderemos saber se a o seu (sua) filho (a) terá uma chance maior de apresentar problemas respiratórios durante o primeiro ano de vida, pelo fato de ter nascido prematuro.

Será realizada uma entrevista com as mães dos recém-nascidos prematuros, logo após o nascimento, com perguntas sobre a gravidez e o parto. Os dados do prontuário dos recém-nascidos serão revisados e anotados.

Cerca de 1 a 2 meses após a alta hospitalar, quando o bebê tiver mais de 3,500 kg, seu filho realizará um teste para avaliar a função dos seus pulmões. Este teste será realizado dentro do Hospital São Lucas por uma equipe treinada e experiente. O exame é seguro e não necessita anestesia. Antes do exame será dada ao bebê uma medicação por via oral (pela boca), chamada hidrato de cloral, que o fará dormir por aproximadamente 30-40 minutos. Esta medicação é segura e muito utilizada em vários tipos de exames em crianças, e a dose dada será menor do que a geralmente usada para crianças maiores. Os efeitos colaterais são raros, e os mais freqüentes são vômitos (4%) e agitação (6%)

A equipe de médicos que fará o teste estará presente o tempo todo até que seu filho acorde completamente. A mãe ou acompanhante pode ficar com ele durante todo o teste.

Sua participação neste trabalho não irá afetar o tratamento do seu filho durante a internação. Os dados são confidenciais e não haverá identificação das crianças estudadas quando estes forem publicados.

Eu, _____, fui informado(a) sobre os objetivos do estudo acima de maneira clara e detalhada. Estou ciente de que, caso existam danos à saúde de meu(minha) filho(a), ele(a) terá direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também me foi garantido o direito de solicitar e receber qualquer informação em relação à pesquisa, podendo chamar a pesquisadora responsável, Dra. Luciana Friedrich, pelo telefone 9953-4239 ou Dr. Marcus Jones, pelo telefone 3320-3000 ramal 2221. Posso também retirar meu consentimento de participação na pesquisa em qualquer momento.

Declaro que recebi cópia deste documento.
Porto Alegre, ____/____/____

() mãe () pai () responsável

Pesquisador

Este formulário foi lido
para _____
em ____/____/____, por _____, enquanto eu estava
presente.

Ass. da testemunha

Nome

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO – PMT (HCPA)

Está sendo realizado um estudo neste Ambulatório de Crianças Vulneráveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Hospital São Lucas da PUC, para avaliar a função dos pulmões de recém-nascidos prematuros. Através deste estudo poderemos saber se a o seu (sua) filho (a) terá uma chance maior de apresentar problemas respiratórios durante o primeiro ano de vida, pelo fato de ter nascido prematuro.

Será realizada uma entrevista com as mães dos prematuros, durante uma consulta de rotina do ambulatório, com perguntas sobre a gravidez e o parto. Os dados do prontuário dos recém-nascidos serão revisados e anotados.

Cerca de 1 a 2 meses após a alta hospitalar, quando o bebê tiver mais de 3,500 kg, seu filho realizará um teste para avaliar a função dos seus pulmões. Este teste será realizado no Hospital São Lucas da PUC por uma equipe treinada e experiente. O exame é seguro e não necessita anestesia. Antes do exame será dada ao bebê uma medicação por via oral (pela boca), chamada hidrato de cloral, que o fará dormir por aproximadamente 30-40 minutos. Esta medicação é segura e muito utilizada em vários tipos de exames em crianças, e a dose dada será menor do que a geralmente usada para crianças maiores. Os efeitos colaterais são raros, e os mais freqüentes são vômitos (4%) e agitação (6%)

A equipe de médicos que fará o teste estará presente o tempo todo até que seu filho acorde completamente. A mãe ou acompanhante pode ficar com ele durante todo o teste.

Sua participação neste trabalho é voluntária e, no caso de não desejar participar, o acompanhamento de seu (sua) filho (a) neste ambulatório não será de maneira alguma afetado. Os dados são confidenciais e não haverá identificação das crianças estudadas quando estes forem publicados.

Eu, _____, fui informado(a) sobre os objetivos do estudo acima de maneira clara e detalhada. Estou ciente de que, caso existam danos à saúde de meu(minha) filho(a), ele(a) terá direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também me foi garantido o direito de solicitar e receber qualquer informação em relação à pesquisa, podendo chamar a pesquisadora responsável, Dra. Luciana Friedrich, pelo telefone 9953-4239. Posso também retirar meu consentimento de participação na pesquisa em qualquer momento.

Declaro que recebi cópia deste documento.

Porto Alegre, ____/____/____

() mãe () pai () responsável

Pesquisador

Este formulário foi lido

para _____

em ____/____/____, por _____, enquanto eu estava presente.

Ass. da testemunha

Nome