

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO
GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

VINÍCIUS GONÇALVES BASTOS

**AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
PULMONAR EM CRIANÇAS PREMATURAS DO
PRIMEIRO ANO DE VIDA À IDADE ESCOLAR**

**PORTO ALEGRE
2012**

VINÍCIUS GONÇALVES BASTOS

**AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PULMONAR EM CRIANÇAS
PREMATURAS DO PRIMEIRO ANO DE VIDA À IDADE ESCOLAR**

Dissertação apresentada como requisito para a
obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança
pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de
Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones

Porto Alegre
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

B327a Bastos, Vinícius Gonçalves.

Avaliação do desenvolvimento pulmonar em crianças prematuras do primeiro ano de vida à idade escolar / Vinícius Gonçalves Bastos. – Porto Alegre: PUCRS, 2012.

71 f.: il. tab. Inclui um artigo científico para submissão à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. PREMATURO. 2. CORIOAMNIONITE. 3. ESPIROMETRIA. 4. TESTES DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA. 5. SEPSE. 6. BRONCODILATADOR. 7. RESISTÊNCIA DAS VIAS RESPIRATÓRIAS. I. Jones, Marcus Herbert. II. Título.

C.D.D. 618.922

C.D.U. 612.2-053.2:616.24(043.3)

N.L.M. WF 141

Fabício Schirmann Leão
Bibliotecário CRB 10/2162

Aos meus Familiares (Ubajara, Norma e Diego), Esposa (Ana Paula) e Amigos, que compreenderam minha ausência quando necessário e me apoiaram sempre que preciso.

A todos os Pacientes, que me permitiram crescer como fisioterapeuta e pessoa. Tomara que tenha conseguido recompensá-los pelas lições.

A vocês dedico este.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, em primeiro lugar, por ser Maioral e nos conduzir durante nossa vida.

Aos meus Professores, nos quais me espelhei e espero um dia igualá-los ou até mesmo superá-los em conhecimento.

Ao Professor Doutor Marcus Herbert Jones por acreditar no meu potencial e me conduzir em mais esta conquista. E aproveito para estender estes agradecimentos à todos meus colegas de aula e do IPB.

Obrigado!

Sempre que você se encontrar em uma situação de dificuldade ou estiver com algum problema, pare e lembre-se de que, sem dúvida, existe alguém em situação pior do que a sua.

V. G. B.

Resumo

A função pulmonar de crianças nascidas prematuras é reduzida e existem vários fatores pré e pós-natais associados a fluxos baixos. Existe vasto material sobre efeitos da prematuridade na função pulmonar nos primeiros meses de vida, mas pouco se estudou sobre os desfechos em longo prazo. Este estudo tem, portanto, o objetivo de descrever o desenvolvimento pulmonar em prematuros, usando dados coletados no primeiro ano de vida e correlacionando estes dados com os testes funcionais obtidos anos mais tarde. Para responder a esta questão foi realizado um estudo de coorte, prospectivo, onde foi realizado exame de função pulmonar de lactentes em um grupo de crianças nascidas prematuras, antes do primeiro ano de vida, e após alguns anos as crianças foram novamente submetidas à espirometria para avaliar o seu desenvolvimento pulmonar e realizar comparação com os resultados do primeiro exame. 40 crianças realizaram o teste de função pulmonar de lactente (primeiro exame) e 37 crianças executaram o segundo teste. Dos 40 sujeitos, 17 (42%) eram do sexo masculino, e 25 (63%) eram da raça branca, a variação dos escores Z da CVF e do FEF₂₅₇₅ entre os dois testes realizados apresentaram aumento estatisticamente significativa (p de 0,028 e 0,016). As variáveis preditoras que influenciaram nestas alterações foram sexo (masculino) e infecção pré e pós-natal (corioamnionite e sepse precoce). Concluindo, os dados deste estudo sugerem que existe uma tendência de crescimento acelerado da função pulmonar entre o primeiro e o quinto anos de vida de crianças nascidos prematuras, tanto em volume quanto em fluxo pulmonares, sugerindo que, em parte, esse crescimento deva-se a regressão à média. A exposição à infecção no período neonatal tem efeito limitado no pulmão, com redução de fluxos expiratórios durante os primeiros anos de vida. Estas alterações espirométricas não são detectadas quatro a seis anos mais tarde.

Palavras-chave: prematuro, corioamnionite, espirometria, testes de função respiratória, sepse.

Abstract

The lung function of preterm infants is reduced and there are several pre-and postnatal factors associated with lower flow. There is extensive material on the effects of prematurity on lung function in early life, but little has been studied over the long term outcomes. This study therefore has the objective to describe lung development in premature infants, using data collected in the first year of life and correlating these data with functional tests obtained years later. To address this question we conducted a cohort study, prospective, where examinations were performed pulmonary function in infants in a group of children born prematurely, before the first year of life, and after some years the children were again subjected to spirometry to assess and performing development lung compared to the results of the first test. 40 children underwent lung function testing of infants (first test) and 37 children performed the second test. Of the 40 subjects, 17 (42%) were male, and 25 (63%) were white, the variation of Z scores for FVC and FEF₂₅₇₅ between the two tests showed statistically significant increase (p from 0.028 to 0.016). The predictor variables that influenced these changes were gender (male sex) and infection pre-and postnatal (chorioamnionitis and early sepsis). In conclusion, our data suggest that there is a trend of accelerated growth of lung function between the first and fifth years of life for children born premature, both in volume and in pulmonary flow, suggesting that, in part, this growth is due to the regression to the mean. Exposure to infection in the neonatal period has a limited effect on lung function with reduction in expiratory flows during the first years of life. These abnormalities are not detected later in life.

Keywords: premature, chorioamnionitis, spirometry, respiratory function tests, sepsis.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

- Figura 1.** Fluxograma da busca e seleção dos estudos.35
- Figura 2.** Fluxograma do protocolo de teste de broncodilatação.....36

CAPÍTULO III

- Figura 1.** Correlação entre a função pulmonar inicial e a função pulmonar ao final do estudo, expressa em escore Z.58
- Figura 2.** Correlação entre a função pulmonar inicial e a variação ao longo do estudo, expressa em escore Z.59
- Figura 3.** Ilustração do modelo de crescimento pulmonar em prematuros. Estudos anteriores mostraram função pulmonar reduzida (Friedrich 2006) em prematuros saudáveis, ausência de aceleração no crescimento no segundo ano de vida (Friedrich 2007) e, por fim, normalização da espirometria entre quatro e seis anos de idade (Bastos 2012).60

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1. Sistematização da busca e seleção dos estudos.	37
--	----

CAPÍTULO III

Tabela 1. Caracterização da amostra.	61
Tabela 2. Variação dos parâmetros da função pulmonar nos momentos 1 e 2.....	62
Tabela 3. Associação entre a variação dos parâmetros da função pulmonar e as variáveis preditoras.....	63
Tabela 4. Associação entre os parâmetros de função pulmonar no 1º exame e as variáveis neonatais.	64

LISTA DE SIGLAS

ADNPM – atraso no desenvolvimento neuropsicomotor

ATS/ERS - American Thoracic Society / European Respiratory Society

CVF – capacidade vital forçada

E.U.A. – Estados Unidos da América

FEF₂₅₇₅ – fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada

FOT – forced oscillation technique (técnica de oscilação forçada)

HSL – Hospital São Lucas

IOS – impulse oscillation system (oscilometria de impulso)

IPB – Instituto de Pesquisas Biológicas

PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Rint – resistência pelo interruptor (resistência de vias aéreas pela técnica do interruptor)

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

UTI – unidade de terapia intensiva

VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF₁/CVF – Tiffenau

LISTA DE SÍMBOLOS

gr – gramas

mg – miligramas

mm – milímetros

O₂ – oxigênio

R5 – resistência a 5 hertz

sRaw – resistência específica

X5 – reatância a 5 hertz

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 JUSTIFICATIVA	16
1.2 OBJETIVOS	17
1.2.1 Objetivo geral.....	17
1.2.2 Objetivo específico.....	17
1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

CAPÍTULO II

2 ARTIGO DE REVISÃO	21
---------------------------	----

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL.....	42
------------------------	----

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÃO.....	66
------------------	----

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido	68
ANEXO 2 – Questionário sobre doenças respiratórias	70

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

Prematuridade ocorre em 12-13% dos nascimentos nos Estados Unidos da América (E.U.A.), pode ocasionar um risco aumentado para deficiência no desenvolvimento neurológico, complicações gastrointestinais, respiratórias e é encarado como um problema complexo de saúde pública.^{1,2} Com o advento da ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal nos anos 60, novas terapêuticas como o uso de surfactante e corticóide pré-natais, a sobrevida destas crianças aumentou substancialmente, porém as taxas de doenças relacionadas com a prematuridade não decresceram no mesmo ritmo.³

As agressões perinatais sofridas pelos nascidos prematuros justificam as lesões pulmonares agudas e crônicas que possam apresentar no decorrer da vida, e estudos relacionados à função pulmonar dos prematuros podem propor melhores estratégias de prevenção e tratamento destas lesões.⁴ A espirometria é um teste de função pulmonar que possui poder diagnóstico e pode auxiliar na prevenção e tratamento destas lesões pulmonares de forma precoce,^{5,6} inclusive detectando o grau de obstrução e reversibilidade da limitação do fluxo aéreo.⁷⁻⁹ Mesmo com todas as dificuldades técnicas de aplicação em crianças pré-escolares a espirometria ainda mostra-se bastante útil na prática clínica.

Estudos demonstram que a maioria das crianças prematuras apresentam função pulmonar reduzida, mudanças na capacidade residual funcional e nas trocas gasosas.¹⁰ Um estudo publicado por nosso grupo em 2006 evidenciou que nos primeiros meses de nascimento, antes de doenças respiratórias, prematuros saudáveis apresentam fluxos expiratórios menores do que bebês nascidos a termo.¹¹ A função pulmonar reduzida pode explicar a excessiva morbidade e mortalidade por causas respiratórias observadas em prematuros. Nos prematuros esta redução na função pulmonar parece persistir além dos primeiros anos de vida e, em muitos pacientes a perda funcional se reflete em morbidade e limitação para o resto de suas vidas, mesmo sem evidências clínicas do comprometimento

respiratório.^{12,13} Achados sugerem que estas crianças apresentam um pulmão de tamanho normal, mas com função reduzida.¹⁴ Geralmente as sequelas em longo prazo parecem estar relacionadas com a severidade das lesões iniciais e uso de oxigênio (O₂).^{12,15} Em estudo anterior, com uma população de prematuros expostos e não expostos a corioamnionite, a função pulmonar estava alterada com redução nos fluxos expiratórios forçados, particularmente em pacientes do sexo feminino. Estes dados sugerem que fatores perinatais podem afetar a função pulmonar destas crianças.

Assim sendo, estudos de seguimento a médio e longo prazos da função pulmonar de crianças prematuras são de extrema relevância para o acompanhamento do desenvolvimento respiratório nesta população.¹⁶⁻¹⁸

O objetivo do presente estudo é avaliar o desenvolvimento pulmonar em prematuros por meio da avaliação da função pulmonar nos primeiros anos de vida e na faixa etária pré-escolar e estudar os possíveis fatores de risco para uma pior função pulmonar.

1.1 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos a sobrevivência das crianças prematuras aumentou de forma expressiva, no entanto a maioria dessas crianças apresenta função pulmonar anormal e alto risco de intercorrências respiratórias. O efeito da prematuridade no sistema respiratório normalmente é subestimado e é de fundamental importância determinar esse real efeito a médio e longo prazos na saúde respiratória destas crianças. Estudos longitudinais de função pulmonar podem realizar um melhor monitoramento do dano pulmonar destes pacientes desde a infância até a idade adulta.

Portanto, a proposta desta pesquisa é avaliar a função pulmonar destas crianças e o estudar o impacto dos eventos perinatais (prematuridade, suporte ventilatório, infecção) no desenvolvimento pulmonar. A comparação longitudinal da função pulmonar vários anos após o nascimento poderá detectar efeitos sutis da prematuridade e sua interação com sexo e outras variáveis do período neonatal.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Descrever o desenvolvimento pulmonar por meio dos testes de função pulmonar em crianças prematuras em idade escolar.

1.2.2 Objetivo específico

Avaliar as possíveis associações entre fatores perinatais e a função pulmonar.

1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
2. Passini R, Jr., Tedesco RP, Marba ST, Cecatti JG, Guinsburg R, Martinez FE, et al. Brazilian multicenter study on prevalence of preterm birth and associated factors. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:22.
3. Corso AL, Pitrez PM, Machado DC, Stein RT, Jones MH. TNF-alpha and IL-10 levels in tracheobronchial lavage of ventilated preterm infants and subsequent lung function. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Apr;40(4):569-76.
4. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Pulmonary prognosis in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 Mar;81(1 Suppl):S79-88.
5. Pereira CA dC. 1º Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol*. 1996;22(3):66.
6. Rufin P. Pulmonary function testing in children. *Arch Pediatr*. 2008 Oct;15(10):1606-10.
7. Borg BM, Reid DW, Walters EH, Johns DP. Bronchodilator reversibility testing: laboratory practices in Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 2004 Jun 21;180(12):610-3.
8. Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Gulsvik A. Clinical data discriminating between adults with positive and negative results on bronchodilator testing. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Feb;12(2):205-13.
9. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003 Aug;58(8):659-64.
10. Jones M. Effect of preterm birth on airway function and lung growth. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Jun;10 Suppl 1:9-11.
11. 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 Feb 15;173(4):442-7.
12. Stick S. Pediatric origins of adult lung disease. 1. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. *Thorax*. 2000 Jul;55(7):587-94.
13. H. Feghali SV, F. Marquant, F. Nacka, V. Leroy, M. Fayon, J.L. Demarquez, M.L. Choukroun. Pulmonary outcome at school age for children born with a gestational age less than 32 weeks. *Posters / Paediatric Respiratory Reviews*. 2010;11(S1):1.

14. Friedrich L, Pitrez PM, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Dec 15;176(12):1269-73.
15. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollee L, Boerch K, et al. Rates of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Neonates in Europe: Results from the MOSAIC Cohort. *Neonatology*. 2010 Aug 23;99(2):112-7.
16. Greenough A. Late respiratory outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev*. 2007 Dec;83(12):785-8.
17. Renard ME, Truffert P. [Clinical respiratory outcome of very preterm newborn at 5 years. The EPIPAGE cohort]. *Arch Pediatr*. 2008 Jun;15(5):592-4.
18. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Dec;14(6):391-5.

CAPÍTULO II

2 ARTIGO DE REVISÃO

Título: Recomendações para a prova de broncodilatação em crianças

Autores: Vinícius Gonçalves Bastos, Marcus Herbert Jones

Resumo

Introdução: Os testes de broncodilatação são amplamente utilizados em laboratórios de função pulmonar, pois auxiliam na identificação de alterações fisiológicas e patologias, além de avaliarem a evolução da função pulmonar dos indivíduos testados. Porém em crianças existe uma escassez de trabalhos que abordem a padronização do teste de broncodilatação. O objetivo deste estudo foi revisar as principais recomendações a serem seguidas para utilização dos broncodilatadores em crianças e discutir os principais problemas metodológicos comumente vivenciados na prática clínica.

Metodologia: Para tanto foi realizada uma pesquisa na base de dados *PubMed* por meio da busca de artigos em Espanhol, Inglês e Português sobre resposta ao broncodilatador em crianças. Para a busca utilizou-se os termos “*bronchodilator*” e “*respiratory function test*”, filtrados por idade (população de 0 a 18 anos).

Resultados e conclusão: A resposta ao broncodilatador é um exame amplamente utilizado em pediatria, todavia para a utilização do exame é necessário realizar o teste seguindo um protocolo padronizado. Isto se torna de fundamental importância para minimizar ao máximo a interferência externa aos resultados obtidos. Várias doenças podem ser avaliadas com a utilização de teste de broncodilatação, mas particularmente as crianças asmáticas parecem se beneficiar com o mesmo. Com o acompanhamento destes testes pode-se monitorar a evolução do tratamento, controle dos sintomas, reduzir internações hospitalares e possibilitar evolução da função pulmonar. Os testes de função pulmonar mais utilizados para avaliação da resposta ao broncodilatador são a espirometria e aqueles que medem a resistência das vias aéreas, porém a alteração no VEF₁ na espirometria continua sendo o padrão ouro para essa avaliação.

Palavras-chave: broncodilatador, testes de função respiratória, resistência das vias respiratórias.

Abstract

Introduction: The bronchodilation tests are widely used in pulmonary function laboratories, as they help in the identification of physiological changes and pathologies, and assess the evolution of lung function of individuals tested. However, in children there is a paucity of studies that address the standardization of the bronchodilation test. The aim of this study was to review recommendations to be followed for use of bronchodilators in children and discuss the main methodological problems commonly experienced in clinical practice.

Methodology: For this purpose a survey was conducted in the PubMed database by searching for articles in English, Spanish and Portuguese on bronchodilator response in children. For the search we used the terms "bronchodilator" and "respiratory function test", filtered by age (population 0-18 years).

Results and conclusion: The response to broncodilatator is a test widely used in pediatrics, however the use of the examination is necessary to perform the test following a standardized protocol. This becomes very important to minimize the maximum external interference to the results obtained. Many diseases can be evaluated using bronchodilation test, but particularly asthmatic children appear to benefit from the same. With the accompaniment of these tests can monitor the progress of treatment, symptom control, reduce hospital admissions and enable development of lung function. The pulmonary function tests commonly used to assess response to bronchodilator spirometry and are those that measure airway resistance, but the change in FEV₁ on spirometry remains the gold standard for this evaluation.

Keywords: bronchodilator agents, respiratory function tests, airway resistance.

Introdução

As medidas de função pulmonar fazem parte do processo de avaliação dos indivíduos com suspeita ou com diagnóstico de doenças respiratórias,¹ visto que permite detectar alterações fisiológicas, avaliar a gravidade e a evolução do processo patológico, assim como a resposta ao tratamento.²⁻⁴ Dentro dos testes de função pulmonar, a utilização de broncodilatadores fornece informações importantes para avaliação da labilidade da via aérea.

Essa resposta ao broncodilatador forma parte da avaliação pulmonar e fornece dados úteis sobre o processo integrado da resposta fisiológica do indivíduo. Resposta brônquica positiva pode ainda estar relacionada não somente a doença da criança, mas também alguma alteração na estrutura respiratória (alteração na mucosa brônquica, por exemplo),⁵ e torna-se um preditor da evolução da função pulmonar do indivíduo testado.⁶ Apesar da avaliação da resposta ao broncodilatador ser parte integral do diagnóstico e do manejo das pneumopatias, a confiabilidade dessa medida é dependente do protocolo de realização do teste de resposta ao broncodilatador e pode influenciar no resultado do exame.⁷

A melhor forma de minimizar esta influência é a adoção de recomendações padronizadas de teste de broncodilatação, o que facilita a comparação entre diferentes estudos, atribuindo credibilidade e consistência aos resultados encontrados.⁸

O objetivo deste estudo é revisar as principais recomendações a serem seguidos para utilização da prova de broncodilatação em crianças e discutir os principais problemas metodológicos comumente vivenciados na prática clínica.

Materiais e métodos

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica realizada por meio de pesquisa na base de dados *PubMed*. A busca de artigos foi realizada em Espanhol, Inglês e Português, sobre resposta ao broncodilatador em exames de função pulmonar. Para a busca utilizou-se os termos “*bronchodilator*” e “*respiratory function tests*” associados e artigos filtrados por idade (população de 0 a 18 anos). Após esta busca encontrou-se um total de 4.295 artigos. Então se procedeu a leitura dos títulos, quando este contemplava o tema proposto era lido o resumo. Se continuasse dentro do foco da pesquisa era feito a revisão completa do artigo.

Resultados e discussão

Foram incluídos 23 artigos originais e seis artigos de revisão, totalizando 29 artigos utilizados nesta revisão bibliográfica (Figura 1). Os principais motivos para a exclusão de 4.266 artigos do total encontrado foram o fato dos estudos terem sido realizados fora da faixa etária alvo ou o fato do artigo estar indisponível.

Aplicação clínica

A avaliação da responsividade brônquica fornece dados sobre a labilidade da via aérea, todavia a sua importância clínica em pediatria ainda permanece dispersa na literatura. Um estudo demonstrou que crianças assintomáticas podem demonstrar uma menor resposta brônquica do que crianças sintomáticas indicando que a resposta não está diretamente associada aos sintomas respiratórios.⁹ Em outro estudo, a melhora da função pulmonar na resposta ao broncodilatador ocorreu em lactentes com pior função pulmonar, o que sugere

uma maior labilidade em lactentes que apresentam um comprometimento pulmonar.¹⁰ A resposta ao broncodilatador parece estar também relacionada à exposição ao tabaco. No trabalho de Goldstein et al. (2001), crianças cujas mães fumaram tabaco durante a gravidez apresentaram melhor resposta ao teste com broncodilatador,² possivelmente por terem função pulmonar prejudicada em relação aos que não foram expostos ao tabaco durante a gravidez. A resposta brônquica parece estar aumentada também em crianças nascidas prematuras.⁵

A resposta ao broncodilatador indica o grau de reversibilidade da limitação ao fluxo aéreo e pode auxiliar no diagnóstico de asma e,^{3,11,12} além disso, mostra-se como um bom preditor de sucesso no tratamento terapêutico com corticoides inalatórios,⁶ já que crianças asmáticas em tratamento regular apresentam controle dos sintomas respiratórios, menor frequência de episódios de exacerbação da doença e redução do número de internações hospitalares, melhorando sua qualidade de vida e função pulmonar. Crianças pré-escolares com asma crônica tem sua resposta significativamente aumentada em relação a crianças com tosse crônica e ex-sibilantes mostram resultados intermediários.⁸ Em um estudo conduzido por Oukse et al. se verificou que em asmáticos o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) pós broncodilatador é influenciado pelo VEF₁ predito.¹³

Formas de avaliar a resposta ao broncodilatador

A resposta ao broncodilatador pode ser avaliada por diferentes testes de função pulmonar como espirometria, oscilometria de impulso (*impulse oscillation system - IOS*), resistência pelo interruptor (Rint) e o exame de pletismografia, porém dependendo do teste de função pulmonar utilizado pode ocorrer uma sobreposição entre a resposta ao broncodilatador em crianças normais ou asmáticas.

Não existe uma maneira ideal de expressar a resposta ao broncodilatador em crianças.^{14,15} A melhor maneira vai depender da relação entre os valores pré e pós-broncodilatador. A grande dificuldade em avaliar a resposta ao broncodilatador está em mensurar o efeito da droga e por outro lado estabelecer a relevância clínica que isto representa.¹⁶

Testes de função pulmonar mais utilizados na avaliação da resposta ao broncodilatador

Existem controvérsias quanto ao melhor teste de função pulmonar para avaliar a resposta ao broncodilatador,¹⁷ mas os mais utilizados nesta avaliação são:

Espirometria

A grande dificuldade em conseguir cooperação para curvas reprodutíveis na espirometria em crianças, principalmente pré-escolares, torna este teste problemático para se avaliar a resposta ao broncodilatador. Somente 60% das crianças pré-escolares avaliadas através de espirometria conseguem um teste confiável na primeira vez em que realizam o teste.¹⁸ Mesmo assim o VEF₁ continua sendo usado como o melhor indicador de resposta ao uso de broncodilatador.¹⁹

Os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade para a realização dos exames de função pulmonar seguirão as recomendações da *American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS)*.²⁰ O teste será corrigido de acordo com a pressão barométrica local e com a temperatura do dia em que for realizado.

Os critérios de aceitabilidade para a capacidade vital forçada (CVF) serão início satisfatório do teste, com um volume retro-extrapolidado menor que 5% da CVF ou 150 mL e ausência de tosse, fechamento da glote, esforço insuficiente, manobra de valsalva, vazamento

de ar e obstrução do bucal, que possa comprometer a análise da curva. O tempo de exalação terá duração média de seis segundos, com um platô mínimo de um segundo. O critério de reprodutibilidade do exame será a diferença máxima de 10% nos parâmetros CVF e VEF₁ entre as medidas de duas curvas.

Um mínimo de três curvas aceitáveis da CVF serão realizadas com o objetivo de assegurar que o esforço máximo e a cooperação da criança sejam obtidos. Em presença de grande variabilidade entre as curvas, um limite de oito manobras expiratórias será realizado para preencher o critério de reprodutibilidade. Durante o teste, as crianças e os adolescentes serão verbalmente encorajados para exalar o volume máximo de ar, a partir de uma inspiração máxima, com máximo esforço.

Não existe um consenso quanto à definição de um ponto de corte específico para avaliar a resposta ao broncodilatador,^{20,21} mas a maioria dos autores aceita a recomendação de que um aumento maior do que 9% do VEF₁ predito representa resposta ao broncodilatador leve, entre 9 e 12% resposta moderada e acima de 12% do VEF₁ predito representa uma resposta significativa ao broncodilatador.²⁰

Medidas de resistência (*IOS* e *Rint*)

O fato do exame de espirometria exigir do sujeito testado determinado grau de entendimento quanto à realização da manobra dificulta sua realização, principalmente em pré-escolares.¹ Isto motivou a procura por outras formas de avaliar a resposta ao broncodilatador. A medida da resistência respiratória tem sido recomendada para pré-escolares, pois são de fácil aplicação e apenas exigem a respiração basal da criança.^{22,23} O *Rint* é muito fácil de ser aplicado em crianças, é uma técnica não invasiva e muitos estudos o tem executado para testar resposta ao broncodilatador.²⁴ Como a curva do teste deve durar no mínimo oito segundos e acompanhamos o gráfico no momento do teste, isto torna possível a seleção da curva válida.

O teste deve incluir o mínimo de três curvas válidas, ou seja, curvas sem redução ou interrupção da oscilação do fluxo aéreo, seja por deglutição, obstrução oral, fechamento de glote, tosse, etc. Para as curvas serem aceitas devem apresentar um coeficiente de variação de no máximo 15% entre elas.⁸

O *IOS* também apresenta estas facilidades,²⁵ além de ser mais suave para a criança, pois não existe interrupção da respiração como no Rint. Também podemos eliminar artefatos na respiração da criança que prejudiquem os dados coletados, como vocalização, deglutição ou tosse durante o teste.²⁶ Crianças a partir de dois anos de idade já estão aptas a realizar o teste, pois apresentam medidas confiáveis.²⁷ Neste teste de função pulmonar o equipamento faz interrupções durante a respiração normal da criança. É recomendado que se realize 10 interrupções com o objetivo de obter ao menos cinco interrupções tecnicamente aceitáveis. Se temos no gráfico um traçado ascendente a mesma é aceita, porém se o traçado se mostra plano ou decrescente devemos excluí-la.⁸

A resposta ao broncodilatador é considerada positiva no *IOS* se temos uma queda maior ou igual a 30% da resistência a 5 hertz (R5) do predito ou aumento maior ou igual a 40% da reatância a 5 hertz (X5) do predito.^{22,28} No Rint esta resposta é considerada positiva se temos uma queda maior ou igual a 25%.²⁰

Principais recomendações para realização do teste

Primeiramente, para que possamos avaliar a resposta ao broncodilatador, devemos levar em consideração alguns aspectos antes e durante a realização do exame:

1 – a equipe que irá executar os testes deve estar devidamente treinada e o laboratório equipado para qualquer eventual emergência.

- 2 – a criança não pode ter apresentado infecção respiratória recente (em um período menor que três semanas) e deve apresentar ausculta pulmonar normal no momento do exame.
- 3 – orientar e treinar a criança quanto aos testes e manobras necessárias antes de sua realização.
- 4 – durante o teste evitar ao máximo artefatos respiratórios que possam prejudicar a coleta de dados.

Protocolos

A maioria das recomendações utilizadas para avaliar a resposta ao broncodilatador em adultos também podem ser utilizadas para crianças.²⁹ A reatividade brônquica será avaliada por meio do teste de resposta a medicação broncodilatadora (avaliação pós-broncodilatador menos a avaliação pré-broncodilatador). As drogas utilizadas para se realizar o teste de resposta ao broncodilatador são os beta-2-adrenérgicos de curta duração.²⁰ Mesmo sendo uma medicação segura, pode apresentar alguns efeitos adversos como tremores, dor de cabeça, taquicardia, rubor ou câimbras musculares.

Após os testes basais, para que as crianças realizem o teste de função pulmonar com êxito, a medicação broncodilatadora será administrada com espaçador, seguindo as seguintes etapas: depois de uma expiração tranquila, uma dose de 100 miligramas (mg) de salbutamol será inalada em uma inspiração, até a capacidade pulmonar total. O indivíduo será orientado a fazer uma apnéia de 10 segundos e depois exalar. Serão fornecidas quatro doses (400 mg), separadas por intervalos de 30 segundos. Após 20 minutos da administração da medicação, o paciente repetirá o exame²¹ (Figura 2). O uso do espaçador é importante para garantir uma melhor deposição da medicação nos pulmões e não na orofaringe das crianças.³⁰ Para o sucesso do procedimento é indispensável que a criança possa executar o teste de forma

satisfatória e para tanto se faz necessário uma equipe treinada e um laboratório bem equipado. Para a realização do exame torna-se fundamental que o laboratório possua O₂, desfibrilador, estetoscópio, esfigmomanômetro e oxímetro de pulso, que seja amplo e arejado. O protocolo de teste é simples e precisa ser adaptado ao limite da concentração da criança (testes longos irritam as crianças e não se tornam atrativos). Todo o material e equipamentos que serão usados nos testes devem ser mostrados e explicados para a criança. No momento de iniciar os testes devemos perguntar se ela não deseja ir ao banheiro, para que isto não atrapalhe o andamento do protocolo.

Conclusões

A resposta ao broncodilatador é um exame amplamente utilizado em pediatria, pois fornece informações clinicamente relevantes de forma prática e segura. Todavia para a utilização do exame é necessário realizar o teste seguindo um protocolo padronizado. Isto se torna de fundamental importância para minimizar ao máximo a interferência externa aos resultados obtidos. Com esta padronização sendo bem difundida e aplicada, podemos ter mais consistência e credibilidade nos dados encontrados em pesquisas científicas ao redor do mundo.

Várias doenças podem ser avaliadas com a utilização de teste de broncodilatação, mas particularmente as crianças asmáticas parecem se beneficiar com o mesmo. Com o acompanhamento destes testes se pode monitorar a evolução do tratamento, controle dos sintomas, reduzir internações hospitalares e possibilitar evolução da função pulmonar.

Os testes de função pulmonar mais utilizados para avaliação da resposta ao broncodilatador são a espirometria e aqueles que medem a resistência das vias aéreas, porém, a alteração no VEF₁ na espirometria continua sendo o padrão ouro para essa avaliação.

Referências Bibliográficas

1. Calogero C, Parri N, Baccini A, Cuomo B, Palumbo M, Novembre E, et al. Respiratory impedance and bronchodilator response in healthy Italian preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Nov;45(11):1086-94.
2. Goldstein AB, Castile RG, Davis SD, Filbrun DA, Flucke RL, McCoy KS, et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1;164(3):447-54.
3. Galant SP, Nickerson B. Lung function measurement in the assessment of childhood asthma: recent important developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Apr;10(2):149-54.
4. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138.
5. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Resp Crit Care*. 1997 Oct;156(4):1178-84.
6. Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;117(6):1264-71.
7. Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J*. 2010 Jul;36(1):12-9.
8. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175(12):1304-45.
9. Yuksel B, Greenough A. Airways Resistance and Lung-Volume before and after Bronchodilator Therapy in Symptomatic Preterm Infants. *Resp Med*. 1994 Apr;88(4):281-6.
10. Yuksel B, Greenough A. Variable response to bronchodilator therapy in young children born prematurely. *Respir Med*. 1993 Jul;87(5):359-64.
11. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Aug;138(2):317-20.
12. Galant SP, Morpew T, Newcomb RL, Hioe K, Guijon O, Liao O. The relationship of the bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. *J Pediatr*. 2011 Jun;158(6):953-9 e1.

13. Oukssel H, Meslier N, Badatcheff-Coat A, Racineux JL. Influence of predicted FEV1 on bronchodilator response in asthmatic patients. *Respiration*. 2003 Jan-Feb;70(1):54-9.
14. Mele L, Sly PD, Calogero C, Bernardini R, Novembre E, Azzari C, et al. Assessment and Validation of Bronchodilation Using the Interrupter Technique in Preschool Children. *Pediatr Pulm*. 2010 Jul;45(7):633-8.
15. Olaguibel JM, Alvarez-Puebla MJ, Anda M, Gomez B, Garcia BE, Tabar AI, et al. Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(2):102-6.
16. Tinkelman DG, Avner SE, Cooper DM. Assessing bronchodilator responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 1977 Feb;59(2):109-14.
17. Hayden MJ, Petak F, Hantos Z, Hall G, Sly PD. Using low-frequency oscillation to detect bronchodilator responsiveness in infants. *Am J Resp Crit Care*. 1998 Feb;157(2):574-9.
18. McKenzie SA, Bridge PD, Pao CS. Lung function tests for pre-school children. *Paediatr Respir Rev*. 2001 Mar;2(1):37-45.
19. Mahut B, Peiffer C, Bokov P, Delclaux C, Beydon N. Use of specific airway resistance to assess bronchodilator response in children. *Respirology*. 2011 May;16(4):666-71.
20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38.
21. Oliva Hernandez C, Gomez Pastrana D, Sirvent Gomez J, Asensio de la Cruz O. [Respiratory function assessment in cooperative patients. Part I. Spirometry and bronchodilator reversibility testing]. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Apr;66(4):393-406.
22. Neyra AL, Asensi JRV, de Atauri AGD, Alvarez MIG, Andujar FR, Gil EA. Bronchodilator test: is 9% of the predicted value the same as 12% of the initial value? *An Pediatr*. 2009 May;70(5):413-7.
23. Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, Kusel MMH, Patterson H, Fukushima T, et al. Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax*. 2007 Sep;62(9):814-9.
24. Bridge PD, Lee H, Silverman M. A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren. *Eur Respir J*. 1996 Jul;9(7):1368-73.
25. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Resp Crit Care*. 2002 May 15;165(10):1388-94.

26. Nguyen YT, Demoulin B, Schweitzer C, Bonabel-Chone C, Marchal F. Identification of bronchodilator responsiveness by forced oscillation admittance in children. *Pediatr Res*. 2007 Sep;62(3):348-52.
27. Malmberg LP, Pelkonen A, Poussa T, Pohjanpalo A, Haahtela T, Turpeinen M. Determinants of respiratory system input impedance and bronchodilator response in healthy Finnish preschool children. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2002 Jan;22(1):64-71.
28. Bar-Yishay E, Matyashchuk E, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Prais D, Hananya S, et al. Use of the Forced Oscillation Technique to Detect Bronchodilation in Children: Experience from the Schneider Children's Medical Center of Israel. *Isr Med Assoc J*. 2009 Apr;11(4):198-200.
29. Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, van der Poel M, Demedts M. Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur Respir J*. 1998 Aug;12(2):438-43.
30. Beydon N. Assessment of bronchial responsiveness in preschool children. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S23-5.
31. Li AM, Tsang T, Wong E, Chan D, Sung R, Ng PC. Bronchodilator effect of salbutamol from two different spacer devices. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Apr;41(4):326-30.

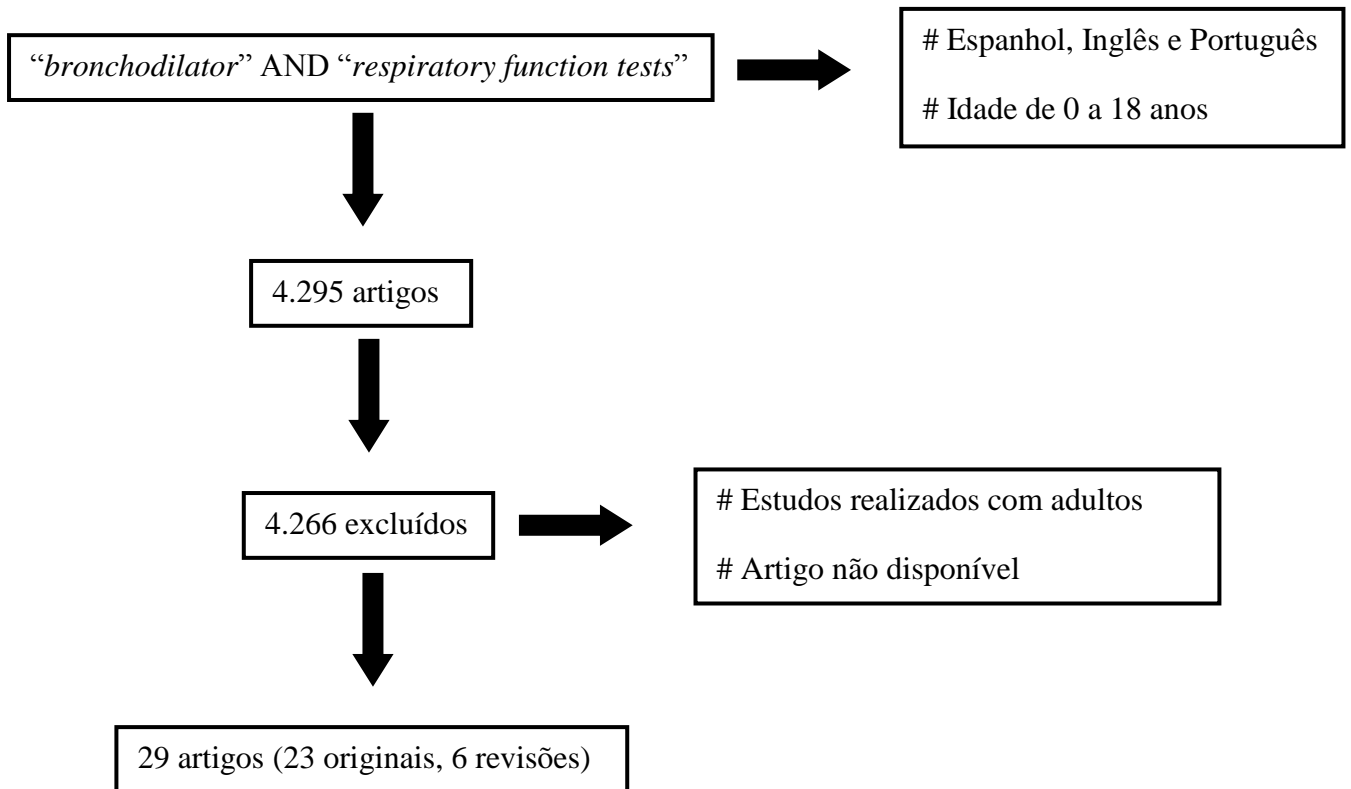


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos.

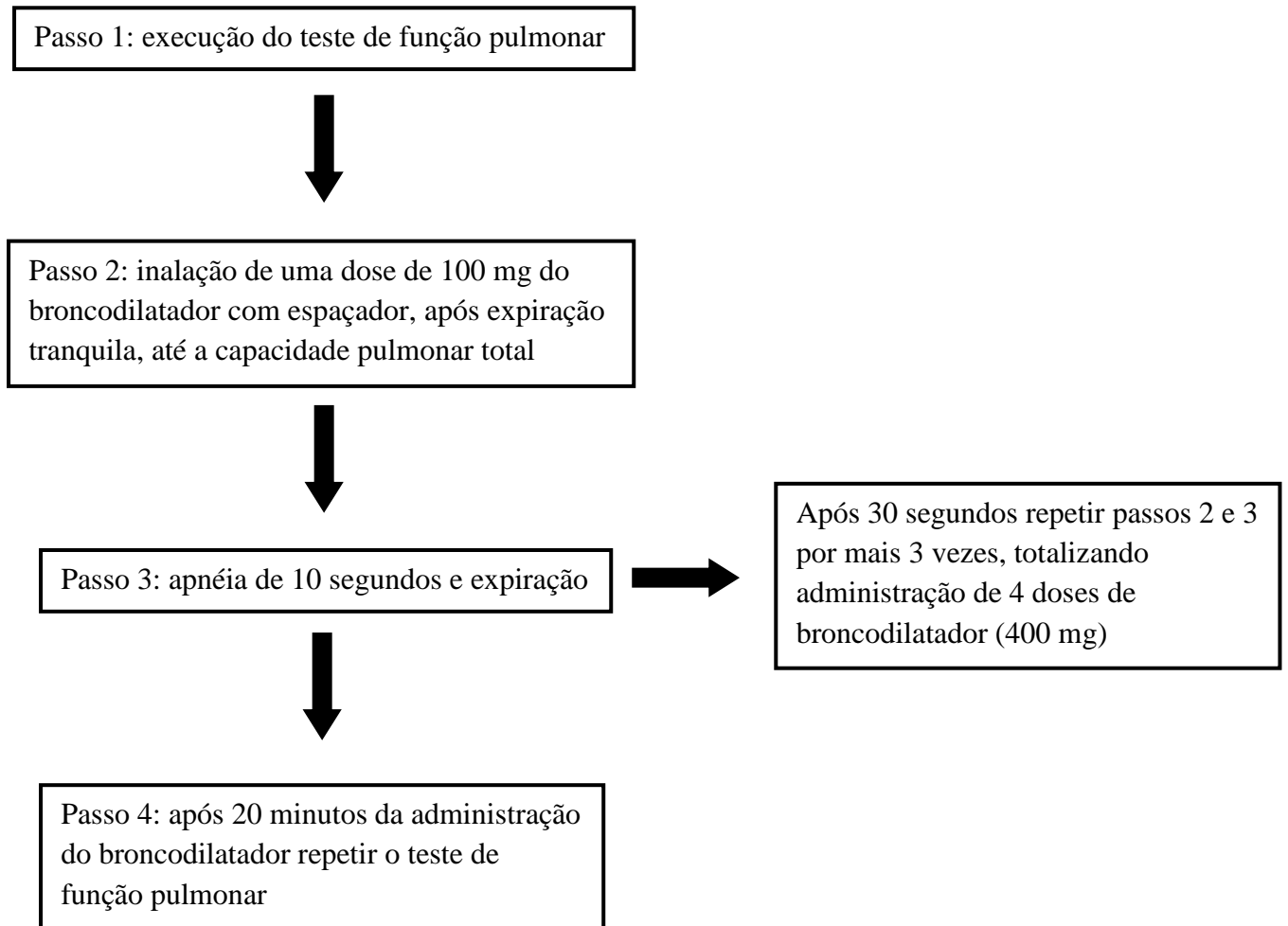


Figura 2. Fluxograma do protocolo de teste de broncodilatação.

Tabela 1. Sistematização da busca e seleção dos estudos.

Aplicação clínica							
Autor	Ano	País (Origem)	Tipo de Estudo	População	Faixa Etária	N	Principais Resultados
Galant et al.	2011	E.U.A.	Original	Asmáticos	9.3±3.4 anos	679	Em crianças asmáticas, com função pulmonar normal, a resposta ao broncodilatador $\geq 10\%$ está associada a não controle da asma, a um maior uso de medicação e a presença de sintomas
Galant et al.	2010	Inglaterra	Revisão	-----	-----	-----	O fenótipo da resposta ao broncodilatador fornece informações para caracterização do fenótipo da asma
Beydon et al.	2007	Suíça	Revisão	-----	-----	-----	A realização do teste de broncodilatação em pré-escolares é seguro, o teste de broncodilatação apresenta uma reprodutibilidade aceitável, porém necessita de avaliações mais profundas e em combinação com características clínicas, o teste de broncodilatação pode auxiliar no diagnóstico ou exclusão de asma em pré-escolares
Tantisira et al.	2006	E.U.A.	Original	Asmáticos	8.9±2.1 anos	1.041	Aumento nas medidas basais de função pulmonar, PC ₂₀ para metacolina e resposta ao broncodilatador estão independentemente associadas com a melhora dos níveis da função pulmonar ao longo do tempo em crianças asmáticas
Oukssel et al.	2003	França	Original	Asmáticos	11±3; 54±12 anos	15 crianças; 15 adultos	Neste estudo foi demonstrado que em asmáticos, a mudança no FEV ₁ pós-broncodilatador foi influenciada pelo FEV ₁ predito
Goldstein et al.	2001	E.U.A.	Original	Hígidos	5.4-141.4 semanas	41	Lactentes normais tem os níveis basais do tônus da via aérea similar ao de adultos e crianças mais velhas, entre os lactentes avaliados a resposta ao broncodilatador foi maior em crianças mais jovens e naquelas expostas ao tabaco
Pelkonen et al.	1997	Finlândia	Original	Displásicos; prematuros; hígidos	10.4 (8.4–13.9); 11.7 (8.5–12.8); 10.8 (7.0–14.7) anos	12; 17; 22	Obstrução brônquica, labilidade brônquica e resposta brônquica aumentada são comuns em prematuros em idade escolar, independentemente da displasia broncopulmonar, no grupo estudado

Yuksel et al.	1994	Inglaterra	Original	Displásicos	10 (6-20) meses	34	Tratamento com broncodilatador resultou em efeitos significantes na resistência das vias aéreas e volume pulmonar de prematuros sintomáticos estudados
Yuksel et al.	1993	Inglaterra	Original	Displásicos	16 (6-24) meses	15	Nebulização com broncodilatador apresentou resposta variada nos prematuros estudados, e este tratamento deveria ser administrado somente com monitorização
Dales et al.	1988	Canadá	Original	Asmáticos; atópicos; Bronquite Crônica; Febre do Feno; hígidos	7-75 anos	2.609	Neste estudo, de acordo com variáveis da função pulmonar e valores de referência, o teste de broncodilatação pode ser usado para definir resposta aumentada na prática clínica

Formas de avaliar a resposta ao broncodilatador

Autor	Ano	País (Origem)	Tipo de Estudo	População	Faixa Etária	N	Principais Resultados
Mele et al.	2010	Itália	Original	Hígidos, asmáticos não sintomáticos; asmáticos sintomáticos	5.4±1; 4.4±0.8; 4.4±0.7 anos	60, 60 e 60	Em pré-escolares com história de sibilância, a resposta ao broncodilatador pode ser caracterizada quando há uma redução $\geq 1,25$ escores Z na resistência avaliada pela técnica do interruptor
Olaguíbel et al.	2005	Espanha	Original	Asmáticos	5 (3-6) anos	33	Os valores de IOS em baixa frequência (R5) foram reprodutíveis e se correlacionaram com os valores espirométricos e pletismográficos na resposta ao broncodilatador na população estudada
Tinkelman et al.	1977	E.U.A.	Original	Asmáticos	6-14 anos	23	Para valor basal do FEV ₁ em torno de 90% do predito, todas as crianças estudadas apresentaram resposta significativa ao teste de broncodilatação

Testes de função pulmonar mais utilizados na avaliação da resposta ao broncodilatador

Autor	Ano	País (Origem)	Tipo de Estudo	População	Faixa Etária	N	Principais Resultados
Mahut et al.	2011	França	Original	Asmáticos	10.5 (6.1-17.6) anos	481	Uma redução $\geq 42\%$ na resistência específica (sRaw) sugere uma resposta positiva ao broncodilatador em crianças maiores de 6 anos
Calogero et al.	2010	Itália	Original	Hígidos	4.8 (2.9-6.1) anos	163	Uma redução $\geq 1,88$ escores Z na resistência (R) ou um aumento $\geq 2,48$ escores Z na reatância (X) indicam resposta positiva ao broncodilatador

Bar-Yishay et al.	2009	Israel	Original	Asmáticos	4.9 (1.8-18.3) anos	46	As medidas de resistências mediante a técnica de oscilação forçada (<i>FOT</i>) são confiáveis para avaliar resposta ao broncodilatador
Neyra et al.	2009	Espanha	Original	Asmáticos	10.22 (3.2-18) anos	4.352	Há uma boa concordância entre FEV ₁ predito e FEV ₁ basal para resposta ao broncodilatador nos pacientes com o grau de obstrução inicial de moderado a grave, já nos pacientes que apresentam função pulmonar normal essa concordância perde poder
Hernández et al.	2007	Espanha	Revisão	-----	-----	-----	O padrão-ouro para resposta ao teste de broncodilatação é a realização de uma espirometria basal e sua repetição após administração de broncodilatador de curta duração
Nguyen et al.	2007	França	Original	Asmáticos	5.5±1.1 anos	36	Este estudo indica que a <i>FOT</i> pode ser uma valiosa ferramenta na avaliação da reversibilidade da obstrução da via aérea, com broncodilatador, em crianças asmáticas
Thamrin et al.	2007	Austrália	Original	Hígidos, fibrocísticos; displásicos; asmáticos; sibilantes	61 (50-62); 60 (43-80); 62 (43-71); 61 (47-80); 61 (49-80) anos	78; 39; 49; 56; 66	Redução ≥ 40% na resistência (R) ou aumento ≥ 65% na reatância (X), após a inalação de broncodilatador, são indicativos de mudanças significativas na função respiratória
Beydon et al.	2002	França	Original	Hígidos	5.3±1.4 anos	91	A grande variabilidade interindividual na diminuição do resultado na técnica do interruptor, após broncodilatador em crianças saudáveis, dificulta a definição de um ponto de corte que defina uma resposta positiva ao broncodilatador em crianças com disfunção respiratória
Malmberg et al.	2002	Finlândia	Original	Hígidos	2.1-7 anos	131	<i>IOS</i> foi útil para avaliar a labilidade brônquica em pré-escolares na população estudada
McKenzie et al.	2001	Inglaterra	Revisão	-----	-----	-----	A técnica do interruptor pode ser uma ferramenta factível para a avaliação da resposta ao broncodilatador
Hayden et al.	1998	Austrália	Original	Hígidos; sibilantes	8.9±5.4 meses; 12.8±5.1 meses	9; 13	Nesta população a <i>FOT</i> em baixa frequência apresentou metodologia adequada para estudar a resposta ao broncodilatador em lactentes

Hellinckx et al.	1998	Bélgica	Original	Hígidos; asmáticos	4.5 (2.7-6.6)	247; 34	A resistência (R) e reatância (X) medidas no <i>IOS</i> foram similares em asmáticos estáveis sob tratamento e crianças saudáveis
------------------	------	---------	----------	-----------------------	---------------	---------	---

Bridge et al.	1996	Inglaterra	Original	Asmáticos	8 (5-15) anos	25	Os resultados mostram que esta versão comercial do aparelho que realiza a técnica do interruptor pode ser usada para detectar a resposta ao tratamento com broncodilatador, com sensibilidade comparável a <i>FOT</i> e espirometria em escolares
---------------	------	------------	----------	-----------	---------------	----	---

Protocolos

Autor	Ano	País (Origem)	Tipo de Estudo	População	Faixa Etária	N	Principais Resultados
Neyra et al.	2009	Espanha	Original	Asmáticos	10.22 (3.2-18) anos	4.352	Há uma boa concordância entre FEV ₁ predito e FEV ₁ basal para resposta ao broncodilatador nos pacientes com o grau de obstrução inicial de moderado a grave, já nos pacientes que apresentam função pulmonar normal essa concordância perde poder
Hernández et al.	2007	Espanha	Revisão	----	----	----	O padrão-ouro para resposta ao teste de broncodilatação é a realização de uma espirometria basal e sua repetição após administração de broncodilatador de curta duração
Beydon	2006	França	Revisão	----	----	----	A avaliação da resposta normal ao broncodilatador é necessária para interpretar os resultados em crianças com distúrbios respiratórios
Li et al.	2006	Hong Kong	Original	Asmáticos	9.2 (8-10.7) anos	44	Demonstrou-se que o novo espaçador tem a mesma eficácia clínica comparada com o espaçador antigo, referente à resposta ao broncodilatador

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL

Título: Avaliação do desenvolvimento pulmonar em crianças prematuras do primeiro ano de vida à idade escolar

Autores: Vinícius Gonçalves Bastos, Marcus Herbert Jones

Resumo

A função pulmonar de crianças nascidas prematuras é reduzida e existem vários fatores pré e pós-natais associados a fluxos baixos. Existe vasto material sobre efeitos da prematuridade na função pulmonar nos primeiros meses de vida, mas pouco se estudou sobre os desfechos em longo prazo. Este estudo tem, portanto, o objetivo de descrever o desenvolvimento pulmonar em prematuros, usando dados coletados no primeiro ano de vida e correlacionando estes dados com os testes funcionais obtidos anos mais tarde. Para responder a esta questão foi realizado um estudo de coorte, prospectivo, onde foi realizado exame de função pulmonar de lactentes em um grupo de crianças nascidas prematuras, antes do primeiro ano de vida, e após alguns anos as crianças foram novamente submetidas à espirometria para avaliar o seu desenvolvimento pulmonar e realizar comparação com os resultados do primeiro exame. 40 crianças realizaram o teste de função pulmonar de lactente (primeiro exame) e 37 crianças executaram o segundo teste. Dos 40 sujeitos, 17 (42%) eram do sexo masculino, e 25 (63%) eram da raça branca, a variação dos escores Z da CVF e do FEF₂₅₇₅ entre os dois testes realizados apresentaram aumento estatisticamente significativa (p de 0,028 e 0,016). As variáveis preditoras que influenciaram nestas alterações foram sexo (masculino) e infecção pré e pós-natal (corioamnionite e sepse precoce). Concluindo, os dados deste estudo sugerem que existe uma tendência de crescimento acelerado da função pulmonar entre o primeiro e o quinto anos de vida de crianças nascidos prematuras, tanto em volume quanto em fluxo pulmonares, sugerindo que, em parte, esse crescimento deva-se a regressão à média. A exposição à infecção no período neonatal tem efeito limitado no pulmão, com redução de fluxos expiratórios durante os primeiros anos de vida. Estas alterações espirométricas não são detectadas quatro a seis anos mais tarde.

Palavras-chave: prematuro, corioamnionite, espirometria, testes de função respiratória, sepse.

Abstract

The lung function of preterm infants is reduced and there are several pre-and postnatal factors associated with lower flow. There is extensive material on the effects of prematurity on lung function in early life, but little has been studied over the long term outcomes. This study therefore has the objective to describe lung development in premature infants, using data collected in the first year of life and correlating these data with functional tests obtained years later. To address this question we conducted a cohort study, prospective, where examinations were performed pulmonary function in infants in a group of children born prematurely, before the first year of life, and after some years the children were again subjected to spirometry to assess and performing development lung compared to the results of the first test. 40 children underwent lung function testing of infants (first test) and 37 children performed the second test. Of the 40 subjects, 17 (42%) were male, and 25 (63%) were white, the variation of Z scores for FVC and FEF₂₅₇₅ between the two tests showed statistically significant increase (p from 0.028 to 0.016). The predictor variables that influenced these changes were gender (male sex) and infection pre-and postnatal (chorioamnionitis and early sepsis). In conclusion, our data suggest that there is a trend of accelerated growth of lung function between the first and fifth years of life for children born premature, both in volume and in pulmonary flow, suggesting that, in part, this growth is due to the regression to the mean. Exposure to infection in the neonatal period has a limited effect on lung function with reduction in expiratory flows during the first years of life. These abnormalities are not detected later in life.

Keywords: premature, chorioamnionitis, spirometry, respiratory function tests, sepsis.

Introdução

As taxas de sobrevivência de prematuros extremos e de muito baixo peso têm crescido ultimamente e as melhorias nos cuidados pré e pós-natais são os principais responsáveis por este aumento.¹ Apesar do grande avanço no manejo dos prematuros o pulmão ainda é o órgão mais vulnerável dos prematuros, ainda necessitando suporte ventilatório por períodos longos. O prognóstico pulmonar destes prematuros extremos foi bem descrito em inúmeros estudos e revisões.²⁻⁵ Um grupo menos estudado são os prematuros tardios onde também encontramos sinais de função pulmonar reduzida e doenças respiratórias obstrutivas agudas.⁶ Crianças que nasceram prematuras, mas próximas do termo, ou que nasceram com baixo peso, mas próximas do peso considerado normal, apresentam uma população grande e pouco estudada,⁷ possivelmente por serem consideradas como uma população de baixo risco por apresentar poucos problemas pós-natais.

A fase de crescimento de uma criança está associada a mudanças significativas no número e tamanho dos alvéolos, tamanho do tórax e força muscular⁸⁻¹⁰ e isto define diretamente o desempenho da criança durante testes de função pulmonar. Além disso, a ventilação pulmonar se torna mais homogênea conforme o crescimento pulmonar e maturação precoce.¹¹ Fatores pré-natais, como corioamnionite, podem influenciar na perda de função pulmonar após o nascimento^{12,13} e essas crianças podem apresentar função pulmonar reduzida durante a vida.¹⁰ Além disso, fatores pós-natais como o uso de O₂ após o nascimento, podem contribuir para o dano pulmonar.^{10,14}

A avaliação funcional pulmonar em prematuros tem mostrado uma boa correlação com sintomas clínicos.

Os estudos de função pulmonar mostram uma tendência de normalização dos fluxos expiratórios em prematuros.¹⁵⁻¹⁷ Entretanto os estudos disponíveis apresentam dados

transversais de função pulmonar em prematuros¹⁸ e os estudos longitudinais são de curta duração e restritos ao primeiro ano de vida.¹⁹

Este estudo tem, portanto, o objetivo de descrever o desenvolvimento pulmonar longitudinal em prematuros, usando dados clínicos e funcionais obtidos no primeiro ano de vida e correlacionando estes dados com os testes funcionais obtidos quatro a seis anos mais tarde.

Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo de coorte, prospectivo, onde foi realizado exame de função pulmonar de lactentes em um grupo de crianças nascidas prematuras, antes do primeiro ano de vida, e após alguns anos as crianças foram novamente submetidas à espirometria para avaliar o seu desenvolvimento pulmonar e realizar comparação com os resultados do primeiro exame.

Os testes de função pulmonar (primeiro e segundo exames) foram realizados no Laboratório de Fisiologia Respiratória, Instituto de Pesquisas Biológicas (IPB), dentro do Hospital São Lucas, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS), Brasil. O termo de consentimento livre e esclarecido foi lido para os responsáveis legais das crianças e assinado por eles.

As crianças participantes deste estudo nasceram no HSL entre junho de 2004 e abril de 2005, prematuras, e realizaram teste de função pulmonar de lactente (espirometria) antes do primeiro ano de vida. Para o novo exame, os responsáveis legais das crianças foram localizados através de contato telefônico, informado o conteúdo do estudo e perguntado se gostariam de participar do mesmo. Em caso afirmativo era marcada a data e hora para execução do teste. Por se tratar de uma amostra de conveniência, o critério de inclusão era justamente o fato de serem prematuras e terem realizado o teste de função pulmonar de

lactente antes do primeiro ano de vida. Os critérios de exclusão eram se a criança apresentasse alguma condição clínica que desaconselhasse o teste (cardiopatia, malformações, etc.), retardo mental, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) ou não conseguir cooperar durante o teste de função pulmonar.

No dia agendado era lido o termo de consentimento livre e esclarecido, aplicado o questionário sobre doenças respiratórias, coletadas as medidas antropométricas (peso e altura), executado o teste de função pulmonar (espirometria) e coletado o sangue ao final dos testes.

A avaliação antropométrica foi realizada através da mensuração do peso e altura até a obtenção de dois valores idênticos. O peso foi obtido com os indivíduos em posição ortostática, com o mínimo de roupa, sem calçados e por uma balança digital (*G-Tech, Glass I FW*, Rio de Janeiro, Brasil) previamente calibrada com precisão de 100 gramas (gr). A altura foi obtida com os participantes descalços, com os pés em posição paralela, tornozelos unidos, braços estendidos ao longo do corpo, com a cabeça posicionada de modo que a parte inferior da órbita ocular estivesse no mesmo plano que o orifício externo do ouvido.²⁰ As medidas de altura foram obtidas através de um estadiômetro portátil (*AlturaExata*, TBW, São Paulo, Brasil) com precisão de um milímetro (mm). A espirometria foi realizada pelo aparelho *V-max 22 SensorMedics Viasys Respiratory Care*. Os parâmetros espirométricos avaliados incluíram CVF, VEF₁, fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada (FEF₂₅₋₇₅) e Tiffenau (VEF₁/CVF). A calibração do equipamento foi realizada antes de cada sessão de testes, seguindo as instruções do fabricante. Após instruções e treinamento prévio, as crianças foram orientadas a iniciar o exame. A espirometria foi realizada em posição ortostática e sem o uso de clipe nasal.²¹ Todas as crianças realizaram no mínimo três manobras de expiração forçada e a escolha da melhor curva foi realizada pelo pesquisador executor do exame. Para melhor visualização dos resultados, os valores do teste foram

expressos em escore Z.²² O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição sob o número 11/05315.

Análise Estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e as variáveis categóricas expressas em frequência absoluta e relativa.

A avaliação da variação dos parâmetros da função pulmonar nos momentos um e dois foi analisada por meio do teste-T pareado. A associação entre a variação dos parâmetros da função pulmonar e as variáveis preditoras (exposição ao tabaco, história de hospitalização, CVF no momento um ou FEF₂₅₇₅ no momento um) foi avaliada por meio do modelo de regressão linear. Este mesmo modelo foi utilizado para avaliar a relação entre os parâmetros da função pulmonar e as variáveis neonatais (fumo materno durante a gestação, idade gestacional, sexo, e infecção pré e pós-natal). Todas as variáveis foram expressas em escore Z.

Todas as análises e processamento de dados foram realizados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 18.0 (*SPSS Inc.*, EUA). Em todos os casos as diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

Quarenta crianças prematuras realizaram o teste de função pulmonar de lactente (primeiro exame). Destas, três crianças não realizaram curvas espirométricas aceitáveis e reprodutíveis no segundo teste. Dos 40 sujeitos, 17 (42%) eram do sexo masculino, e 25 (63%) eram da raça branca. A média de idade das mães no momento do parto foi de $25,2 \pm$

7,37 anos, a média da idade gestacional foi de $33,89 \pm 2,39$ semanas e o tipo de parto predominante foi cesariana, com 63%. As crianças nasceram com média de peso de $2.248,25 \pm 677,4$ gr. No exame de função pulmonar de lactente, ou momento 1, a média de idade das crianças foi de $18,96 \pm 9,33$ meses e no exame de função pulmonar de pré-escolar, ou momento 2, a média de idade foi de $6,38 \pm 1,00$ anos. Infecção pré e pós-natal ocorreu em nove crianças, 13 necessitaram de oxigenioterapia após o nascimento e seis apresentaram histórico de internação hospitalar. Quanto ao tabaco, 88% das mães referiram não fumar durante a gestação, porém, após o nascimento, 58% das crianças eram expostas ao tabaco em suas residências. Dados disponíveis na Tabela 1.

A Tabela 2 demonstra a variação dos escores Z da CVF, do FEF_{25-75} e da altura corrigida pela idade entre os dois testes realizados. O escore Z dos parâmetros ventilatórios, CVF e FEF_{25-75} , apresentaram aumento estatisticamente significativo (p de 0,028 e 0,016). Mesmo com a média do escore Z do FEF_{25-75} permanecendo negativo nos dois testes, notamos que foi a variável que apresentou maior aumento entre os eles. A variação do escore Z da altura não apresentou aumento significativo.

Na Tabela 3 está apresentado o modelo de regressão linear multivariável, utilizando a variação do escore Z nos parâmetros CVF e FEF_{25-75} , onde encontramos significância estatística nas variáveis escore Z da CVF no primeiro teste ($p = 0,05$) e escore Z da FEF_{25-75} no primeiro teste ($p < 0,001$). Estes achados remetem à formação da Tabela 4, na qual se aplicou novamente a regressão linear multivariável em busca das causas que fazem com que as variáveis de função pulmonar no primeiro teste sejam as reguladoras do aumento entre testes. Assim, observamos que para a variável escore Z da CVF a idade gestacional (em semanas) apresenta uma tendência à significância estatística ($p = 0,059$). Já na variável escore Z da FEF_{25-75} temos o sexo (masculino) e a infecção pré e pós-natal (corioamnionite e sepse

precoce) com forte significância estatística (p de 0,015 e 0,005 respectivamente) associados à função pulmonar reduzida no primeiro teste.

Na Figura 1 observamos a correlação entre o escore Z do FEF₂₅₋₇₅ no primeiro e segundo exames. Indivíduos abaixo da linha de identidade tiveram aumento da função pulmonar. Indivíduos abaixo da linha tiveram redução no FEF₂₅₋₇₅ no segundo exame funcional. Este gráfico ilustra a tendência predominante de recuperação funcional durante o período do estudo. Na Figura 2 o gráfico nos demonstra o efeito do valor do primeiro teste na variação entre testes. Aqueles que possuíam um teste inicial perto da média aumentaram pouco, em relação aos que possuíam testes piores, que acabaram aumentando mais. Meninos apresentaram maior aumento em relação às meninas.

Discussão

Neste estudo descrevemos o crescimento da função pulmonar em uma amostra de prematuros evidenciando uma recuperação funcional significativa. Os dados mostram um aumento estatisticamente significativo do escore Z da CVF e do FEF₂₅₋₇₅ do primeiro para o segundo momento. A variação do escore Z da altura não apresentou diferença significativa. Quando exploramos as variáveis associadas ao aumento significativo da CVF e da FEF₂₅₋₇₅ detectamos que a função pulmonar no primeiro ano foi a única variável a atingir significância estatística. Interpretamos esta observação como indicativa de normalização dos índices de função pulmonar nesta amostra.

No primeiro ano de vida as variáveis associadas à redução na função pulmonar no primeiro teste, no escore Z do FEF₂₅₋₇₅ foram sexo (masculino) e infecção pré e pós-natal (corioamnionite e sepse precoce). Esta observação está em concordância com vários estudos funcionais que apontam a desvantagem masculina nos fluxos expiratórios no início da vida.²³

A observação da associação de infecção pré e pós-natal com doença respiratória obstrutiva foi descrita também em alguns estudos.²⁴⁻²⁸ Entretanto estes estudos não mediram função pulmonar objetivamente. Na CVF não encontramos nenhuma variável com associação significativa.

Em estudo conduzido por Jobe et al.,²⁹ observou-se que a corioamnionite expõe o feto a uma inflamação, causando lesão pulmonar. Isto pode se dever ao fato da inflamação pré-natal atrasar ou interromper o desenvolvimento alveolar normal.³⁰ Kramer et al.²⁴ descreveram efeitos positivos e negativos da inflamação pré-natal. Ela induz mudanças no desenvolvimento pulmonar levando à função pulmonar reduzida, porém com o tratamento adequado após o nascimento e o crescimento pulmonar, esta função é recuperada.³¹

Hoo et al.¹³ concluíram que, mesmo com função pulmonar aparentemente normal, a prematuridade por si só faz com que crianças nascidas pré-termo tenham função pulmonar reduzida até um ano de idade. Friedrich et al.³² observaram que crianças nascidas prematuras não apresentaram um incremento da função pulmonar até o segundo ano de vida. Outros estudos^{26,33} observaram que sepse e infecções pós-natais são comuns em crianças nascidas prematuras. Nosso estudo encontrou como variável responsável pela função pulmonar inicialmente reduzida a sepse precoce, ou seja, qualquer evento infeccioso nos primeiros anos de vida. Isto se torna particularmente comum em nascidos prematuros e mostra a influência deste processo no início da vida. Porém em sua revisão de desfechos da função pulmonar em longo prazo em crianças nascidas prematuras, Greenough concluiu que a função pulmonar melhora assim como a condição clínica destes pacientes.³ Corroborando com Greenough e segundo nossos dados, existe uma tendência à normalização da função pulmonar em prematuros com o passar dos anos.

Sherrill et al.³⁴ também não encontraram relação estatisticamente significativa entre idade gestacional e CVF ou sexo e CVF. Eles atribuíram este achado ao pequeno tamanho da

amostra. Já Friedrich et al.²³ encontraram o sexo masculino e a idade gestacional como importantes preditores para fluxos reduzidos na função pulmonar de crianças nascidas prematuras nos primeiros meses de vida. Para Welsh et al.¹⁸ existem evidências de que meninas nascidas prematuras tem melhor função pulmonar do que meninos durante a infância. Já Bastardo et al.³⁵ encontraram espirometria basal (CVF) maior em meninos do que meninas, porém sem significância estatística. Nosso estudo concorda com Welsh e Friedrich, pois também encontramos função pulmonar reduzida nos meninos do grupo. Por consequência, também apresentaram a maior variação do escore Z do primeiro para o segundo exames.

Victoria et al.³⁶ concluíram que o rápido ganho de peso pós-natal pode melhorar a função pulmonar de crianças com arquitetura pulmonar pouco desenvolvida. Kotecha et al.³⁷ encontraram função pulmonar reduzida em crianças nascidas com baixo peso e que recuperaram seu peso normal, comparadas com crianças que não recuperaram o peso, porém a diferença não foi significativa. Já Filbrum et al.¹⁹ encontraram alteração significativa na variação do escore Z da CVF entre crianças com peso abaixo ou na média e aquelas acima da média. Neste estudo, apesar de todas as crianças serem prematuras, a média do peso ao nascimento foi relativamente elevada, fazendo com que não encontrássemos relação significativa entre o peso ao nascimento deste grupo e sua função pulmonar.

Este estudo apresenta algumas limitações que merecem ser discutidas. A mais importante limitação é a ausência de um grupo controle, constituído de crianças nascidas a termo e acompanhadas desde o nascimento até os cinco anos de idade. Com estes dados poderíamos comparar diretamente a declividade do crescimento pulmonar entre prematuros e controles, evitando o uso de variáveis transformadas (escore Z de diferentes equações) nas análises. No entanto, a aplicação de testes de função pulmonar em lactentes sadios (controles) envolvendo sedação, apresenta problemas éticos importantes. O nosso laboratório gerou dados em lactentes que validaram o uso das equações norte-americanas³⁸ para uso em nossa

população. Da mesma forma, a equação internacional em uso²² também tem contribuição de indivíduos locais, geradas neste laboratório. Assim, acreditamos que, considerando as limitações éticas relacionadas ao teste de lactentes saudáveis, as análises utilizadas são as mais adequadas para este estudo.

Outra limitação é o número reduzido de sujeitos participantes da pesquisa, o que reduz o poder de análises adicionais em subgrupos. Eventos perinatais e exposição ao tabaco, eventos que estão associados à perda de função pulmonar, não foram significativos nos modelos testados. Isto pode ser devido ao fato de termos poucos indivíduos acompanhados. Entretanto, a amostra foi suficiente para demonstrar crescimento acelerado na CVF e no FEF₂₅₋₇₅ no período do estudo.

Com estes dados podemos construir um modelo de crescimento pulmonar em prematuros (Figura 3). Estudos anteriores conduzidos em nosso laboratório mostraram função pulmonar significativamente reduzida²³ em prematuros saudáveis assintomáticos. No acompanhamento durante o segundo ano de vida, observamos ausência de aceleração no crescimento,³² mantendo redução nos fluxos expiratórios. O presente estudo sugere normalização da espirometria entre os quatro e os sete anos de idade. Isto não significa normalização pulmonar, já que outros métodos podem demonstrar anormalidades estruturais pulmonares persistentes mesmo em indivíduos com espirometria normal.³⁹

Concluindo, os dados deste estudo sugerem que existe uma tendência de crescimento acelerado da função pulmonar entre o primeiro e o quinto anos de vida de crianças nascidas prematuras, tanto em volume quanto em fluxo pulmonares. O maior crescimento da função pulmonar foi observado nas crianças que apresentaram função pulmonar inicial reduzida. As variáveis que estão associadas a uma pior função pulmonar inicial são sexo (masculino) e infecção pré e pós-natais (corioamnionite e sepse precoce respectivamente). A exposição à infecção no período neonatal tem efeito limitado no pulmão, com redução de fluxos

expiratórios durante os primeiros anos de vida. Estas alterações espirométricas não são detectadas quatro a seis anos mais tarde.

Referências Bibliográficas

1. Kirkegaard I, Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB. Gestational age and birth weight in relation to school performance of 10-year-old children: A follow-up study of children born after 32 completed weeks. *Pediatrics*. 2006;118(4):1600-6.
2. Gross SJ, Iannuzzi D, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: A prospective controlled study. *J Pediatr*. 1998;133(2):188-92.
3. Greenough A. Late respiratory outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):785-8. Epub 2007/10/02.
4. Greenough A, Giffin FJ, Yuksel B. Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr*. 1996;85(7):772-7.
5. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Pulmonary prognosis in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Suppl):S79-88. Prognostico pulmonar em prematuros.
6. Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(2):77-81. Epub 2012/01/27.
7. Mele L, Sly PD, Calogero C, Bernardini R, Novembre E, Azzari C, et al. Assessment and Validation of Bronchodilation Using the Interrupter Technique in Preschool Children. *Pediatr Pulm*. 2010;45(7):633-8.
8. Quanjer PH, Stanojevic S, Stocks J, Hall GL, Prasad KVV, Cole TJ, et al. Changes in the FEV1/FVC ratio during childhood and adolescence: an intercontinental study. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1391-9.
9. Dencker M, Malmberg LP, Valind S, Thorsson O, Karlsson MK, Pelkonen A, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(4):247-50. Epub 2006/07/14.
10. Morsing E, Gustafsson P, Brodzki J. Lung function in children born after foetal growth restriction and very preterm birth. *Acta Paediatr*. 2012;101(1):48-54. Epub 2011/08/10.
11. Chakr VC, Llapur CJ, Sarria EE, Mattiello R, Kisling J, Tiller C, et al. Ventilation homogeneity improves with growth early in life. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(4):373-80. Epub 2011/09/09.
12. Bisgaard H, Jensen SM, Bonnelykke K. Interaction between Asthma and Lung Function Growth in Early Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1183-9. Epub 2012/03/31.

13. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr*. 2002;141(5):652-8.
14. Gross SJ, Anbar RD, Mettelman BB. Follow-up at 15 years of preterm infants from a controlled trial of moderately early dexamethasone for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):681-7. Epub 2005/03/03.
15. Kulasekaran K, Gray PH, Masters B. Chronic lung disease of prematurity and respiratory outcome at eight years of age. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(1-2):44-8. Epub 2007/01/09.
16. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax*. 2010;65(2):165-72. Epub 2009/12/10.
17. Lum S, Kirkby J, Welsh L, Marlow N, Hennessy E, Stocks J. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1199-207. Epub 2010/10/16.
18. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax*. 2010;65(2):165-72. Epub 2009/12/10.
19. Filbrun AG, Popova AP, Linn MJ, McIntosh NA, Hershenson MB. Longitudinal measures of lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):369-75. Epub 2011/03/26.
20. Borman H, Ozgur F. A simple instrument to define the Frankfurt horizontal plane for soft-tissue measurements of the face. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(2):580-1. Epub 1998/08/14.
21. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J*. 2003;21(5):876-8. Epub 2003/05/27.
22. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):547-52. Epub 2009/07/04.
23. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PM, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(4):442-7.
24. Kramer BW. Antenatal inflammation and lung injury: prenatal origin of neonatal disease. *J Perinatol*. 2008;28 Suppl 1:S21-7.
25. Maxwell NC, Davies PL, Kotecha S. Antenatal infection and inflammation: what's new? *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(3):253-8. Epub 2006/04/29.

26. Kallapur SG, Jobe AH. Contribution of inflammation to lung injury and development. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(2):F132-5.
27. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2006;11(5):354-62.
28. Jobe AH. "Miracle" extremely low birth weight neonates: examples of developmental plasticity. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1184-90. Epub 2010/10/23.
29. Jobe AH. Antenatal associations with lung maturation and infection. *J Perinatol*. 2005;25 Suppl 2:S31-5. Epub 2005/04/30.
30. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2004;9(6):459-70.
31. Miralles RE, Hodge R, Kotecha S. Antenatal inflammation and infection in chronic lung disease of prematurity. *Child Care Health Dev*. 2002;28 Suppl 1:11-5. Epub 2003/01/08.
32. Friedrich L, Pitrez PM, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(12):1269-73.
33. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2006;11(5):317-26.
34. Sherrill DL, Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. Relation of early childhood growth and wheezing phenotypes to adult lung function. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(10):956-63. Epub 2011/04/27.
35. Bastardo CM, Sonnappa S, Stanojevic S, Navarro A, Lopez PM, Jaffe A, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood: longitudinal growth and lung function. *Thorax*. 2009;64(3):246-51. Epub 2008/12/05.
36. Victora CG, Barros FC, Horta BL, Martorell R. Short-term benefits of catch-up growth for small-for-gestational-age infants. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1325-30.
37. Kotecha SJ, Watkins WJ, Heron J, Henderson J, Dunstan FD, Kotecha S. Spirometric lung function in school-age children: effect of intrauterine growth retardation and catch-up growth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):969-74. Epub 2010/01/23.
38. Jones MH, Davis SD, Kisling JA, Howard JM, Castile R, Tepper RS. Flow limitation in infants assessed by negative expiratory pressure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(3 Pt 1):713-7.
39. Hakulinen AL, Jarvenpaa AL, Turpeinen M, Sovijarvi A. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(6):353-60.

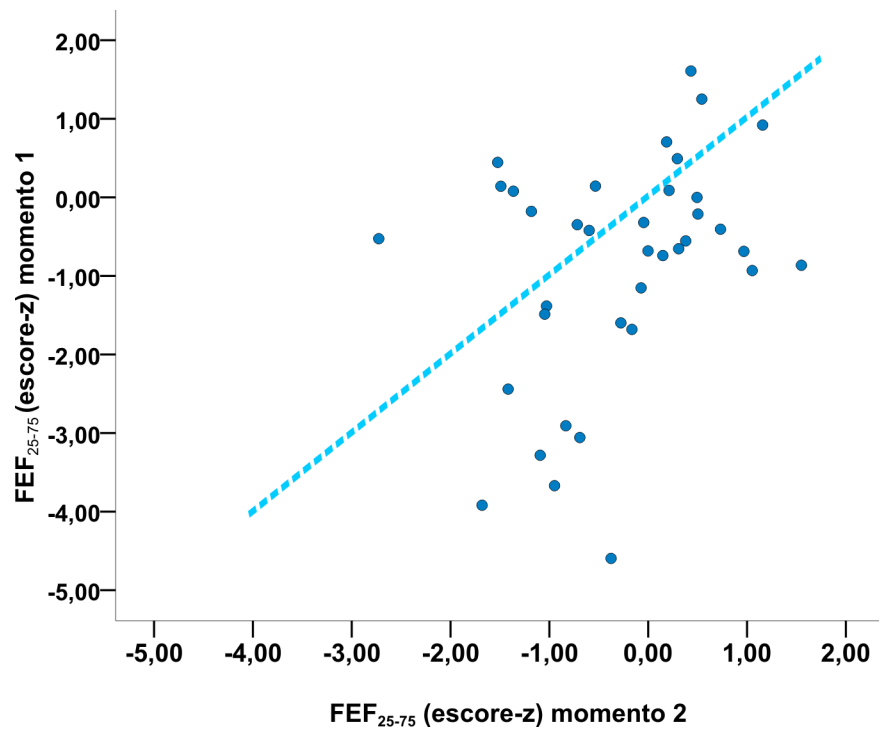


Figura 1. Correlação entre a função pulmonar inicial e a função pulmonar ao final do estudo, expressa em escore Z.

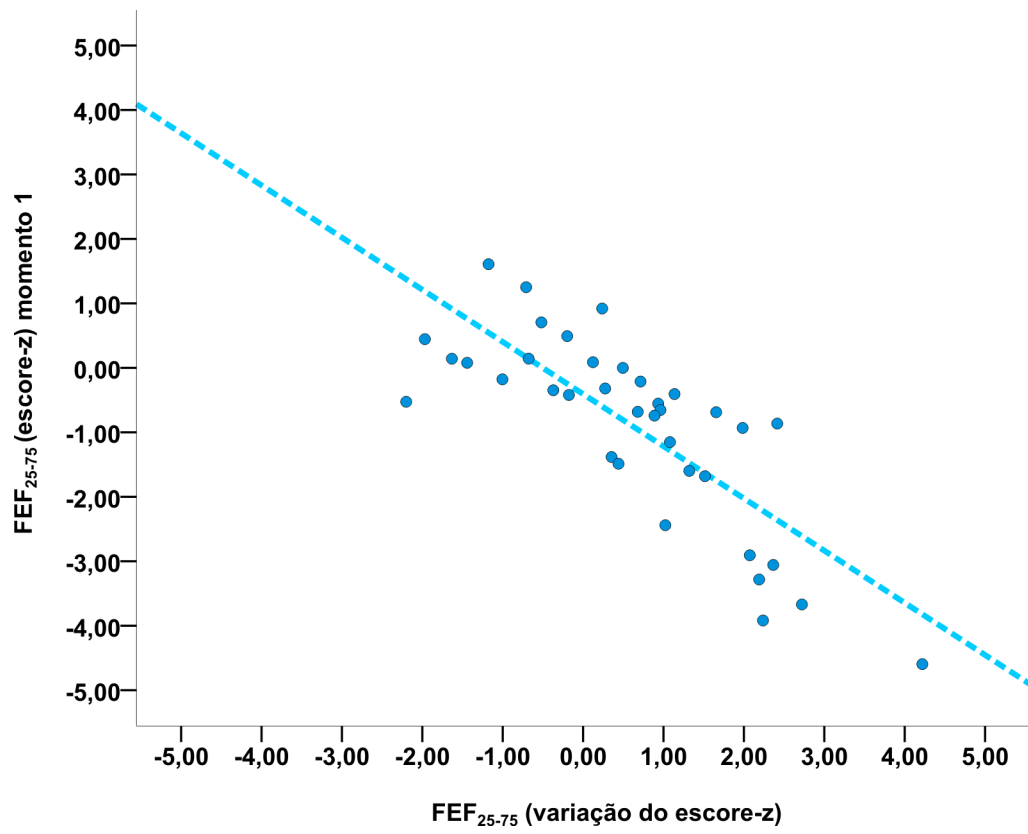


Figura 2. Correlação entre a função pulmonar inicial e a variação ao longo do estudo, expressa em escore Z.

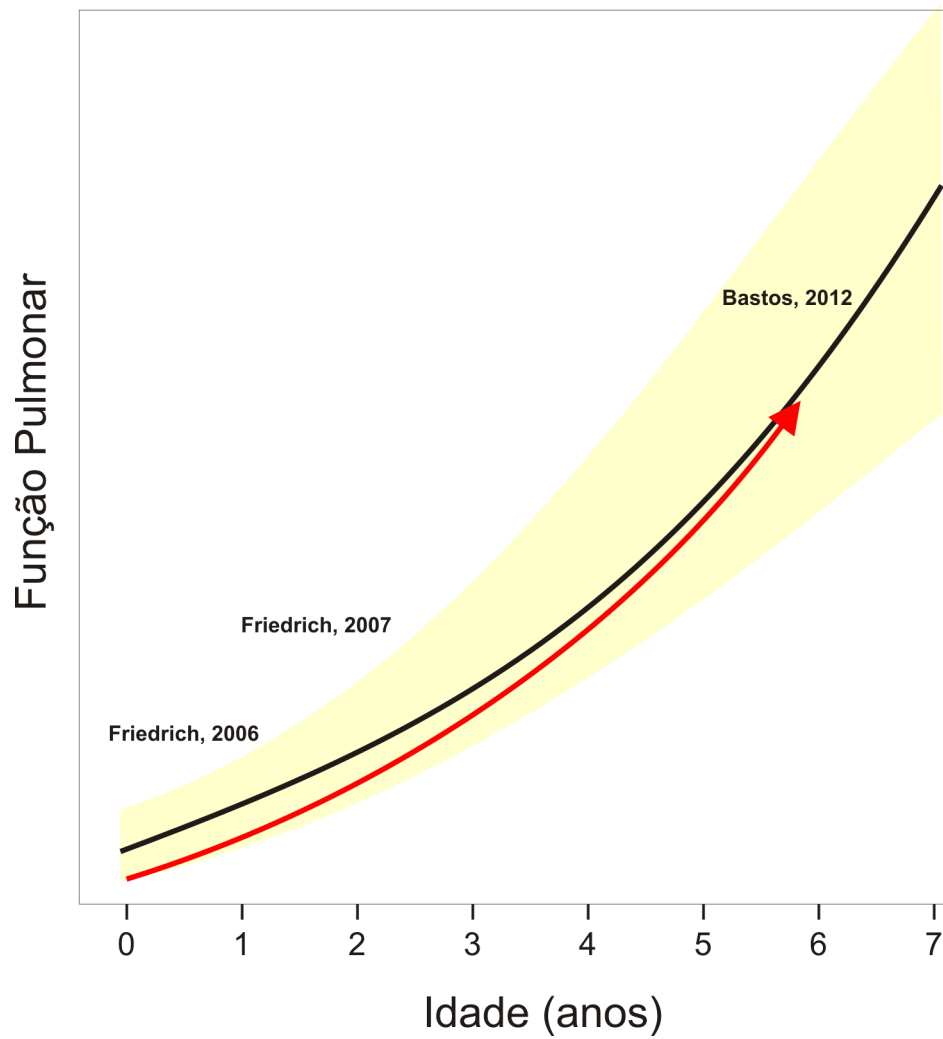


Figura 3. Ilustração do modelo de crescimento pulmonar em prematuros. Estudos anteriores mostraram função pulmonar reduzida (Friedrich 2006) em prematuros saudáveis, ausência de aceleração no crescimento no segundo ano de vida (Friedrich 2007) e, por fim, normalização da espirometria entre quatro e seis anos de idade (Bastos 2012).

Tabela 1. Caracterização da amostra.

Sujeitos	n= 40
Fumo materno durante a gestação (não), n(%)	35 (88)
Idade materna (anos) média \pm DP	25,2 \pm 7,37
Idade gestacional (semanas) média \pm DP	33,89 \pm 2,39
Tipo de parto (cesárea), n(%)	25 (63)
Peso criança ao nascimento (gr), média \pm DP	2.248,25 \pm 677,4
Idade no momento 1 (meses), média \pm DP	18,96 \pm 9,33
Sexo (feminino), n(%)	23 (58)
Raça (branca), n(%)	25 (63)
Infecção pré e pós-natal (corio e sepse precoce)	9 (22)
Uso de oxigênio (sim), n(%)	13 (33)
Exposição ao tabaco (sim), n(%)	23 (58)
História de hospitalização (sim), n(%)	6 (15)
Idade no momento 2 (anos), média \pm DP	6,38 \pm 1,00

Valores expressos em frequência absoluta e porcentagem, média e desvio padrão (DP).

Tabela 2. Variação dos parâmetros da função pulmonar nos momentos 1 e 2.

Parâmetros	(Momento 1)	(Momento 2)	Média (95% CI)	Valor de <i>p</i>
CVF (escore Z)	0,132 ± 0,95	0,514 ± 1,03	0,38 (0,04 a 0,72)	0,028*
FEF ₂₅₋₇₅ (escore Z)	-0,887 ± 1,46	-0,294 ± 0,93	0,59 (0,12 a 1,07)	0,016*
Altura/idade (escore Z)	0,362 ± 1,23	0,266 ± 1,03	-0,10 (-0,43 a 0,24)	0,565

CVF: capacidade vital forçada;

FEF₂₅₋₇₅: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada;

Momento 1: exame de função pulmonar de lactente;

Momento 2: exame de função pulmonar de pré-escolar;

*: $p < 0,05$;

Tabela 3. Associação entre a variação dos parâmetros da função pulmonar e as variáveis preditoras.

Parâmetros	β	Erro padrão	<i>P</i>
Delta CVF (escore Z)			
Exposição ao tabaco (sim)	0,341	0,330	0,309
História de hospitalização (sim)	0,322	0,421	0,450
CVF M1 (escore Z)	-0,522	0,175	0,005*
Delta FEF₂₅₋₇₅ (escore Z)			
Exposição ao tabaco (sim)	0,075	0,307	0,808
História de hospitalização (sim)	0,002	0,409	0,996
FEF ₂₅₋₇₅ M1 (escore Z)	-0,776	0,105	<0,001*

Delta CVF: variação da capacidade vital forçada entre o 1º e o 2º exames

Delta FEF₂₅₋₇₅: variação do fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada entre o 1º e o 2º exames

CVF M1: capacidade vital forçada no 1º exame;

FEF₂₅₋₇₅ M1: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada no 1º exame;

*: $p < 0,05$;

Tabela 4. Associação entre os parâmetros de função pulmonar no 1º exame e as variáveis neonatais.

Parâmetros	β	Erro padrão	p
CVF M1 (escore Z)			
Fumo materno durante a gestação	-0,535	0,454	0,247
Idade gestacional (semanas)	-0,160	0,082	0,059
Sexo (feminino)	-0,016	0,314	0,961
Infecção pré e pós-natal	-0,119	0,419	0,779
FEF₂₅₇₅ M1 (escore Z)			
Fumo materno durante a gestação	-0,700	0,599	0,251
Idade gestacional (semanas)	-0,067	0,108	0,538
Sexo (feminino)	1,070	0,414	0,015*
Infecção pré e pós-natal	-1,670	0,553	0,005*

CVF M1: capacidade vital forçada no 1º exame;

FEF₂₅₋₇₅ M1: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada no 1º exame;

*: $p < 0,05$;

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÃO

Após análise e discussão dos resultados podemos concluir que os dados deste estudo sugerem uma tendência de crescimento acelerado da função pulmonar entre o primeiro e o quinto anos de vida de crianças nascidos prematuras, tanto em volume quanto em fluxo pulmonares.

As crianças que mais evoluíram foram aquelas que apresentaram a função pulmonar inicial mais reduzida, ou seja, aqueles que partem de uma função pulmonar quase normal evoluem menos em relação aos que partem de uma função pulmonar reduzida. As variáveis que estão associadas a uma pior função pulmonar inicial são sexo (masculino) e infecção pré e pós-natais (corioamnionite e sepse precoce respectivamente). A exposição à infecção no período neonatal tem efeito limitado no pulmão, com redução de fluxos expiratórios durante os primeiros anos de vida. Estas alterações espirométricas não são detectadas quatro a seis anos mais tarde.

Entre os sexos, meninas apresentam menor crescimento da função pulmonar em relação aos meninos, pois partem de uma função pulmonar melhor no início da vida ($p = 0,015$). Além disso, a infecção pré-natal (corioamnionite) e pós-natal (sepse precoce) também apresentaram influência no crescimento da função pulmonar ($p = 0,005$), quando avaliadas as variações entre o primeiro e segundo exames (delta Z) do parâmetro FEF₂₅₋₇₅. O mesmo não foi observado na CVF, mesmo com a variável sexo, apresentando uma tendência à significância estatística ($p = 0,059$).

Mais estudos longitudinais de longo prazo devem ser conduzidos visando descobrir variáveis que influenciam tanto na deterioração quanto na melhora da função pulmonar, inclusive com o uso de outros testes de função pulmonar, buscando outros parâmetros comparativos entre os grupos.

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

“Avaliação do Desenvolvimento Pulmonar em Crianças Prematuras em Idade Escolar”

Você e seu(sua) filho(a) estão sendo convidados a participar de um estudo para conhecermos a saúde respiratória de crianças que nasceram prematuras e atualmente estão com idade entre 5 e 7 anos. O objetivo do estudo é mostrar como o pulmão dessas crianças cresce. Portanto sua participação nos permitirá conhecer melhor o desenvolvimento dos pulmões do seu(sua) filho(a) o que é importante para o acompanhamento das crianças que nasceram prematuras.

Você responderá algumas perguntas sobre a saúde de seu(sua) filho(a), logo após realizaremos testes de função pulmonar com ele(a), chamados rint, oscilometria de impulso, espirometria, pletismografia e capacidade de difusão. Estes testes exigem somente algumas respirações de seu(sua) filho(a) nos aparelhos. Estes testes são descritos logo abaixo:

1. *Rint*: a técnica do interruptor é usada para medir a resistência das vias respiratórias. A criança realiza o teste sentada, a boca encaixada num bocal descartável, com clipe no nariz. Será pedido que ela respire pela boca tranquilamente.
2. *Oscilometria de impulso*: a técnica também é usada para medir a resistência do pulmão. A criança irá respirar normalmente em um bocal com clipe no nariz.
3. *Espirometria*: é usada para medir o quanto de ar entra e sai do pulmão da criança. A técnica consiste de uma inspiração profunda seguida de uma expiração rápida (encher o peito de ar e soprar com força).
4. *Pletismografia*: usada para medir o volume de ar nos pulmões das crianças. A técnica consiste em a criança ofegar levemente (respirar que nem um cachorrinho cansado) e realizar esforços respiratórios no bocal. Esse teste é realizado dentro de uma cabine de vidro, onde, se necessário, o próprio pai/responsável pode entrar com a criança.
5. *Capacidade de difusão (DLCO)*: o exame avalia o quanto de ar a criança troca durante a respiração. É um teste onde a criança tem que encher o peito de ar, segurar por 10 segundos e depois soltar todo o ar.

Os testes serão feitos antes e após o uso de uma medicação broncodilatadora (salbutamol). Esta medicação é muito segura, podendo eventualmente apresentar efeitos colaterais como aumento dos batimentos do coração e tremor. Todos os exames serão feitos seguindo as recomendações nacionais e internacionais.

Após os testes acima será coletado duas gotas de sangue, através de um pique em um dos dedos da mão. A coleta de sangue oferece riscos mínimos podendo causar desconforto, dor local ou hematoma e, ocasionalmente, mal-estar e tontura. Somente pessoas treinadas serão responsáveis pela coleta. Durante a realização dos testes, estará presente uma equipe treinada para atender qualquer efeito adverso que puder vir a acontecer.

Formação do banco de material biológico: com a sua permissão, o material biológico coletado será armazenado no Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB) para ser processado e analisado em estudos futuros, se aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Todos os testes e coleta de sangue levarão em torno de 2 horas.

Não haverá custos para os participantes do estudo. Os pesquisadores irão ressarcir às despesas de transporte da visita ao hospital para realização dos testes. Você e seu(sua) filho(a) não receberão nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo.

A sua participação e de seu(sua) filho(a) neste estudo, do ponto de vista físico, psíquico, moral, intelectual, social, cultural, ou espiritual oferece risco mínimo. Ressaltamos que conforme o item V da Resolução CNS 196/96 toda pesquisa com seres humanos envolve riscos. O dano pode ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade.

ANEXO 2 – Questionário sobre doenças respiratórias

Registro (código): _____
 Sexo: _____ Cor da pele: _____ Idade: _____
 Altura: _____ Peso: _____
 Data de nascimento da criança: ___/___/___
 Data do preenchimento do questionário: ___/___/___

Perfil socioeconômico

1. Escolaridade pai (anos de estudo): _____
 Escolaridade mãe (anos de estudo): _____
2. Renda familiar: _____
3. Nº de pessoas que dependem desta renda: _____

História Familiar

4. O pai tem asma ou bronquite? () não () sim
5. A mãe tem asma ou bronquite? () não () sim
6. Nº de irmãos: _____ () não tem irmãos
7. Algum irmão tem asma ou bronquite? () não () sim
8. A mãe fuma atualmente? () não () sim
 Quantos cigarros/dia em média? _____
9. O pai fuma atualmente? () não () sim
 Quantos cigarros/dia em média? _____
10. A mãe fumou durante a gestação? () não () sim
 1º trimestre () 2º trimestre () 3º trimestre ()
11. O cuidador (quem cuida) da criança fuma? () não () sim
12. Fumo presente na família? () não () sim
13. Frequentou creche durante o 1º ano de vida? () não () sim
14. Com que idade começou a frequentar a creche? _____

História Alimentar

15. Até que idade (meses) mamou exclusivamente no peito (sem receber nenhum outro tipo de leite ou alimento)? _____
16. Com que idade parou de mamar no peito (meses)? _____
17. Com que idade (meses) começou a receber leite de vaca integral (leite de saquinho ou caixinha)? _____

Doenças Respiratórias

18. Seu filho já teve chiado no peito? () não () sim
 (Se a resposta for não passe para a questão 26)
19. Com que idade seu filho teve chiado no peito pela primeira vez (meses)? _____

Seu filho costuma ter chiado no peito:

20. Somente quando está resfriado? () não () sim
 21. Ocasionalmente, mesmo sem estar resfriado? () não () sim
 22. Tem chiado na maioria dos dias ou noites? () não () sim
 23. Já apresentou chiado no peito que ocasionou falta de ar ou fôlego curto?
 () não () sim

Se Sim

24. Teve 2 ou mais dessas crises? () não () sim
 25. Alguma vez precisou tomar remédio para aliviar a crise? () não () sim
 26. Já teve chiado no peito após correr ou fazer exercícios? () não () sim
 27. Você costuma acordar a noite por causa do chiado no peito do seu filho:
 () nunca
 () raras vezes (menos de 1x/mês)
 () algumas vezes (algumas semanas e alguns meses)
 () frequentemente (2 ou + noites/semana, quase todos os meses).
 28. A criança costuma tossir algumas vezes por dia, 4 ou mais dias por semana?
 () não () sim
 29. Costuma tossir deste modo na maioria dos dias, por 3 meses seguidos ou mais durante o ano? () não () sim
 30. Durante os últimos 3 anos a criança apresentou alguma doença respiratória que a afastou das atividades usuais por 3 dias ou mais?
 () não () sim (Se a resposta for **não** passe para a questão 33)
 31. A criança apresentou aumento da expectoração ou catarro no peito mais do que o usual durante alguma dessas doenças? () não () sim
 32. Quantas doenças desse tipo ela apresentou nos últimos 3 anos?
 () 2 a 5 por ano () + de 5 por ano () não sabe
 33. A criança foi hospitalizada por doença pulmonar grave ou “com catarro no peito” antes dos 2 anos de idade?
 () sim, uma vez () sim, 2 vezes () sim, 3 ou + vezes
 () não
 34. A criança apresentou alguma das seguintes doenças e, caso sim, com que idade?
 Bronquiolite () não () sim Idade: _____
 Bronquite () não () sim Idade: _____
 Bronquite asmática () não () sim Idade: _____
 Pneumonia () não () sim Idade: _____
 35. Foi feito diagnóstico, por algum médico, de asma, bronquite asmática ou bronquite alérgica?
 () não () sim

Se Sim

36. Ainda tem asma? () não () sim
 37. Utiliza medicamentos frequentemente para asma? () não () sim
 38. Medicamentos usados: _____