
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

SILVIA ANADIR MEDEIROS DA SILVA

VENTILAÇÃO HETEROGÊNEA EM PREMATUROS
E FATORES PERINATAIS ASSOCIADOS

Porto Alegre

2011

**VENTILAÇÃO HETEROGÊNEA EM PREMATUROS
E FATORES PERINATAIS ASSOCIADOS**

SILVIA ANADIR MEDEIROS DA SILVA

Dissertação de Mestrado apresentada
à Faculdade de Medicina da PUCRS
para obtenção do título de Mestre em
Saúde da Criança

Orientador: Dr. Marcus Herbert Jones

Porto Alegre
2011

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

S586v Silva, Sílvia Anadir Medeiros da.

Ventilação heterogênea em prematuros e fatores associados / Sílvia Anadir Medeiros da Silva. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

65 f.:graf.; il.; tab. Inclui artigo de periódico submetido 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 Pediatria e Saúde da Criança.

1. PEDIATRIA. 2. PREMATURO. 3. VENTILAÇÃO PULMONAR. 4. CAPACIDADE RESIDUAL FUNCIONAL. 5. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Jones, Marcus Herbert. II. Título.

CDD 618.922
NLM WS 280

Bibliotecária Responsável: Sabrina Caimi Silva da Costa CRB 10/1606

Silvia Anadir Medeiros da Silva

Endereço: Rua Adriano Pereira da Silva 311/24

Cep: 91720-160 – Porto Alegre- RS

E- mail: silvia.ams@ig.com.br

Coren-RS: 76165

Órgão financiador: Capes

Conflito de interesse: Nenhum

*"Jamais considere seus estudos como uma obrigação,
mas como uma oportunidade invejável (...)
para aprender a conhecer a influência libertadora
da beleza do reino do espírito,
para seu próprio prazer pessoal e
para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer"*

*Albert Einstein**

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A colega Valentina Coutinho Chakr, muito obrigada. Primeiramente pela sua generosidade em compartilhar seu conhecimento, pelo seu bom humor, sua paciência, e pelo tempo dedicado a me auxiliar em todas as etapas desta dissertação.

Muito mais que coorientadora, você foi uma grande amiga.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar saúde para concluir o mestrado.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcus Herbert Jones, pela oportunidade, confiança depositada e serenidade na orientação. Foi uma honra ser sua orientanda, tens minha admiração pela sua sabedoria, seu entusiasmo e envolvimento científico.

Aos meus filhos, Luisa, Natália e Vicente, motivo das minhas maiores alegrias e da minha maior realização: a maternidade. Perdoem-me, por todas as horas tomadas do nosso convívio.

Ao Luis, por estar ao meu lado, por compartilhar comigo sonhos, dificuldades e momentos de muita alegria.

Aos meus pais, pelas suas escolhas que continuam refletindo positivamente na minha vida.

A tia Maria por me proporcionar tranquilidade cuidando das crianças com carinho e zelo.

A amiga Andrea Volkmer, pelas informações iniciais que possibilitaram este momento.

A Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul por realizar este curso.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela oportunidade de concluir o mestrado como bolsista.

Aos professores do curso de pós-graduação pelos ensinamentos e dedicação.

Aos colegas de mestrado pela convivência.

À secretaria Carla Rothmann pela atenção dispensada, sempre simpática e resolutiva.

Ao grupo do laboratório de fisiologia respiratória pela acolhida e auxílio nos exames.

Ao Idéia/PUCRS na pessoa do Glademir da Silva Pinto e do Filipi Viana, pela boa vontade e demora na entrega do protótipo. Através da impossibilidade fui recompensada com aprendizagem e conhecimento.

A todas as crianças e pais participantes deste estudo, pela disponibilidade.

RESUMO

Introdução: A alteração no desenvolvimento pulmonar em prematuros é caracterizada por redução na alveolarização e vascularização dismórfica. Tem sido considerada a possibilidade de que alterações associadas a fatores perinatais diminuam volumes pulmonares e a qualidade da distribuição da ventilação.

Objetivo: Medir a heterogeneidade da ventilação e a capacidade residual funcional em prematuros e estudar suas associações com fatores perinatais.

Métodos: Este é um estudo transversal envolvendo prematuros com idade corrigida de 8 a 13 meses. Foram medidas a capacidade residual funcional (CRF) e a ventilação heterogênea utilizando o *lung clearance index* (LCI) através da técnica *multiple breath inert gas washout* (MBW) com hexafluoreto de enxofre (SF₆) a 4%, com sedação, usando um medidor de fluxo ultrassônico. Na análise estatística foi usado o teste *t de Student* e a regressão linear.

Resultados: Foram estudados 28 prematuros com idade gestacional (IG) (média±dp) de 31±2,9 semanas, com LCI de 7,88±0,6 e CRF igual a 19,7±4,3 ml.kg⁻¹. Houve correlação positiva entre LCI e sexo masculino e restrição do crescimento intrauterino (RCIU) (p<0,05). Houve correlação negativa entre LCI e ruptura prematura das membranas (ruprema) (p<0,05).

Conclusão: Os resultados encontrados sugerem, que nesta amostra, o sexo masculino, o RCIU e a ruprema influenciaram o LCI em prematuros. A CRF não foi associada à prematuridade ou outros fatores perinatais.

Palavras-chave: Crescimento e desenvolvimento pulmonar. *Washout*. Prematuridade. Diluição de gases.

ABSTRACT

Background: Alterations to lung development in preterm infants is characterized by decreased alveolarization and dysmorphic vasculature. Has been considered the possibility that changes associated with perinatal factors decrease lung volume and quality of ventilation distribution.

Objective: To measure the functional residual capacity and heterogeneity of ventilation in preterm infants and to study their association with perinatal factors.

Methods: This is a cross-sectional study involving preterm infants corrected age of 8 to 13 months. Were measured at functional residual capacity (FRC) and ventilation inhomogeneity using the lung clearance index (LCI) by the technique multiple breath inert gas washout (MBW) with sulfur hexafluoride (SF₆) to 4%, with sedation, using a ultrasonic flowmeter. The statistical analysis used the Student t test and linear regression.

Results: We studied 28 preterm infants with gestational age (GA) (mean \pm SD) of 31 ± 2.9 weeks, with of 7.88 ± 0.6 and equal to $19.7 \pm 4.3 \text{ ml.kg}^{-1}$. Positive correlation were found between LCI and males and intrauterine growth restriction ($p < 0.05$). Premature rupture of membranes were negative correlation with LCI ($p < 0.05$).

Conclusion: The results suggest that this sample, male sex, the IUGR and premature rupture of membranes affect LCI in preterm infants. The FRC was not associated with prematurity or other pre-natal and post-natal factors.

Keywords: Growth and lung development. Washout. Prematurity. Dilution gas.

LISTA DE FIGURAS

Figura I-1: *ExhalyzerD*

Figura I-2: Esquema do sistema de medida de massa molar através de ultrassom no medidor de fluxo.

Figura I-3: *Washin e washout* (Fonte: Robinson, Goldman e cols. 2009)

Figura I-4: Curva de *washout*. 1. Início da fase *washin*. 2. Equilíbrio entre gás inerte e gás residente. 3. Início da fase *washout*. 4. Gás inerte em concentração mínima.

Figura I-5. Valores mostrados pelo *software*.

Figura II-1: Relação de valores de LCI e diferenças entre sexos.

Figura II-2: Comparação entre valores de LCI medido nos pré-termos conforme classificação AIG e PIG

Figura II-3. Comparação entre valores de LCI encontrados em pré-termos com ruptura prematura de membranas e sem ruprema.

LISTA DE TABELAS

Tabela I-1: Estudos usando MBW/SF₆ com fluxômetro ultrassônico em prematuros e controles

Tabela II-1: Características demográficas

Tabela II-2 Diferenças entre as médias de LCI e CRF e as variáveis explanatórias

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BTPS	<i>Body Temperature and Pressure Saturated</i> (Temperatura corporal e pressão ambiente saturada com vapor d'água)
cm	Centímetros
CRF	Capacidade residual funcional
DBP	Displasia broncopulmonar
DPCP	Doença pulmonar crônica da prematuridade
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
IG	Idade gestacional
Kg	Kilograma
LCI	<i>Lung clearance index</i>
MBW	<i>Multiple breath inert gas washout</i>
O₂	Oxigênio
PMT	Prematuro
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
Ruprema	Ruptura prematura das membranas
SDR	Síndrome da disfunção respiratória
SF₆	Hexafluoreto de enxofre
=	Igual
>	Maior
<	Menor
+	Mais
-	Menos

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

CAPÍTULO I

1. REFERENCIAL TEÓRICO	2
1.1. Prematuridade.....	2
1.2. Desenvolvimento pulmonar e o nascimento prematuro	3
1.3. Avaliação da função pulmonar	5
1.4. <i>Multiple Breath Inert Gas Washout</i> (MBW).....	7
1.5. Panorama do MBW/SF ₆ em prematuros.....	9
2. JUSTIFICATIVA.....	11
3. OBJETIVO	12
4. REFERÊNCIAS	13
5. METODOLOGIA	21
5.1. Delineamento do estudo	21
5.2. População e amostra	21
5.3. Critérios de inclusão.....	21
5.4. Critérios de exclusão.....	22
5.5. Variáveis de desfecho	22
5.6. Variáveis de associação.....	22
5.7. Variáveis de caracterização da amostra	23
5.8. Operacionalização das variáveis.....	23
5.9. Teste de função pulmonar.....	24

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
7. ASPECTOS ÉTICOS	30
7.1. Aprovação	30
7.2. Consentimento	30
8. REFERÊNCIAS	31
INTRODUÇÃO	37
PACIENTES e MÉTODOS	38
RESULTADOS	41
DISCUSSÃO	46
9. CONCLUSÕES.....	59
ANEXOS	

CAPÍTULO I

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Prematuridade

O nascimento prematuro, ocorrido antes das 37 semanas de gestação ou 259 dias, representa aproximadamente 10% dos nascimentos em geral.¹ Nesta população, as taxas de morbimortalidade são aumentadas.² Cerca de 28% das mortes entre crianças de 0 a 5 anos são atribuíveis à prematuridade.³

Em contrapartida, a sobrevivência entre crianças nascidas prematuramente tem aumentado nas últimas décadas. Dados mostram que cerca de 56% dos prematuros, entre 23 e 27 semanas sobrevivem até os 5 anos de idade, sendo que estas taxas aumentam significativamente com o aumento da idade gestacional entre nascidos em centros de cuidados terciários.⁴

O maior conhecimento a respeito da fisiologia fetal e neonatal tem qualificado os cuidados pré e pós-natais. O uso da corticoterapia em trabalho de parto prematuro e a profilaxia de infecções com antibióticos nos casos de ruptura prematura de membranas (ruprema) são condutas com propósito de preparar e proteger o feto para o nascimento, ainda no ambiente intrauterino. Além disto, a centralização do atendimento a prematuros, com oferta de recursos tecnológicos e cuidados específicos oferecidos nas unidades de terapia intensiva neonatal, tem se somado às novas estratégias de ventilação, aos cuidados em relação ao uso da oxigenoterapia e à disponibilidade do surfactante.⁵ Estes fatores têm sido essenciais para a sobrevivência de prematuros cada vez mais extremos. No entanto, embora a mortalidade tenha diminuído consideravelmente, os sobreviventes têm apresentado maior morbidade e maior incidência de sequelas pulmonares.⁶

Neste contexto, as doenças respiratórias representam uma das principais consequências da prematuridade. E as terapêuticas podem ter influência negativa no desenvolvimento e no crescimento pulmonar.

Além disto, as causas do parto prematuro, como anormalidades placentárias, inflamação/infecção com consequente ruptura das membranas, tabagismo materno e déficit nutricional, também podem afetar o desenvolvimento pulmonar.^{7,8}

1.2. Desenvolvimento pulmonar e o nascimento prematuro

Com o nascimento prematuro, o desenvolvimento pulmonar sofre alterações caracterizadas pela diminuição na septação alveolar e vascularização dismórfica.⁹

Fatores intrauterinos e intervenções pós-natais acabam por comprometer ainda mais o desenvolvimento e crescimento pulmonar adequado. Embora haja cuidados especializados, as consequências do nascimento pré-termo podem refletir durante toda a vida da criança.^{2,8,10}

O objetivo final das vias aéreas e dos pulmões é a troca gasosa, função essencial à vida. A quantidade de alvéolos, a vascularização adequada e a produção de surfactante caracterizam a maturidade funcional do pulmão e permitem a sobrevivência do feto ao nascimento.

O nascimento anterior a 32 semanas de gestação ocorre no estágio sacular do desenvolvimento pulmonar. Neste período o desenvolvimento estrutural do órgão é incompleto. Os alvéolos só iniciam seu desenvolvimento

em torno das 28 semanas de gestação.¹¹ Esta exposição prematura do pulmão às condições extrauterinas somada à realização das necessárias trocas gasosas e outras funções metabólicas causam alteração na função pulmonar.^{12,13} Prematuros apresentam sinais de disfunção nas unidades respiratórias terminais. Há indícios de que a prematuridade por si só afete o processo de alveolarização e a formação do tecido elástico pulmonar.¹⁴

O desenvolvimento pulmonar é iniciado no final do primeiro mês de gestação com o surgimento do sulco laringotraqueal, precursor dos brônquios.¹⁵

No primeiro estágio, denominado pseudo-glandular, que ocorre entre a 5^o e a 17^o semanas, a estrutura pré-acinar é formada. Entre a 16^o e a 25^o semana, no período canalicular, iniciam-se o aumento da vascularização e o processo da alveolarização, com o desenvolvimento dos ácinos, incluindo os ductos alveolares e alvéolos primitivos. Neste período começa a diferenciação das células pulmonares e em torno da 24^o semana surgem os corpos lamelares, organelas intracelulares que estocam surfactante.

Entre 24 e 36 semanas, no estágio chamado sacular, os ácinos completam sua formação, tendo início a produção do surfactante. Ocorre o aumento da superfície de troca gasosa.

Na primeira fase do desenvolvimento pulmonar após o nascimento, as alterações têm o *objetivo* de aumentar a eficácia funcional pulmonar para as trocas gasosas. Até os 18 meses pós-natal, ocorre uma proliferação alveolar, com aumento significativo da vascularização do epitélio e diminuição do espessamento muscular.^{8,12,16,17} Em torno dos 3 anos de idade pós-natal inicia-se a segunda fase, onde o crescimento passa a ser proporcional entre os volumes e os compartimentos pulmonares e linear ao peso corporal.¹²

Tanto os pulmões como as vias aéreas do recém-nascido apresentam estrutura e proporção diferentes aos do adulto.

Fatores ambientais, como tabaco, nicotina, poluição, nutrição, além de fatores genéticos influenciam o desenvolvimento pulmonar, que é suscetível a eventos pré e pós-natais.

Qualquer doença pulmonar resultante de distúrbios respiratórios no período neonatal é chamada de doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP). Nesta denominação estão incluídas um amplo leque de doenças, desde disfunções leves até doenças respiratórias severas. A displasia broncopulmonar representa a mais comum doença crônica pulmonar. Está relacionada diretamente com o uso prolongado de oxigênio e a prematuridade extrema. Chamada de “nova” displasia broncopulmonar, acomete os prematuros com idade gestacional menor que 30 semanas. É caracterizada pela inibição do desenvolvimento pulmonar, presença de alvéolos grandes, porém em quantidade reduzida, calibre das vias aéreas diminuído e uma superfície disponível para trocas gasosa reduzida.¹⁸

Nem sempre a deficiência respiratória apresenta sinais clínicos, mas poderá ser identificada através de exames que avaliam a função pulmonar.

1.3. Avaliação da função pulmonar

A avaliação da função pulmonar em crianças tem a finalidade de promover o conhecimento sobre o crescimento e desenvolvimento pulmonar no início da vida. E também, através de medidas, análise e interpretação da eficiência da troca gasosa e da observação dos volumes pulmonares permitir a detecção precoce de doenças respiratórias e o respectivo acompanhamento do tratamento.^{19,20,21}

Estudos relacionam a prematuridade e distúrbios do desenvolvimento pulmonar. Em prematuros, há evidências que a doença respiratória é caracterizada pela redução nos volumes pulmonares.^{22,23,24,25}

Lum e cols.¹⁰ encontraram anormalidades na função pulmonar em 78 % de prematuros extremos. Foi observada evidência de obstrução de vias aéreas, ventilação heterogênea, gás tamponado e hiper-responsividade de vias aéreas. Neste estudo a função pulmonar foi medida em escolares através de pletismografia corporal, *Multiple Breath Inert Gas Washout* (MBW), espirometria, capacidade de difusão e óxido nítrico exalado. Foram medidos vários volumes pulmonares e índices de heterogeneidade da ventilação (FEV₁, FEV₂₅₋₇₅, CVF, CRF, DL_{CO}, PC₂₀, FeNO, LCI).

Exames em crianças pequenas devem considerar a dificuldade de colaboração do paciente e ao mesmo tempo, dar preferência a técnicas não invasivas.

A CRF é o único volume estático que pode ser verificado na criança respirando em volume corrente. Em prematuros a medida da capacidade pulmonar residual pode ser realizada usando a pletismografia corporal e a técnica de diluição de gases.

A pletismografia requer material dispendioso e pode apresentar algumas dificuldades em bebês e crianças, pois necessita de cooperação ou sono por período prolongado do paciente.²⁶ Por estes motivos não tem sido a alternativa de primeira escolha em prematuros e crianças pequenas.

A técnica da diluição de gases tem ganhado popularidade nas últimas décadas. Sinhal e cols. afirmam que a disponibilidade desta técnica para uso em recém-nascidos tem aumentado a possibilidade de usar estas medidas (capacidade residual pulmonar e índices de heterogeneidade da ventilação) para avaliar o impacto da terapêutica intervencionista mais objetivamente e também orientar sobre a escolha do melhor tratamento.²⁷

É uma técnica simples, aceitável eticamente, com a vantagem de não ser invasiva, com risco mínimo para o paciente. Pode ser realizada em pacientes de qualquer idade, requerendo apenas respiração em volume corrente.²⁸

1.4. Multiple Breath Inert Gas Washout (MBW)

Estudos com distribuição da ventilação usando a técnica da diluição de gases iniciaram há quase 70 anos, com a invenção de dois dispositivos de analisadores de gases, o espectômetro de massa e o espectrofotômetro. Porém somente nos anos 80 com a introdução de microprocessadores capazes de disponibilizar dados online a técnica foi retomada em centros de pesquisa.²⁹

A técnica *multiple breath inert gas washout* (MBW), ou simplesmente *washout*, mede volumes pulmonares que estejam se comunicando com a via aérea central durante a respiração corrente. Permite avaliar simultaneamente a capacidade residual funcional (CRF) e índices de heterogeneidade da ventilação pulmonar, como o *lung clearance index* – LCI.

As mudanças nas pequenas vias aéreas através de processos patológicos afetando a distribuição da ventilação podem ser avaliadas usando o LCI. O valor elevado deste índice indica maior severidade da doença pulmonar.

Em pacientes com fibrose cística, onde a via aérea periférica é bastante afetada, o LCI se apresenta como um preditor sensível e robusto da gravidade da doença.^{19,30,31,32,33,34,35,36,37,38} Tendo como base os estudos em pacientes com fibrose cística, tem sido considerado o valor de 7,8 como o limite superior de normalidade para LCI para lactentes.^{19,28,30, 31,32 33,34,37}

Alguns estudos mostraram associação entre alterações do LCI e gravidade da DBP, tempo de uso de oxigênio³⁹ e sexo masculino⁴⁰.

Elevação do LCI tem sido observada em prematuros. Porém, estes valores estão próximos do limite da normalidade.^{27,41} Acredita-se que esta alteração possa ocorrer devido aos problemas pulmonares obstrutivos relacionados à simplificação da árvore brônquica nesta população.¹⁰

As doenças pulmonares, o gênero masculino, a restrição de crescimento intrauterino (RCIU), o uso de oxigênio, a ventilação mecânica, o peso, a altura e a idade gestacional são referidos como fatores relacionados à redução da capacidade residual funcional em prematuros.^{39,41,42}

Com a finalidade de uniformizar a realização da técnica de *washout* entre os centros foram estabelecidas recomendações pela *American Thoracic Society* (ATS) e pela *European Respiratory Society* (ERS).^{43,44}

Novos sistemas para realizar as medidas de *washout* foram desenvolvidos e mais recentemente, há um medidor de fluxo ultrassônico disponibilizado também em modelo neonatal e pediátrico. Este dispositivo é de fácil manuseio e está disponível comercialmente.²⁸ Realiza a medida através de 2 transistores em oposição que emitem pulsos de ultrassom e medem a massa molar dos gases.^{45,46,47} Utilizando software específico e um microcomputador conectado ao equipamento é obtida a visualização das curvas e a análise dos dados *online*.

Este sistema teve sua acurácia confirmada tanto *in vitro* como *in vivo*.^{46,48,49,50} Devido ao custo elevado e à necessidade de mais estudos validando seu uso em bebês e pré-escolares, seu uso ainda está restrito a centros de pesquisa.

1.5. Panorama do MBW/SF₆ em prematuros

O interesse pela avaliação da função pulmonar em prematuros utilizando o MBW/SF₆ aumentou na última década. Provavelmente pela disponibilidade de equipamentos, pela técnica não exigir manobras complexas e necessitar apenas da respiração em volume corrente. Além disto, a possibilidade de obter informações sobre a CRF e as condições da heterogeneidade da ventilação simultaneamente se mostra uma vantagem evidente.

Devido à falta de uniformidade nos equipamentos disponíveis e nas técnicas utilizadas, ainda não há valores definidos de referência para MBW/SF₆, porém, através dos estudos realizados especificamente com prematuros e grupo controle (Tabela-1 é possível verificar indicativos de valores normais.

Tabela I-1. Estudos usando MBW/SF₆ com fluxômetro ultrassônico em prematuros e controles.

Autor	n	Idade	Sedação	FRC	LCI	Resultados
Schibler e cols. 2002⁴⁸	12	Termo	Não	18,0±2,0	6,2	Adequada acurácia e reprodutibilidade do MBW/SF ₆ <i>in vitro/ vivo</i> .
Pillow e cols. 2004⁵¹	23	Termo	Sim e Não	12 a 24	-	Valores semelhantes entre MBW/SF ₆ e espectômetro de massa.
Fuchs e cols. 2009³³	44	Termo	Não	-	6,12	Técnica com adequada reprodutibilidade.
Hulskamp e cols. 2009⁴¹	219	PMT Termo	Não	17,5 a 22 18,4	6,89 7,56	↓ FRC - assoc. PMT, RCIU e DPCP.
Latzin et al 2009³⁹	127 58 239	PMT c/e s/ BDP Controles	Não	21,4 23,4 22,6	7±0,8 7±0,7 7±0,7	PMT doentes apresentam processos adaptativos para manter CRF.
Riedel e cols. 2009⁵²	14 16	PMT Termo	Não	23,7 24,8	6,54 6,51	Não foi encontrada diferença de CRF e LCI entre os grupos.
Schulzke e cols. 2010⁴²	58	PMT Termo	Sim	20 a 25	-	IG e duração VM associada a CRF.
Lum e cols. 2010¹⁰	49 52	PMT Termo	Não	-	7,3 6,5	Não foi encontrada associação com prematuridade e LCI
Sinhal e cols. 2010²⁷	29	PMT	Não	23,3	7,4	Teste com boa reprodutibilidade.

PMT – prematuro. VM – ventilação mecânica. IG – idade gestacional. RCIU – restrição de crescimento intrauterino. DPCP – doença pulmonar crônica da prematuridade.

Valores de CRF em ml.kg⁻¹..

Valores de CRF e LCI apresentados com a média e desvio padrão.

2. JUSTIFICATIVA

A prematuridade está associada a disfunções respiratórias, tanto pela imaturidade pulmonar em si, como por fatores que influenciaram o parto, ou intervenções necessárias realizadas nestas crianças no início da vida

Estudos indicam que há diminuição da função pulmonar em prematuros. Além da prematuridade, o tempo de uso de oxigênio, o uso de ventilação mecânica, o sexo e a RCIU estariam associados a este desfecho.

A avaliação da função pulmonar nesta população deve considerar a dificuldade de colaboração do paciente. A técnica de *washout* se apresenta promissora para ser utilizada em recém-nascidos e crianças pequenas. É uma técnica simples, realizada com respiração em volume corrente, com ou sem sedação, oferecendo riscos mínimos para o paciente.

Além disto, realiza a medida da CRF e índices de ventilação heterogênea, inclusive do *lung clearance index* (LCI), índice considerado marcador sensível da gravidade da doença pulmonar na fibrose cística.

Em prematuros a CRF pode estar diminuída no início da vida, porém com o crescimento tende a normalizar. Em relação ao LCI, poucos estudos foram realizados com prematuros e os valores de normalidade ou de alterações são os mesmos usados estudos controlados em pacientes com fibrose cística.

Com o aumento do nascimento e da sobrevivência de bebês cada vez mais prematuros torna-se relevante acompanhar o desenvolvimento e crescimento pulmonar nesta população, esclarecendo a influência da prematuridade e de fatores perinatais na função pulmonar.

3. OBJETIVO

Medir a heterogeneidade da ventilação e a capacidade residual funcional em prematuros e estudar suas associações com fatores perinatais.

4. REFERÊNCIAS

- 1 BECK, S. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. **Bull World Health Organ**, v. 88, n. 1, p. 31-8, Jan 2010. ISSN 1564-0604 (Electronic) 0042-9686 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20428351> >.
 - 2 MOSTER, D.; LIE, R. T.; MARKESTAD, T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. **N Engl J Med**, v. 359, n. 3, p. 262-73, Jul 17 2008. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635431> >.
 - 3 KEITH, R. The Lancet's neonatal survival series. **Lancet**, v. 365, n. 9474, p. 1845, May 28-Jun 3 2005. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15924974> >.
 - 4 DOYLE, L. W. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. **Pediatrics**, v. 108, n. 1, p. 134-41, Jul 2001. ISSN 1098-4275 (Electronic) 0031-4005 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11433066> >.
 - 5 IAMS, J. D. et al. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. **Lancet**, v. 371, n. 9607, p. 164-75, Jan 12 2008. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191687> >.
 - 6 STOELHORST, G. M. et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. **Pediatrics**, v. 115, n. 2, p. 396-405, Feb 2005. ISSN 1098-4275 (Electronic) 0031-4005 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689337> >.
 - 7 JOBE, A. H. Lung maturation: the survival miracle of very low birth weight infants. **Pediatr Neonatol**, v. 51, n. 1, p. 7-13, Feb 2010. ISSN 1875-9572 (Print). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20225532> >.
 - 8 JEFFREY, P. K. The development of large and small airways. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, n. 5 Pt 2, p. S174-80, May 1998. ISSN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9606315> >.
-

-
- ⁹ BARALDI, E.; FILIPPONE, M. Chronic lung disease after premature birth. **N Engl J Med**, v. 357, n. 19, p. 1946-55, Nov 8 2007. ISSN 1533-4406 (Electronic)
0028-4793 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17989387> >.
- ¹⁰ LUM, S. et al. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely preterm children at 11 y. **Eur Respir J**, Oct 14 2010. ISSN 1399-3003 (Electronic)
0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947682> >.
- ¹¹ STICK, S. Pediatric origins of adult lung disease. 1. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. **Thorax**, v. 55, n. 7, p. 587-94, Jul 2000. ISSN 0040-6376 (Print)
0040-6376 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856320> >.
- ¹² BURRI, P. H. Structural aspects of postnatal lung development - alveolar formation and growth. **Biol Neonate**, v. 89, n. 4, p. 313-22, 2006. ISSN 0006-3126 (Print)
0006-3126 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16770071> >.
- ¹³ JOBE, A. H. Antenatal associations with lung maturation and infection. **J Perinatol**, v. 25 Suppl 2, p. S31-5, May 2005. ISSN 0743-8346 (Print)
0743-8346 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15861169> >.
- ¹⁴ HJALMARSON, O.; SANDBERG, K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 165, n. 1, p. 83-7, Jan 1 2002. ISSN 1073-449X (Print)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11779735> >.
- ¹⁵ GARCIA, S. M. L., GARCIA, C. **Embriologia**. 2 ed. Porto Alegre: 416 p. 2006.
- ¹⁶ KOTECHA, S. Lung growth: implications for the newborn infant. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 82, n. 1, p. F69-74, Jan 2000. ISSN 1359-2998 (Print)
1359-2998 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10634846> >.
- ¹⁷ CALOGERO, C., SLY, P.D. Developmental physiology: lung function during growth and development from birth to old age. **European Respiratory Monograph**, v. 47, p. 1-15, 2010.
- ¹⁸ KINSELLA, J. P., GREENOUGH, A., ABMAN, S.H. Bronchopulmonary dysplasia. **Lancet** v. 367, p. 1421-31, 2006.
-

-
- 19 GANGELL, C. L. et al. Lung function testing in preschool-aged children with cystic fibrosis in the clinical setting. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, n. 5, p. 419-33, May 2010. ISSN 1099-0496 (Electronic)
1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425849> >.
- 20 BALDWIN, D. N. et al. Lung-function tests in neonates and infants with chronic lung disease: tidal breathing and respiratory control. **Pediatr Pulmonol**, v. 41, n. 5, p. 391-419, May 2006. ISSN 8755-6863 (Print)
1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555264> >.
- 21 AURORA, P.; KOZLOWSKA, W.; STOCKS, J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 148, n. 1-2, p. 125-39, Aug 25 2005. ISSN 1569-9048 (Print)
1569-9048 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15993657> >.
- 22 MERRITT, T. A.; DEMING, D. D.; BOYNTON, B. R. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 14, n. 6, p. 345-57, Dec 2009. ISSN 1878-0946 (Electronic)
1744-165X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747889> >.
- 23 KINSELLA, J. P.; GREENOUGH, A.; ABMAN, S. H. Bronchopulmonary dysplasia. **Lancet**, v. 367, n. 9520, p. 1421-31, Apr 29 2006. ISSN 1474-547X (Electronic)
0140-6736 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650652> >.
- 24 BALINOTTI, J. E. et al. Growth of the lung parenchyma early in life. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 179, n. 2, p. 134-7, Jan 15 2009. ISSN 1535-4970 (Electronic)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18996997> >.
- 25 BROUGHTON, S. J. et al. Problems in the measurement of functional residual capacity. **Physiol Meas**, v. 27, n. 2, p. 99-107, Feb 2006. ISSN 0967-3334 (Print)
0967-3334 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16400197> >.
- 26 HANKINSON, J. L.; STOCKS, J.; PESLIN, R. Reproducibility of lung volume measurements. **Eur Respir J**, v. 11, n. 3, p. 787-90, Mar 1998. ISSN 0903-1936 (Print)
0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9596139> >.
-

-
- 27 SINHAL, S. et al. Reproducibility of multiple breath washout indices in the unsexated preterm neonate. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, n. 1, p. 62-70, Jan 2010. ISSN 1099-0496 (Electronic)
1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025050> >.
- 28 FUCHS, S. I. et al. A novel sidestream ultrasonic flow sensor for multiple breath washout in children. **Pediatr Pulmonol**, v. 43, n. 8, p. 731-8, Aug 2008. ISSN 1099-0496 (Electronic)
1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18618619> >.
- 29 ROBINSON, P. D.; GOLDMAN, M. D.; GUSTAFSSON, P. M. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. **Respiration**, v. 78, n. 3, p. 339-55, 2009. ISSN 1423-0356 (Electronic)
0025-7931 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19521061> >.
- 30 AURORA, P. et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 171, n. 3, p. 249-56, Feb 1 2005. ISSN 1073-449X (Print)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516530> >.
- 31 AURORA, P. et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 59, n. 12, p. 1068-73, Dec 2004. ISSN 0040-6376 (Print)
0040-6376 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563707> >.
- 32 AURORA, P. et al. Lung Clearance Index at 4 Years Predicts Subsequent Lung Function in Children with Cystic Fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, Oct 8 2010. ISSN 1535-4970 (Electronic)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935113> >.
- 33 FUCHS, S. I. et al. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. **Pediatr Pulmonol**, v. 44, n. 12, p. 1180-5, Dec 2009. ISSN 1099-0496 (Electronic)
1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19911370> >.
- 34 GUSTAFSSON, P. M. et al. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 63, n. 2, p. 129-34, Feb 2008. ISSN 1468-3296 (Electronic)
0040-6376 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675316> >.
-

-
- 35 GUSTAFSSON, P. M.; AURORA, P.; LINDBLAD, A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. **Eur Respir J**, v. 22, n. 6, p. 972-9, Dec 2003. ISSN 0903-1936 (Print)
0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680088> >.
- 36 GUSTAFSSON, P. M. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. **Pediatr Pulmonol**, v. 42, n. 2, p. 168-76, Feb 2007. ISSN 8755-6863 (Print)
1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186546> >.
- 37 HORSLEY, A. R. et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 63, n. 2, p. 135-40, Feb 2008. ISSN 1468-3296 (Electronic)
0040-6376 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675315> >.
- 38 HORSLEY, A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. **Respir Med**, v. 103, n. 6, p. 793-9, Jun 2009. ISSN 1532-3064 (Electronic)
0954-6111 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246184> >.
- 39 LATZIN, P. et al. Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants. **PLoS One**, v. 4, n. 2, p. e4635, 2009. ISSN 1932-6203 (Electronic)
1932-6203 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247491> >.
- 40 WALL, M. A.; MISLEY, M. C.; BROWN, A. Changes in ventilation homogeneity from preschool through young adulthood as determined by moment analysis of nitrogen washout. **Pediatr Res**, v. 23, n. 1, p. 68-71, Jan 1988. ISSN 0031-3998 (Print)
0031-3998 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3340449> >.
- 41 HULSKAMP, G. et al. Association of prematurity, lung disease and body size with lung volume and ventilation inhomogeneity in unsedated neonates: a multicentre study. **Thorax**, v. 64, n. 3, p. 240-5, Mar 2009. ISSN 1468-3296 (Electronic)
0040-6376 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052053> >.
- 42 SCHULZKE, S. M. et al. Lung volume and ventilation inhomogeneity in preterm infants at 15-18 months corrected age. **J Pediatr**, v. 156, n. 4, p. 542-9 e2, Apr 2010. ISSN 1097-6833 (Electronic)
0022-3476 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022341> >.
-

-
- 43 WANGER, J. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. **Eur Respir J**, v. 26, n. 3, p. 511-22, Sep 2005. ISSN 0903-1936 (Print)
0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135736> >.
- 44 BEYDON, N. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 12, p. 1304-45, Jun 15 2007. ISSN 1073-449X (Print)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545458> >.
- 45 BUESS, C. et al. A pulsed diagonal-beam ultrasonic airflow meter. **J Appl Physiol**, v. 61, n. 3, p. 1195-9, Sep 1986. ISSN 8750-7587 (Print)
0161-7567 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2944866> >.
- 46 SCHIBLER, A.; HENNING, R. Measurement of functional residual capacity in rabbits and children using an ultrasonic flow meter. **Pediatr Res**, v. 49, n. 4, p. 581-8, Apr 2001. ISSN 0031-3998 (Print)
0031-3998 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11264444> >.
- 47 SCHIBLER, A. et al. Measurement of lung volume and ventilation distribution with an ultrasonic flow meter in healthy infants. **Eur Respir J**, v. 20, n. 4, p. 912-8, Oct 2002. ISSN 0903-1936 (Print)
0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412683> >.
- 48 ARBUCKLE, T. E. W., R.; SHERMAN, G. SCHIBLER, A. et al. Measurement of lung volume and ventilation distribution with an ultrasonic flow meter in healthy infants. **Eur Respir J**, v. 20, n. 4, p. 912-8, Oct 2002. ISSN 0903-1936 (Print)
0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412683> >.
- 49 FUCHS, S. I. et al. Multiple breath washout with a sidestream ultrasonic flow sensor and mass spectrometry: a comparative study. **Pediatr Pulmonol**, v. 41, n. 12, p. 1218-25, Dec 2006. ISSN 8755-6863 (Print)
1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17068822> >.
- 50 WAUER, J. et al. In vitro validation of an ultrasonic flowmeter in order to measure the functional residual capacity in newborns. **Physiol Meas**, v. 24, n. 2, p. 355-65, May 2003. ISSN 0967-3334 (Print)
0967-3334 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12812421> >.
-

-
- ⁵¹ PILLOW, J. J. et al. Functional residual capacity measurements in healthy infants: ultrasonic flow meter versus a mass spectrometer. **Eur Respir J**, v. 23, n. 5, p. 763-8, May 2004. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15176694> >.
- ⁵² RIEDEL, T. et al. Regional and overall ventilation inhomogeneities in preterm and term-born infants. **Intensive Care Med**, v. 35, n. 1, p. 144-51, Jan 2009. ISSN 1432-1238 (Electronic) 0342-4642 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18810387> >.
-
-

Capítulo II

5. METODOLOGIA

5.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal. Através da técnica MBW/SF₆ foi avaliada a função pulmonar em prematuros sedados. As medidas de CRF e de LCI foram relacionados com fatores perinatais.

5.2. População e amostra

A amostra foi composta por 28 prematuros recrutados no Hospital São Lucas da PUCRS com idade entre 8 e 13 meses de idade corrigida, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2010.

5.3. Critérios de inclusão

- Idade gestacional menor ou igual à 35 semanas
 - Termo de consentimento livre e informado assinado pelos representantes legais.
-

5.4. Critérios de exclusão

- Uso de oxigênio contínuo ou no momento do exame.
- Malformações cardíacas, de vias aéreas ou de parede torácica.
- Doenças neurológicas

5.5. Variáveis de desfecho

Capacidade residual funcional - CRF

Índice de ventilação heterogênea – LCI.

5.6. Variáveis de associação

Tempo/uso de ventilação mecânica, tempo/uso de oxigênio, RCIU considerando a classificação: pequeno para idade gestacional (PIG), adequado para a idade gestacional (AIG) e grande para a idade gestacional (GIG), uso de corticóide antenatal, uso de surfactante, ruptura prematura das membranas (ruprema), sepses precoce, sepses tardia.

5.7. Variáveis de caracterização da amostra

Peso de nascimento, sexo, idade gestacional, idade corrigida no exame, peso no exame, comprimento no exame.

5.8. Operacionalização das variáveis

As informações foram coletadas do prontuário do paciente e a partir de informações fornecidas pelos responsáveis.

De acordo com a relação entre peso de nascimento e idade gestacional os recém-nascidos foram classificados como FIG, AIG ou GIG. Foi considerado também a provável restrição de crescimento intrauterino (RCIU) nos recém-nascidos classificados como FIG. A escolha da classificação proposta por Arbuckle e cols¹ usada neste estudo foi apoiada na inclusão de recém-nascidos de gestações com feto único e gemelar e a separação por sexo na confecção do instrumento.

5.9. Teste de função pulmonar

- **Exame**

Os exames foram precedidos de consulta clínica com médico pneumopediatra, onde os pacientes eram pesados.

Os bebês eram sedados com hidrato de cloral na dose de 80mg/Kg, por via oral. Em seguida, eram medidos com estadiômetro portátil. Então eram colocados em posição supina, com coxim sob os ombros, na presença do responsável. A monitorização da frequência cardíaca e da oximetria de pulso (oxímetro *Tuffsat*® Ohmeda) era mantida continuamente.

O ambiente era mantido com pouca luminosidade e em silêncio, a temperatura entre 20 e 25 °C. Materiais para reanimação estavam disponíveis.

A máscara facial (modelos *Vital Signs* n°2 e *Toddler* n°3) era escolhida entre os tamanhos disponíveis (2 e 3, com espaço morto de 23 e 40 ml respectivamente) considerando o tamanho da face da criança. Uma pressão suave era exercida para manter a máscara cobrindo o nariz e a boca da criança, sem ocasionar escape de ar.

Cada MBW teve duração média de 2 minutos.

Após o exame a criança era liberada após mostrar-se desperta.

- **Equipamento**

A técnica *multiple breath inert gás washout* (MBW) era realizada de acordo com as recomendações da ATS/ERS² usando o fluxômetro ultrassônico disponível comercialmente *ExhalyzerD* (Ecomedics®) e o software de obtenção e análise de dados (*WBreath*). (Figura I-1)

O equipamento era calibrado conforme orientação do fabricante.



Figura I-1. *ExhalyzerD*

A medida da massa molar dos gases no *ExhalyzerD* é realizada pelo dispositivo ultrassônico, que através de dois transistores em posições opostas, emite pulsos de ultrassom durante a inspiração e expiração, gerando mudança no tempo do trânsito do som.(Figura I-2) Estes valores são transformados e analisados *online* pelo software.

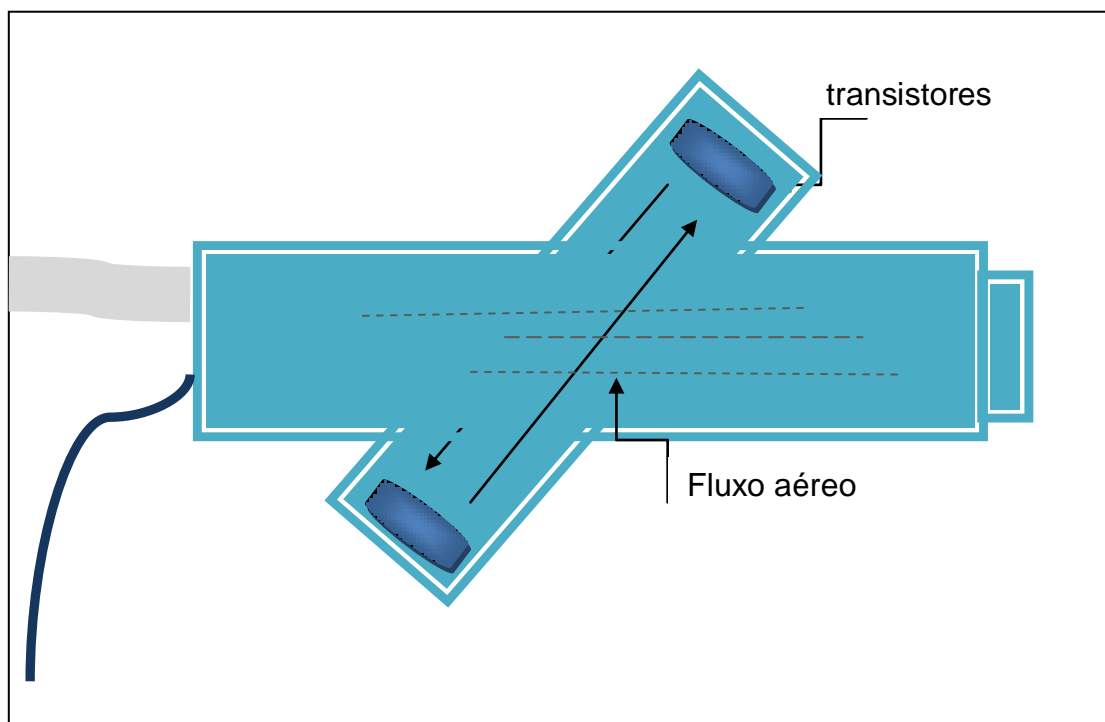


Figura I-2. Esquema do sistema de medida de massa molar através de ultrassom no medidor de fluxo.

- **MBW/SF6**

A técnica consiste na oferta através da máscara facial de uma mistura gasosa contendo o gás marcador 4% de hexafluoreto de enxofre (SF_6), 21% de oxigênio e nitrogênio para equilibrar a mistura. Através de algumas inspirações o gás marcador entra em equilíbrio com o ar residente nos pulmões. Essa fase é chamada de *washin*.

Na fase seguinte, o *washout*, o fluxo de gás marcador é interrompido e passa a ser ofertado ao paciente ar ambiente. O término desta fase acontece

após alguns ciclos respiratórios, quando através de expirações, a concentração do gás marcador alcança 1/40 da concentração inicial.

Após posicionamento da máscara facial na criança o equipamento deve ser acionado. Antes de iniciar a fase de *washin*, é permitido um breve tempo de adaptação ventilatória do paciente que ocorre em consequência da respiração com um espaço morto maior devido à presença da máscara. O início da fase de *washin* é iniciado automaticamente após alguns ciclos respiratórios. O fim da fase de *washin* é determinada graficamente pelo operador do equipamento quando a curva da massa molar mostra que as concentrações ins e expiratórias do SF₆ se equivalem. Da mesma maneira, o término do teste é definido quando a massa molar de SF₆ chegou ao seu mínimo e se mostra igual tanto na ins quanto na expiração.

A técnica de *washout* descrita anteriormente^{3,4} pode ser observada na Figura I-3.

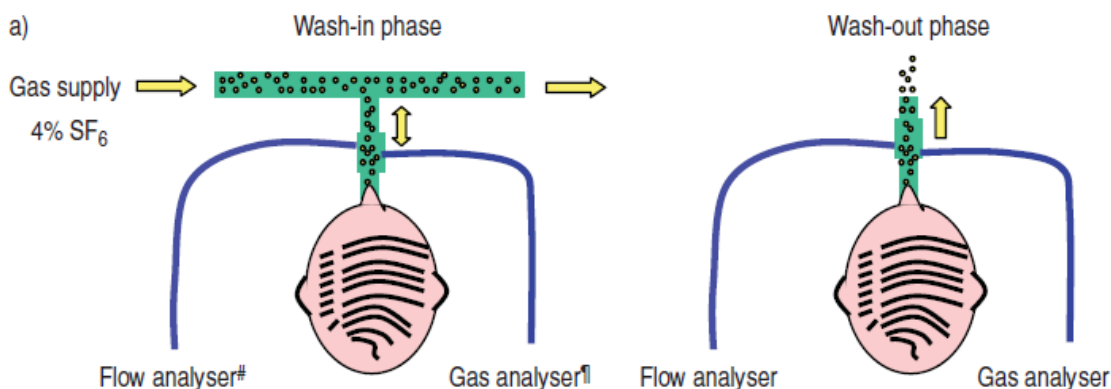


Figura I-3: *Washin e washout*. Fonte: Robinson, Goldman e cols. 2009⁵

Através dos ciclos respiratórios o equilíbrio entre o gás marcador e o gás residente é obtido. A segunda fase pode ser iniciada manualmente através da observação da curva de *washout* disponibilizada *online*, ou automaticamente pelo equipamento, conforme programação prévia. (Figura I-4 e Figura I-5)

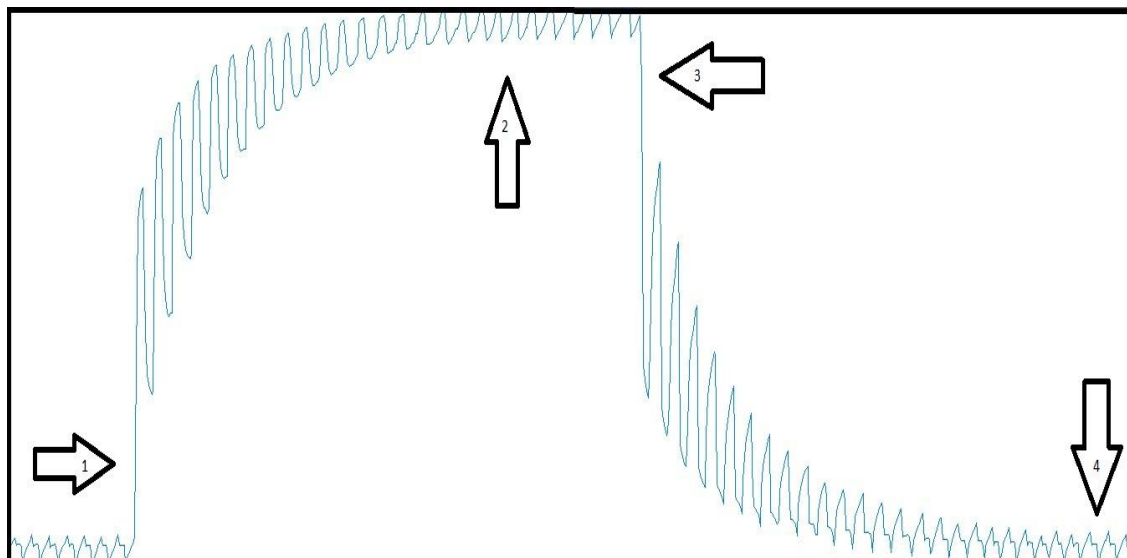


Figura I-4. Curva de *washout*. 1. Início da fase *washin*. 2. Equilíbrio entre gás inerte e gás residente. 3. Início da fase *washout*. 4. Gás inerte em concentração mínima.

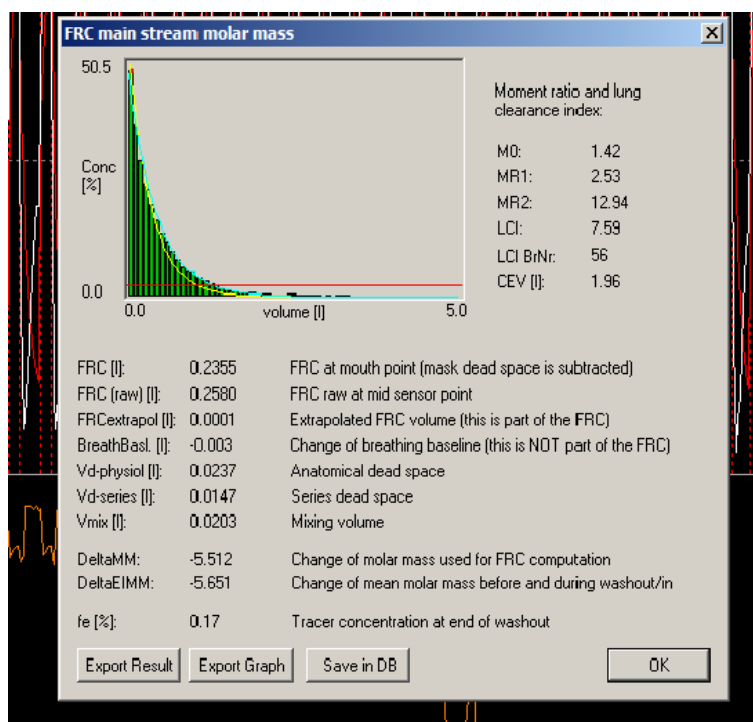


Figura I-5. Valores mostrados pelo *software*.

Nos exames deste estudo tanto o início como o final da fase *washout* era determinada pelo operador orientado pelas curvas fornecidas *online* pelo *software*. Foi mantido o mesmo operador em todos os exames.

Foram realizados entre 2 a 4 testes para cada criança. A CRF medida era corrigida para as condições de temperatura corporal, pressão, saturação com vapor da água (BTPS). Após eram analisados os dados de pelo menos 2 MBW aceitáveis e cujas CRFs não diferissem em mais de 10% entre si.

Eram coletados valores de CRF e LCI.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi usado o software *SPSS* 15.0 para *Windows* para a análise estatística.

Os dados foram descritos através de medidas de tendência central (média) e variabilidade (desvio padrão e mínimo e máximo) para as variáveis estudadas.

O teste *t* de *Student* foi aplicado para comparar as variáveis demográficas.

Foi usada a regressão univariada para estabelecer associação entre os desfechos e as variáveis explanatórias. E exploradas usando a regressão multivariada.

Foi considerado significativo $p < 0,05$.

7. ASPECTOS ÉTICOS

7.1. Aprovação

Este estudo é parte do Estudo Brasileiro do Vírus Respiratório em Lactentes Prematuros (Brevi) aprovado pelo Comitê de Ética da PUCRS. (Anexo1)

7.2. Consentimento

Foi utilizado o Termo de Consentimento Livre Esclarecido do estudo Brevi. (Anexo 2) Todas as crianças participantes do estudo tiveram concordância dos pais ou responsáveis através da assinatura do Termo.

8. REFERÊNCIAS

- 1 ARBUCKLE, T. E.; WILKINS, R.; SHERMAN, G. J. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. **Obstet Gynecol**, v. 81, n. 1, p. 39-48, Jan 1993. ISSN 0029-7844 (Print)
0029-7844 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416459> >.
 - 2 BEYDON, N. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 12, p. 1304-45, Jun 15 2007. ISSN 1073-449X (Print)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545458> >.
 - 3 HJALMARSON, O.; SANDBERG, K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 165, n. 1, p. 83-7, Jan 1 2002. ISSN 1073-449X (Print)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11779735> >.
 - 4 GUSTAFSSON, P. M.; AURORA, P.; LINDBLAD, A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. **Eur Respir J**, v. 22, n. 6, p. 972-9, Dec 2003. ISSN 0903-1936 (Print)
0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680088> >.
 - 5 ROBINSON, P. D.; GOLDMAN, M. D.; GUSTAFSSON, P. M. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. **Respiration**, v. 78, n. 3, p. 339-55, 2009. ISSN 1423-0356 (Electronic)
0025-7931 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19521061> >.
-

Capítulo III

Artigo original

HETEROGENEIDADE DA VENTILAÇÃO EM PREMATUROS E FATORES ASSOCIADOS

Silvia Anadir Medeiros da Silva*

Marcus Herbert Jones**

*Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

** Professor da Faculdade de Medicina da PUCRS.

RESUMO

Introdução: A alteração no desenvolvimento pulmonar em prematuros é caracterizada por redução na alveolarização e vascularização dismórfica. Tem sido considerada a possibilidade de que alterações associadas a fatores perinatais diminuam volumes pulmonares e a qualidade da distribuição da ventilação.

Objetivo: Medir a heterogeneidade da ventilação e a capacidade residual funcional em prematuros e estudar suas associações com fatores perinatais.

Métodos: Este é um estudo transversal envolvendo prematuros com idade corrigida de 8 a 13 meses. Foram medidas a capacidade residual funcional (CRF) e a ventilação heterogênea utilizando o *lung clearance index* (LCI) através da técnica *multiple breath inert gas washout* (MBW) com hexafluoreto de enxofre (SF₆) a 4%, com sedação, usando um medidor de fluxo ultrassônico. Na análise estatística foi usado o teste *t* de *Student* e a regressão linear.

Resultados: Foram estudados 28 prematuros com idade gestacional (IG) (média±dp) de 31±2,9 semanas, com LCI de 7,88±0,6 e CRF igual a 19,7±4,3 ml.kg⁻¹. Houve correlação positiva entre LCI e sexo masculino e restrição do crescimento intrauterino (RCIU) (p<0,05). Houve correlação negativa entre LCI e ruptura prematura das membranas (ruprema) (p<0,05).

Conclusão: Os resultados encontrados sugerem, que nesta amostra, o sexo masculino, o RCIU e a ruprema influenciaram o LCI em prematuros. A CRF não foi associada à prematuridade ou outros fatores perinatais.

Palavras-chave: Crescimento e desenvolvimento pulmonar. *Washout*. Prematuridade. Diluição de gases.

ABSTRACT

Background: Alterations to lung development in preterm infants is characterized by decreased alveolarization and dysmorphic vasculature. Has been considered the possibility that changes associated with perinatal factors decrease lung volume and quality of ventilation distribution.

Objective: To measure the functional residual capacity and heterogeneity of ventilation in preterm infants and to study their association with perinatal factors.

Methods: This is a cross-sectional study involving preterm infants corrected age of 8 to 13 months. Were measured at functional residual capacity (FRC) and ventilation inhomogeneity using the lung clearance index (LCI) by the technique multiple breath inert gas washout (MBW) with sulfur hexafluoride (SF₆) to 4%, with sedation, using a ultrasonic flowmeter. The statistical analysis used the Student t test and linear regression.

Results: We studied 28 preterm infants with gestational age (GA) (mean \pm SD) of 31 ± 2.9 weeks, with of 7.88 ± 0.6 and equal to 19.7 ± 4.3 ml.kg⁻¹. Positive correlation were found between LCI and males and intrauterine growth restriction ($p < 0.05$). Premature rupture of membranes were negative correlation with LCI ($p < 0.05$).

Conclusion: The results suggest that this sample, male sex, the IUGR and premature rupture of membranes affect LCI in preterm infants. The FRC was not associated with prematurity or other pre-natal and post-natal factors.

Keywords: Growth and lung development. Washout. Prematurity. Dilution gas.

INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro, ocorrido antes das 37 semanas de gestação ou 259 dias, representa aproximadamente 10% dos nascimentos em geral.¹ Nesta população, as taxas de morbimortalidade são aumentadas.²

O maior conhecimento a respeito da fisiologia fetal e neonatal tem qualificado os cuidados pré e pós-natais. Estes fatores têm sido essenciais para a sobrevivência de prematuros cada vez mais extremos. No entanto, embora a mortalidade tenha diminuído consideravelmente, os sobreviventes têm apresentado maior morbidade e maior incidência de sequelas pulmonares.³ Neste contexto, as doenças respiratórias representam uma das principais consequências da prematuridade.

Com o nascimento prematuro, o desenvolvimento pulmonar sofre alterações caracterizadas pela diminuição na septação alveolar e vascularização dismórfica. Pré-termos apresentam sinais de disfunção nas unidades respiratórias terminais. Há indícios de que a prematuridade por si só afete o processo de alveolarização e a formação do tecido elástico pulmonar.⁴

Nem sempre a deficiência respiratória apresenta sinais clínicos, mas poderá ser identificada através de exames que avaliam a função pulmonar. A avaliação da função pulmonar em crianças tem a finalidade de promover o conhecimento sobre o crescimento e desenvolvimento pulmonar no início da vida. E também, através de medidas, análise e interpretação da eficiência da troca gasosa e da observação dos volumes pulmonares permitir a detecção precoce de doenças respiratórias e o respectivo acompanhamento do tratamento.^{5,6,7}

Estudos relacionam a prematuridade com distúrbios do desenvolvimento pulmonar. Em pré-termos, há evidências que a doença respiratória é caracterizada pela redução nos volumes pulmonares.^{8,9,10,11}

A técnica *multiple breath inert gas washout* (MBW), ou simplesmente *washout*, mede volumes pulmonares que estejam se comunicando com a via aérea central durante a respiração corrente. Permite avaliar simultaneamente a capacidade residual funcional (CRF) e índices de heterogeneidade da ventilação pulmonar, como o *lung clearance index* – LCI.

As mudanças nas pequenas vias aéreas através de processos patológicos afetando a distribuição da ventilação podem ser avaliadas usando o LCI. O valor elevado deste índice indica maior gravidade da doença pulmonar. O LCI se apresenta como um preditor sensível e robusto da gravidade da doença pulmonar em pacientes portadores de fibrose cística.^{5,12,13,14,15,16,17,18,19,20}

Em pré-termos, as alterações no LCI são associadas à gravidade da displasia broncopulmonar, ao tempo de uso de oxigênio²¹ e ao sexo masculino.²²

As doenças pulmonares, o gênero masculino, a restrição de crescimento intrauterino (RCIU), o uso de oxigênio, a ventilação mecânica, o peso, a altura e a idade gestacional são referidos como fatores relacionados à redução da capacidade residual funcional em prematuros.^{21,23,24}

O objetivo deste estudo é medir a heterogeneidade da ventilação e a capacidade residual funcional em prematuros e estudar suas associações com fatores perinatais.

PACIENTES e MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal composto por 28 prematuros recrutados no Hospital São Lucas da PUCRS com idade entre 8 e 13 meses de idade corrigida, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2010.

Através da técnica MBW/SF₆ foi avaliada a função pulmonar em prematuros sedados. As medidas de CRF e do índice de ventilação heterogênea - LCI foram relacionados com fatores perinatais.

Foram incluídas crianças com idade gestacional menor ou igual à 35 semanas. Crianças com uso de oxigênio contínuo ou no momento do exame, com malformações cardíacas, de vias aéreas ou de parede torácica, ou com doenças neurológicas foram excluídas do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) sob o registro 07/03905 de 29/06/2007. Todos os participantes tiveram o Termo de Consentimento Livre e Informado assinado pelos pais ou responsáveis.

O exame

Os exames foram precedidos de consulta clínica com médico pneumopediatra. Os bebês foram sedados com hidrato de cloral na dose de 80mg/Kg, por via oral. Então eram colocados em posição supina, com coxim sob os ombros, na presença do responsável. A oximetria de pulso (oxímetro *Tuffsat® Ohmeda*) era mantida continuamente. Materiais para reanimação estavam disponíveis.

A máscara facial (modelo *Vital Signs* n° 2 e *Toddler* n°3) foi usada de acordo com o tamanho da face da criança. (2 e 3, com espaço morto de 23 e 40 ml respectivamente) .Cada *MBW* teve duração média de 2 minutos.

O equipamento

A técnica *multiple breath inert gás washout (MBW)* foi realizada de acordo com as recomendações da ATS/ERS²⁵ usando o fluxômetro

ultrassônico disponível comercialmente *ExhalyzerD* (*Ecomedics*®) e o software de obtenção e análise de dados (*WBreath*).

Multiple breath inert gas washout (MBW)

A técnica consiste na oferta através da máscara facial de uma mistura gasosa contendo o gás marcador 4% de hexafluoreto de enxofre (SF₆), 21% de oxigênio e nitrogênio para equilibrar a mistura. Através de algumas inspirações o gás marcador entra em equilíbrio com o ar residente nos pulmões. Essa fase é chamada de *washin*. Na fase seguinte, o *washout*, o fluxo de gás marcador é interrompido e passa a ser ofertado ao paciente ar ambiente. O término desta fase acontece após alguns ciclos respiratórios, quando através de expirações, a concentração do gás marcador alcança 1/40 da concentração inicial.

Foram realizados entre 2 a 4 testes para cada criança. Após eram analisados os dados de pelo menos 2 MBW aceitáveis e cujas CRFs não diferissem em mais de 10% entre si.

Foi usado o software *SPSS 15.0* para *Windows* para a análise estatística. Os dados foram descritos através de medidas de tendência central (média) e variabilidade (desvio padrão e mínimo e máximo) para as variáveis estudadas. O teste *t de Student* foi aplicado para comparar as variáveis demográficas. Foi usada a regressão univariada para estabelecer associação entre os desfechos e as variáveis explanatórias. E exploradas usando a regressão multivariada. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram estudados prematuros com idade gestacional de até 35 semanas, sendo que 43% destes apresentaram idade gestacional menor que 32 semanas. A CRF e o LCI encontrados foram $19,7 \pm 4,3$ ml/kg e $7,88 \pm 0,67$, respectivamente. Os dados referentes à caracterização da amostra são apresentados na tabela II-1.

Tabela II-1: Características demográficas

	n = 28
Meninos (%)	64
Idade gestacional (semanas)	$31,36 \pm 2,9$ (26-35)*
Peso de nascimento (kg)	$1,58 \pm 0,6$ (0,55 -2,66)*
Peso no exame (kg)	$9,18 \pm 1,2$
Comprimento no exame (cm)	$74,3 \pm 2,3$
Cesariana (%)	78
RCIU (%)	25
Corticóide antenatal (%)	64
Surfactante, n (%)	35
Pré-eclampsia (%)	28
Ruprema (%)	21
Sepse precoce (%)	17
Sepse tardia (%)	39
O ₂ por 28 dias (%)	14
O ₂ com 36 semanas (%)	7
O ₂ por 48 h ou +	28
VM (dias)	6 (0-58)*
Tempo de uso de O ₂ (dias)	9 (0 e 85)*
Fumantes em casa (%)	32
Idade corrigida no exame (meses)	$11,60 \pm 0,85$ (9-14,1)*

Média e desvio padrão

* Amplitude: mínimo e máximo.

RCIU – restrição de crescimento intrauterino. VM – ventilação mecânica.

O LCI foi significativamente maior nos indivíduos de sexo masculino (p 0,036) e com RCIU (p 0,020) (Figuras II 1 e 2).

Nenhum prematuro da amostra foi classificado como GIG.

Para uso de oxigênio com mais de 36 semanas também foi encontrada diferença significativa (p 0,020). Contudo este achado não foi considerado, pois somente 2 indivíduos usaram oxigênio com mais de 36 semanas e estes eram masculinos e classificados como FIG.

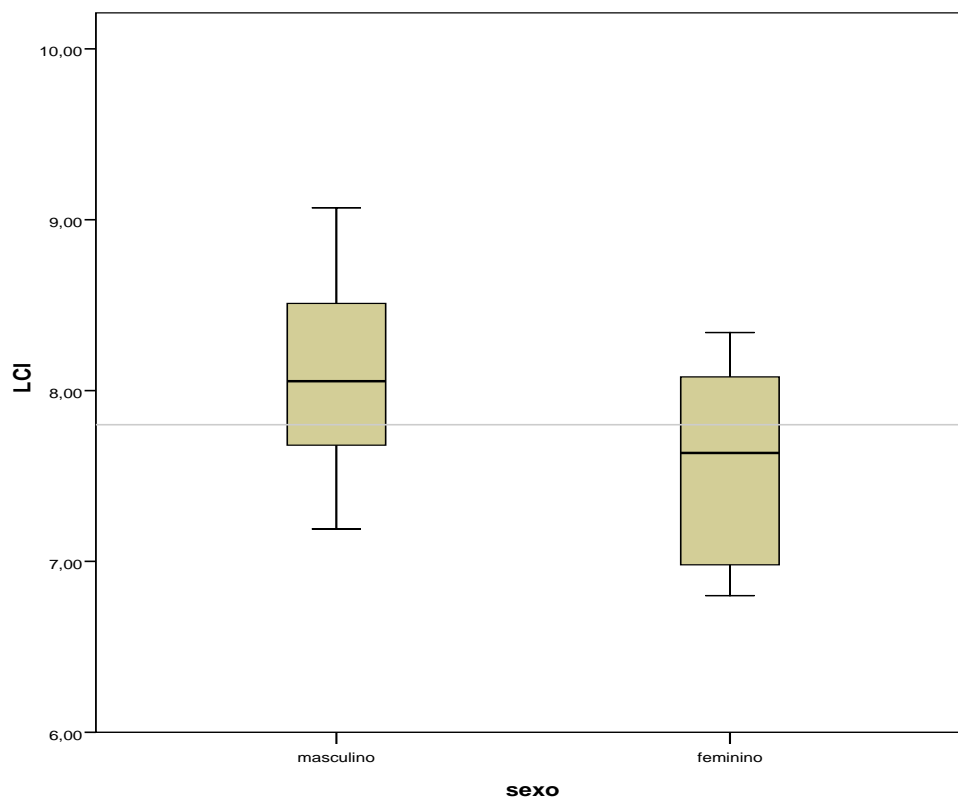


Figura II-1: Relação de valores de LCI e diferenças entre sexos

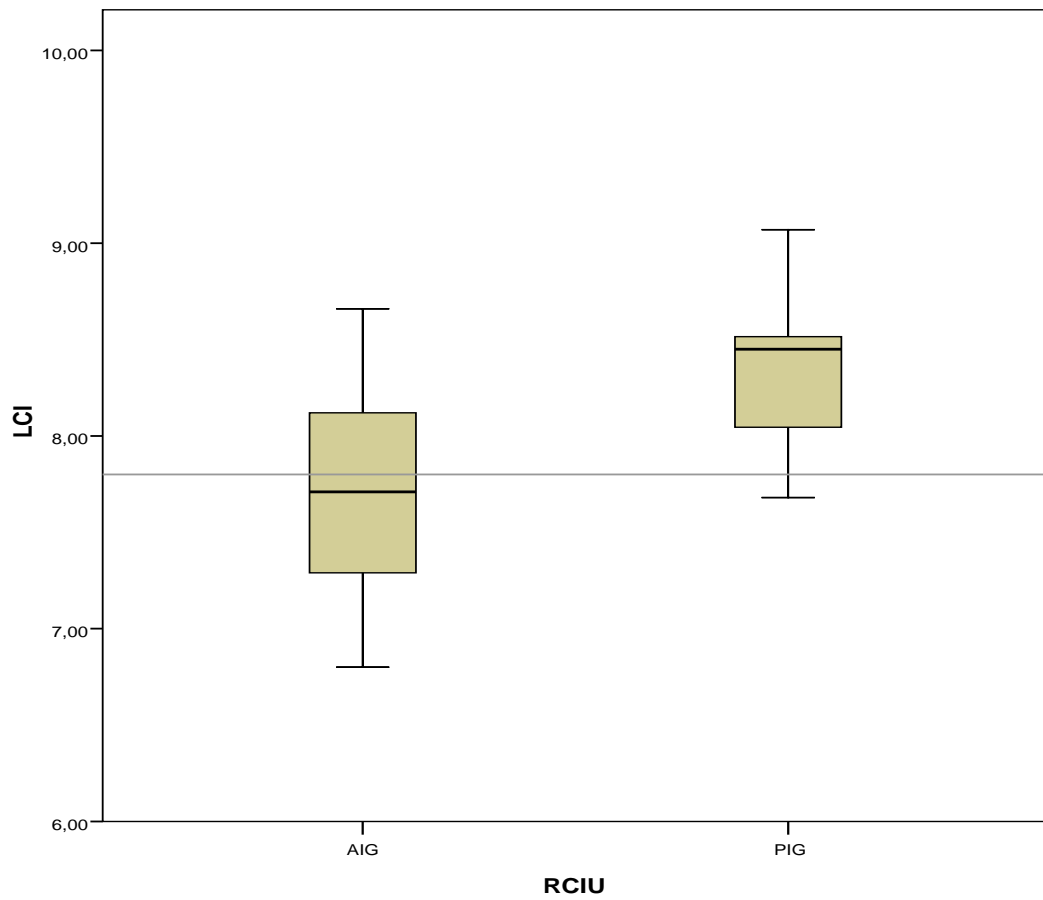


Figura II-2: Comparação entre valores de LCI medido nos pré-termos conforme classificação AIG e FIG.

A ruprema esteve negativamente relacionada com LCI ($p = 0,032$), como ilustra a figura II-3.

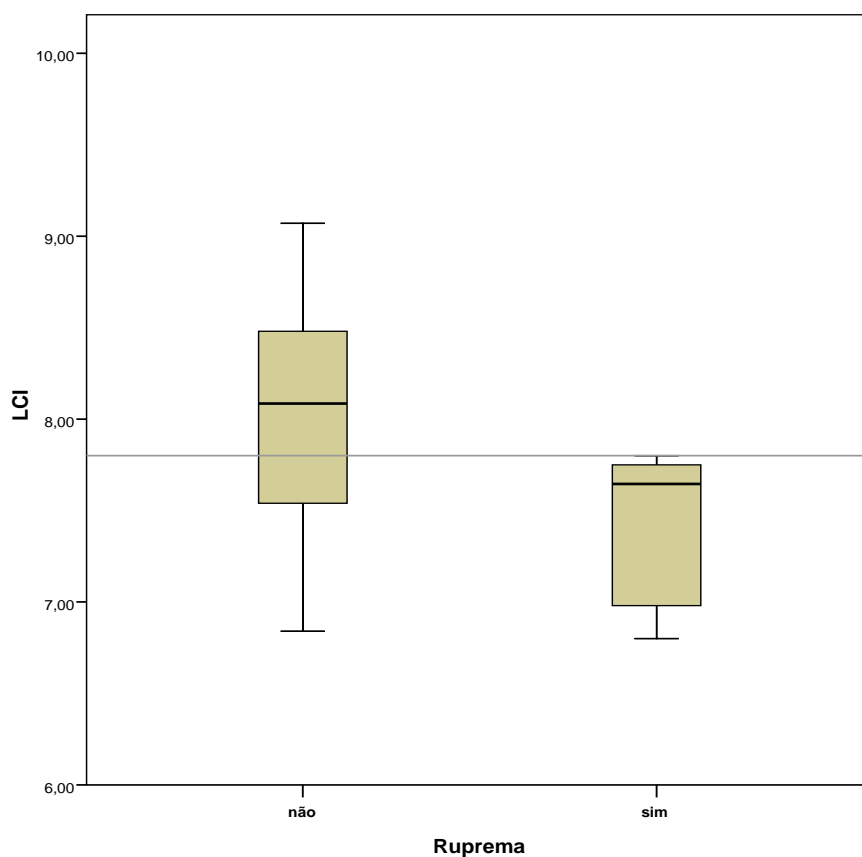


Figura II-3. Comparação entre valores de LCI encontrados em pré-termos com ruptura prematura de membranas e sem ruprema.

Não foi observada associação significativa entre LCI e tempo de oxigênio, uso de ventilação mecânica, peso, estatura e idade gestacional nesta amostra. (Tabela II-2)

A CRF não apresentou correlação significativa com nenhuma das variáveis testadas (sexo, peso de nascimento, peso e comprimento no exame, uso/tempo de oxigênio ou ventilação mecânica, ruprema e RCIU). (Tabela II-2)

Na análise multivariada, em um modelo incluindo a variável desfecho LCI e os fatores de risco sexo masculino, RCIU e ruprema, não foi encontrada significância estatística.

Tabela II-2 Diferenças entre as médias de LCI e CRF e as variáveis explanatórias.

		LCI		CRF (ml/kg)	
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Sexo	masculino	8.06	± 0.54*	19.81	± 5.04
	feminino	7.58	± 0.58	19.46	± 2.92
RUPREMA	Não	8.01	± 0.58*	19.59	± 4.74
	Sim	7.44	± 0.43	20.04	± 2.67
Ventilação Mecânica	Não	7.82	± 0.60	19.61	± 4.72
	Sim	8.10	± 0.55	19.91	± 3.25
PIG	Não	7.74	± 0.57*	19.34	± 4.63
	Sim	8.33	± 0.45	20.71	± 3.45
O2 com 36 semanas	Não	7.82	± 0.55*	19.80	± 4.48
	Sim	8.81	± 0.37	18.23	± 1.92
O2 por 28 dias	Não	7.81	± 0.57	19.71	± 4.54
	Sim	8.36	± 0.57	19.52	± 3.45

*P<0.05

DISCUSSÃO

Este estudo mediu o LCI como medida de heterogeneidade da ventilação pulmonar e a capacidade residual funcional em prematuros, tendo encontrado valores aumentados de LCI. Os resultados indicam que o sexo masculino e a RCIU estiveram positivamente associados a esta alteração, enquanto que ruprema mostrou uma associação negativa.

A importância do LCI como marcador do comprometimento da distribuição da ventilação tem sido verificada amplamente em portares de fibrose cística.^{12,13,17,16, 19,26}

A distribuição anormal da ventilação nos portadores de fibrose cística, sugere a ocorrência de processos destrutivos nas vias aéreas periféricas destes indivíduos.^{12,13,16,17,19,26}

Na prematuridade, devido às alterações no desenvolvimento pulmonar (com a diminuição da alveolarização e vascularização dismórfica) e a exposição a condições extrauterinas, a homogeneidade da ventilação também pode sofrer prejuízo.⁴ Como consequência do nascimento prematuro, do suporte ventilatório e do uso de oxigênio a que estas crianças são submetidas, o comprometimento da via aérea periférica deve ser considerado.

Os valores de referência de LCI encontrados em estudos com portadores de fibrose cística têm sido usados também para avaliação em pré-termos. O valor médio de LCI encontrado em nosso estudo foi elevado, tendo em vista o valor que 7,8 é considerado limite superior em fibrose cística.^{12,13}

Comparado com estudos usando a mesma técnica, nossos resultados referentes a valores de LCI são semelhantes aos encontrados em pré-termos com doença pulmonar crônica da prematuridade.^{23,27,28}

Porém há estudos com pré-termos e controles que não verificaram associação do LCI com prematuridade ou outro fator perinatal. Nem mesmo se

obteve diferença significativa deste índice entre prematuridade e nascidos a termo.^{24,29}

Na coorte *EPiCure* de 11 anos de acompanhamento da função pulmonar em prematuros extremos, Lum e cols. encontraram valores de LCI normais usando MBW/SF₆. Porém foi constatado problemas obstrutivos através da espirometria na amostra estudada. Conforme os autores o valor de LCI normal nesta população com problemas pulmonares obstrutivos pode estar relacionado com a simplificação da árvore brônquica. Em prematuros extremos com menos gerações de via aérea periférica, isto poderia mascarar alguma área de ventilação heterogênea. Outra possibilidade seria que na presença da displasia broncopulmonar, o estreitamento da via aérea se daria homogeneamente causando um impacto mínimo no LCI. Desta forma, os autores questionam o LCI como índice de escolha para identificar anormalidades na eficiência da ventilação em prematuros. Sugerem o uso deste em conjunto com outro parâmetro.²⁷

Talvez a prematuridade por si só não exerça papel essencial na qualidade da heterogeneidade da ventilação. Estudo conduzido em carneiros prematuros, com desenvolvimento correspondente a idade gestacional de 30-32 semanas em humanos, sem necessidade de suporte ventilatório, buscou identificar a influência da prematuridade como fator único na função pulmonar, usando MBW/N₂ para medir heterogeneidade da ventilação. A prematuridade como fator único não alterou a heterogeneidade da ventilação, apenas uma pequena diferença entre gênero foi encontrada, indicando provável diferença na estrutura pulmonar entre sexos.³⁰ Em humanos, Hulskamp e colaboradores mostraram o mesmo.²³

O aumento do LCI parece estar associado ao uso prolongado de oxigênio em prematuros.²¹ Contudo, não conseguimos reproduzir estes achados em nosso estudo.

LCI e RCIU

Embora a restrição de crescimento intraútero seja resultado de fatores causadores de parto prematuro, os estudos realizados não encontraram associação com este fator e alteração do LCI especificamente.²³

Num primeiro momento parece haver uma aceleração da maturidade pulmonar em pré-termos pequenos para a idade gestacional (PIG), porém o déficit nutricional intraútero colabora para morbidade pulmonar crônica a longo prazo. Verifica-se risco aumentado para problemas respiratórios na vida adulta em indivíduos com história de muito baixo ou moderado baixo peso ao nascimento.³¹ Existem associações entre prematuros de baixo peso, função pulmonar diminuída, doença pulmonar crônica da prematuridade, sibilância e asma na infância e na adolescência.^{32,33,34}

Nosso estudo usou a classificação de Arbuckle e cols.³⁵ que relaciona peso de nascimento e idade gestacional, onde além da separação por sexo, é considerado se o recém-nascido é proveniente de gestação gemelar ou de feto único.

São necessários estudos específicos com este grupo de pré-termos, caracterizando melhor as causas da restrição de crescimento e realizando acompanhamento.

LCI e gênero

Parece que os meninos são mais atingidos pela prematuridade, talvez por diferenças no amadurecimento e estrutura pulmonar. Estudo avaliando a função pulmonar de pré-termos com e sem doença respiratória através da pletismografia e diluição de gases com Hélio encontrou influência do sexo masculino na piora da função, porém os meninos haviam recebido mais oxigênio e usaram suporte ventilatório por mais dias.³⁶ Fluxos expiratórios

diminuídos também foram encontrados em pré-termos masculinos por Friedrich e colaboradores.^{37,38}

Também foi verificado através da ventilação heterogênea medida em grupos de faixas etárias diferentes, sendo desconsiderando o fator prematuridade, diferença entre meninos e meninas, tendo os meninos índices mais altos, porém esta diferença mostrava uma tendência a desaparecer com a idade.²²

Em nosso estudo os meninos apresentaram LCI mais elevado, mas também entre os meninos se encontrava a maioria de indivíduos classificados como PIG, prematuros mais extremos e com uso de oxigênio com 36 semanas. Nos parece que a alteração na heterogeneidade da ventilação é multifatorial. E não está claro que gênero seja determinante para este desfecho.

LCI e ruprema

Há dados sugestivos que a corioamnionite possa colaborar com o amadurecimento pulmonar, diminuindo a síndrome de desconforto respiratório, mas as alterações na resposta imune inata poderiam contribuir para a DBP.^{39,40}

Dados publicados por Lahra e colaboradores. com crianças nascidas a termo expostas a corioamnionite, reforçam o efeito benéfico da resposta inflamatória no feto, diminuindo manifestações respiratórias.^{41,42}

Conforme Prendergast e colaboradores, pré-termos que recebem tratamento com corticóide antenatal e surfactante pós- natal não apresentam DBP severa, nem diminuição da função pulmonar, mesmo expostos a corioamnionite.^{43,44}

A ruptura prematura das membranas não é certeza de corioamnionite, mas pode estar associada. No entanto, a ativação da cascata inflamatória ocorre na presença da ruprema.

Capacidade Residual Funcional

A diminuição na CRF em prematuros tem sido associada à duração da ventilação mecânica, à idade gestacional,²⁴ gravidade da doença pulmonar,^{23,45} restrição de crescimento intraútero,²³ peso e altura.²¹

Friedrich e cols. verificaram que prematuros saudáveis apresentam função pulmonar diminuída e mantêm esta característica nos primeiros anos de vida⁴⁶. Outros estudos também encontraram associação entre a piora da função pulmonar, medida através de volumes pulmonares e imaturidade.^{23,38}

Como nossa amostra apresentou uma amplitude muito estreita quanto à idade corrigida, isto provavelmente contribuiu para que não encontrássemos associação entre a CRF e esta variável e suas colineares (peso e comprimento).

Limitações

Nosso estudo apresentou algumas limitações que devem ser consideradas.

Obtivemos valores para esta população específica e identificamos associações importantes. Porém, devido ao tamanho da amostra, os achados não tiveram a consistência necessária para serem extrapolados para a população de pré-termos.

Outro ponto importante foi a impossibilidade de comparar com um grupo controle, o que não permitiu relacionar os achados com os nascidos a termo.

Como a idade dos pacientes foi muito homogênea em nossa amostra, não foi possível avaliar a associação entre este parâmetro e a CRF e o LCI.

E por fim realizamos os exames com sedação. Fisiologicamente, seria mais vantajoso realizar o exame em sono não induzido. Mesmo assim nossos valores foram semelhantes a estudos onde os pacientes não receberam sedação.^{21,23,28}

REFERÊNCIAS

- 1 BECK, S. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. **Bull World Health Organ**, v. 88, n. 1, p. 31-8, Jan 2010. ISSN 1564-0604 (Electronic) 0042-9686 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20428351> >.
- 2 MOSTER, D.; LIE, R. T.; MARKESTAD, T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. **N Engl J Med**, v. 359, n. 3, p. 262-73, Jul 17 2008. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635431> >.
- 3 STOELHORST, G. M. et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. **Pediatrics**, v. 115, n. 2, p. 396-405, Feb 2005. ISSN 1098-4275 (Electronic) 0031-4005 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689337> >.
- 4 HJALMARSON, O.; SANDBERG, K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 165, n. 1, p. 83-7, Jan 1 2002. ISSN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11779735> >.
- 5 GANGELL, C. L. et al. Lung function testing in preschool-aged children with cystic fibrosis in the clinical setting. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, n. 5, p. 419-33, May 2010. ISSN 1099-0496 (Electronic) 1099-0496 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425849> >.
- 6 BALDWIN, D. N. et al. Lung-function tests in neonates and infants with chronic lung disease: tidal breathing and respiratory control. **Pediatr Pulmonol**, v. 41, n. 5, p. 391-419, May 2006. ISSN 8755-6863 (Print) 1099-0496 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555264> >.
- 7 AURORA, P.; KOZLOWSKA, W.; STOCKS, J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 148, n. 1-2, p. 125-39, Aug 25 2005. ISSN 1569-9048 (Print) 1569-9048 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15993657> >.

-
- 8 MERRITT, T. A.; DEMING, D. D.; BOYNTON, B. R. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. **Semin Fetal Neonatal Med**, v. 14, n. 6, p. 345-57, Dec 2009. ISSN 1878-0946 (Electronic)
1744-165X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747889> >.
- 9 KINSELLA, J. P.; GREENOUGH, A.; ABMAN, S. H. Bronchopulmonary dysplasia. **Lancet**, v. 367, n. 9520, p. 1421-31, Apr 29 2006. ISSN 1474-547X (Electronic)
0140-6736 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650652> >.
- 10 BALINOTTI, J. E. et al. Growth of the lung parenchyma early in life. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 179, n. 2, p. 134-7, Jan 15 2009. ISSN 1535-4970 (Electronic)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18996997> >.
- 11 BROUGHTON, S. J. et al. Problems in the measurement of functional residual capacity. **Physiol Meas**, v. 27, n. 2, p. 99-107, Feb 2006. ISSN 0967-3334 (Print)
0967-3334 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16400197> >.
- 12 AURORA, P. et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 171, n. 3, p. 249-56, Feb 1 2005. ISSN 1073-449X (Print)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516530> >.
- 13 AURORA, P. et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 59, n. 12, p. 1068-73, Dec 2004. ISSN 0040-6376 (Print)
0040-6376 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15563707> >.
- 14 AURORA, P. et al. Lung Clearance Index at 4 Years Predicts Subsequent Lung Function in Children with Cystic Fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, Oct 8 2010. ISSN 1535-4970 (Electronic)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935113> >.
- 15 FUCHS, S. I. et al. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. **Pediatr Pulmonol**, v. 44, n. 12, p. 1180-5, Dec 2009. ISSN 1099-0496 (Electronic)
1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19911370> >.
-

-
- 16 GUSTAFSSON, P. M. et al. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 63, n. 2, p. 129-34, Feb 2008. ISSN 1468-3296 (Electronic) 0040-6376 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675316> >.
- 17 GUSTAFSSON, P. M.; AURORA, P.; LINDBLAD, A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. **Eur Respir J**, v. 22, n. 6, p. 972-9, Dec 2003. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680088> >.
- 18 GUSTAFSSON, P. M. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. **Pediatr Pulmonol**, v. 42, n. 2, p. 168-76, Feb 2007. ISSN 8755-6863 (Print) 1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186546> >.
- 19 HORSLEY, A. R. et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 63, n. 2, p. 135-40, Feb 2008. ISSN 1468-3296 (Electronic) 0040-6376 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17675315> >.
- 20 HORSLEY, A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. **Respir Med**, v. 103, n. 6, p. 793-9, Jun 2009. ISSN 1532-3064 (Electronic) 0954-6111 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19246184> >.
- 21 LATZIN, P. et al. Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants. **PLoS One**, v. 4, n. 2, p. e4635, 2009. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247491> >.
- 22 WALL, M. A.; MISLEY, M. C.; BROWN, A. Changes in ventilation homogeneity from preschool through young adulthood as determined by moment analysis of nitrogen washout. **Pediatr Res**, v. 23, n. 1, p. 68-71, Jan 1988. ISSN 0031-3998 (Print) 0031-3998 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3340449> >.
- 23 HULSKAMP, G. et al. Association of prematurity, lung disease and body size with lung volume and ventilation inhomogeneity in unsedated neonates: a multicentre study. **Thorax**, v. 64, n. 3, p. 240-5, Mar 2009. ISSN 1468-3296 (Electronic)
-

-
- 0040-6376 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052053> >.
- 24 SCHULZKE, S. M. et al. Lung volume and ventilation inhomogeneity in preterm infants at 15-18 months corrected age. **J Pediatr**, v. 156, n. 4, p. 542-9 e2, Apr 2010. ISSN 1097-6833 (Electronic)
0022-3476 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022341> >.
- 25 BEYDON, N. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 12, p. 1304-45, Jun 15 2007. ISSN 1073-449X (Print)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545458> >.
- 26 HORSLEY, A. R. et al. Effects of cystic fibrosis lung disease on gas mixing indices derived from alveolar slope analysis. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 162, n. 3, p. 197-203, Aug 31 2008. ISSN 1569-9048 (Print)
1569-9048 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625345> >.
- 27 LUM, S. et al. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely preterm children at 11 y. **Eur Respir J**, Oct 14 2010. ISSN 1399-3003 (Electronic)
0903-1936 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947682> >.
- 28 SINHAL, S. et al. Reproducibility of multiple breath washout indices in the unsedated preterm neonate. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, n. 1, p. 62-70, Jan 2010. ISSN 1099-0496 (Electronic)
1099-0496 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025050> >.
- 29 RIEDEL, T. et al. Regional and overall ventilation inhomogeneities in preterm and term-born infants. **Intensive Care Med**, v. 35, n. 1, p. 144-51, Jan 2009. ISSN 1432-1238 (Electronic)
0342-4642 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18810387> >.
- 30 DE MATTEO, R. et al. Lung function in developing lambs: is it affected by preterm birth? **J Appl Physiol**, v. 107, n. 4, p. 1083-8, Oct 2009. ISSN 1522-1601 (Electronic)
0161-7567 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679748> >.
- 31 WALTER, E. C. et al. Low birth weight and respiratory disease in adulthood: a population-based case-control study. **Am J Respir Crit**
-

-
- Care Med**, v. 180, n. 2, p. 176-80, Jul 15 2009. ISSN 1535-4970 (Electronic)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372251> >.
- 32 WJST, M. et al. Pulmonary function in children with initial low birth weight. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 9, n. 2, p. 80-90, May 1998. ISSN 0905-6157 (Print)
0905-6157 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677603> >.
- 33 DOYLE, L. W.; ANDERSON, P. J. Pulmonary and neurological follow-up of extremely preterm infants. **Neonatology**, v. 97, n. 4, p. 388-94, Jun 2010. ISSN 1661-7819 (Electronic)
1661-7800 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551709> >.
- 34 LAL, M. K. et al. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. **Pediatrics**, v. 111, n. 3, p. 483-7, Mar 2003. ISSN 1098-4275 (Electronic)
0031-4005 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612225> >.
- 35 ARBUCKLE, T. E.; WILKINS, R.; SHERMAN, G. J. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. **Obstet Gynecol**, v. 81, n. 1, p. 39-48, Jan 1993. ISSN 0029-7844 (Print)
0029-7844 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416459> >.
- 36 THOMAS, M. R. et al. Respiratory function of very prematurely born infants at follow up: influence of sex. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 91, n. 3, p. F197-201, May 2006. ISSN 1359-2998 (Print)
1359-2998 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418306> >.
- 37 FRIEDRICH, L. et al. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 173, n. 4, p. 442-7, Feb 15 2006. ISSN 1073-449X (Print)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322648> >.
- 38 JONES, M. Effect of preterm birth on airway function and lung growth. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 10 Suppl 1, p. 9-11, 2009.
- 39 JOBE, A. H. Antenatal associations with lung maturation and infection. **J Perinatol**, v. 25 Suppl 2, p. S31-5, May 2005. ISSN 0743-8346 (Print)
0743-8346 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15861169> >.
-

-
- 40 JOBE, A. H.; IKEGAMI, M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. **Respir Res**, v. 2, n. 1, p. 27-32, 2001. ISSN 1465-9921 (Print)
1465-9921 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11686862> >.
- 41 LAHRA, M. M.; BEEBY, P. J.; JEFFERY, H. E. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 94, n. 1, p. F13-6, Jan 2009. ISSN 1468-2052 (Electronic)
1359-2998 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463119> >.
- 42 LAHRA, M. M.; BEEBY, P. J.; JEFFERY, H. E. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. **Pediatrics**, v. 123, n. 5, p. 1314-9, May 2009. ISSN 1098-4275 (Electronic)
0031-4005 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403497> >.
- 43 DOYLE, L. W. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. **Pediatrics**, v. 108, n. 1, p. 134-41, Jul 2001. ISSN 1098-4275 (Electronic)
0031-4005 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11433066> >.
- 44 PRENDERGAST, M. et al. Chorioamnionitis, lung function and bronchopulmonary dysplasia in prematurely born infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, Nov 20 2010. ISSN 1468-2052 (Electronic)
1359-2998 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21097839> >.
- 45 GREENOUGH, A. et al. Lung volumes in infants who had mild to moderate bronchopulmonary dysplasia. **Eur J Pediatr**, v. 164, n. 9, p. 583-6, Sep 2005. ISSN 0340-6199 (Print)
0340-6199 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937699> >.
- 46 FRIEDRICH, L. et al. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 176, n. 12, p. 1269-73, Dec 15 2007. ISSN 1535-4970 (Electronic)
1073-449X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885265> >.
-

Capítulo IV



9. CONCLUSÕES

Em pré-termos o sexo masculino, a restrição de crescimento intraútero e a não presença de ruptura prematura das membranas são fatores de risco para valores de LCI elevados, indicando alteração na heterogeneidade da ventilação nesta população.

A capacidade residual funcional não parece ser afetada pela prematuridade ou por fatores perinatais.

ANEXOS





Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Ofício 1303/07-CEP

Porto Alegre, 06 de novembro de 2007.

Senhor(a) Pesquisador(a):

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou protocolo de pesquisa registro CEP 07/03935, intitulado: **“Incidência de infecções graves pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras brasileiras - BREVI (estudo brasileiro do vírus respiratório em lactentes prematuros)”**, versão nº 1, datada de 29 de junho de 2007, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão nº 1, datada de 29 de junho de 2007 e o Modelo de Cartão de Identificação do Paciente.

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Relatórios parciais e final da pesquisa devem ser entregues a este CEP.

Atenciosamente,


Prof. Dr. José Roberto Goldim
COORDENADOR DO CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)
Dr(a) Renato Tetelbom Stein
N/Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

RELATÓRIO DE ACOMPANHAMENTO DE PESQUISA

Senhor(a) Pesquisador(a):

É dever do CEP acompanhar e zelar pela realização da pesquisa da forma como foi aprovada, solicitando relatórios aos pesquisadores. De acordo com o item VII.13.d., da Resolução CNS 196/96, tais relatórios deverão ser anuais (parciais ou finais, em função da duração da pesquisa). Nos trabalhos sobre "Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos ou não registrados no país" (área temática especial número 03), os relatórios deverão ser semestrais (Resolução CNS 251/97, item V.1.c). Portanto, solicitamos a Vossa Senhoria encaminhar ao CEP, relatório de sua pesquisa conforme situação da pesquisa acima discriminada.

Título do Projeto:	
"Incidência de infecções graves pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras brasileiras - BREVI (estudo brasileiro do vírus respiratório em lactentes prematuros)"	
Pesquisador: Dr(a) Renato Tetelbom Stein	
Aprovação : 06/11/2007	Aprovação CONEP: data:
Relatórios Entregues: 31/04/2008	
Relatório(s) do pesquisador responsável previsto(s) para:	
Data:	data:
Relatório 1: data:	Relatório 3: data:
Relatório 2: data:	Relatório 4: data:
Tipo de Pesquisa: <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
Residente: <input type="checkbox"/>	Projeto multicêntrico: <input type="checkbox"/> Fase: <input type="checkbox"/>
Doutorado: <input type="checkbox"/>	Nacional: <input type="checkbox"/> Mestrado: <input type="checkbox"/>
	Internacional: <input type="checkbox"/> Trabalho conclusão: <input type="checkbox"/>
1. Situação atual do projeto Não iniciado <input type="checkbox"/> retirado data: _____ Em execução: <input type="checkbox"/> Data início: _____ Data término: _____ Interrompido temporariamente data: _____ Encerrado data: _____	2. N° de pessoas pesquisadas: Pessoas Previstas: _____ Pessoas incluídas: _____ Pessoas em outras Instituições: _____ 3. N° de participantes excluídos: _____ 4. Eventos adversos graves: No centro: <input type="checkbox"/> em outros centros: <input type="checkbox"/>
5. Recursos financeiros necessários: Ainda não disponíveis <input type="checkbox"/> Já disponíveis _____ Insuficientes <input type="checkbox"/>	
6. Resultado total (local)	
7. Observações:	
8. Parecer CEP:	

Obs: Confira e atualize os dados acima, referentes ao seu Projeto de Pesquisa, e encaminhe nesta mesma folha para o CEP.

Ass. Pesquisador

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000
Fone/Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@puccr.br
www.puccr.br/prppg/cep



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina / Hospital São Lucas da PUCRS
Serviço de Pneumologia Pediátrica - Departamento de Pediatria IPB

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Versão nº 2 - 30 de Março de 2009

Título do Estudo: "Incidência de infecções graves pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras brasileiras - BREVI (Estudo Brasileiro do Vírus Respiratório em Lactentes Prematuros)"

Número do Protocolo: A07-006

Patrocinador: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735 - São Paulo - SP
CEP 04566-905

Pesquisador Responsável: Dr. Renato Tetelbom Stein
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul /
Hospital São Lucas
Av. Ipiranga, 6690 - 2º andar
Jardim Botânico - Porto Alegre/RS
CEP 90610-000
Tel: (51) 3384-5104

Pode ser que este documento denominado termo de consentimento livre e esclarecido contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao médico ou à equipe do estudo para lhe explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

INTRODUÇÃO

O(A) seu(sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo que contará com a participação de 350 crianças. Antes de consentir a participação de seu(sua) filho(a), solicitamos que você leia ou peça a alguém que leia para você as informações contidas neste termo de consentimento.

Esta pesquisa visa estudar a relação entre o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) com infecção respiratória (pneumonia/bronquiolite) em crianças prematuras.

Este vírus é considerado a principal causa isolada de infecção respiratória na infância, sendo assim um importante problema de saúde pública. A maior parte das crianças abaixo dos 2 anos infectadas pelo VSR, apresenta doença leve do trato respiratório superior (nariz, faringe e laringe) como gripe ou resfriado; entretanto, algumas crianças estão sujeitas ao risco de infecção respiratória grave (pneumonia/bronquiolite), podendo levar à morte. As crianças prematuras, com cardiopatia congênita (anormalidade na estrutura ou função do coração ao nascimento) ou doença crônica dos pulmões, têm risco particularmente elevado de complicações por infecção pelo VSR.

Se, após a leitura deste termo, você decidir que concorda com a participação do(a) seu(sua) filho(a) neste estudo, será pedido que você assine e date este documento para confirmar que você recebeu todas as informações necessárias e pertinentes sobre o estudo e permitiu voluntariamente a participação do(a) seu(sua) filho(a). Você receberá uma via assinada e datada pela pessoa que lhe explicou este documento.

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo primário deste estudo é determinar a incidência de infecção respiratória grave (pneumonia/bronquiolite) pelo VSR, com necessidade de hospitalização, em crianças nascidas com idade gestacional menor ou igual a 35 semanas, durante um ano de acompanhamento médico.

Os objetivos secundários são:

- Avaliar o risco e os fatores de proteção contra a infecção respiratória (pneumonia/bronquiolite) causadas pelo VSR em crianças prematuras brasileiras;



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina / Hospital São Lucas da PUCRS
Serviço de Pneumologia Pediátrica - Departamento de Pediatria IPB

- Descrever a sazonalidade, ou seja, descrever o período em que é verificada a maior incidência de infecções causadas pelo VSR em 3 cidades do Brasil;
- Comparar a incidência de episódios de sibilância (chiado no peito), por 12 meses após a alta da maternidade em crianças com e sem infecção respiratória (pneumonia/bronquiolite) causada pelo VSR;
- Avaliar as diferenças na função pulmonar entre crianças com e sem infecção respiratória (pneumonia/bronquiolite) causada pelo VSR durante o primeiro ano após a alta da maternidade;
- Descrever o papel da concentração de anticorpos contra o VSR (pequenas proteínas fabricadas por células do sangue que agem contra microorganismos estranhos) na gravidade da doença causada pelo VSR;
- Reconhecer outros vírus responsáveis pela infecção respiratória (pneumonia/bronquiolite) em crianças prematuras;
- Descrever a relação entre a idade gestacional (idade em semanas do bebê ao nascer) e a gravidade da infecção causada pelo VSR;
- Comparar a utilização de recursos de saúde durante o primeiro ano após alta da maternidade entre as crianças hospitalizadas com ou sem infecção respiratória (pneumonia/bronquiolite) pelo VSR.

INFORMAÇÕES GERAIS

Esse estudo é patrocinado por Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Você está sendo convidado a consentir a participação de seu(sua) filho(a) no estudo porque os seu(sua) filho(a) se enquadra nas seguintes condições:

- 1) Nasceu com idade gestacional menor ou igual a 35 semanas;
- 2) Estava com menos de 6 meses de idade no momento da seleção para o estudo;
- 3) Com possibilidade de ser incluída no estudo dentro do seguinte período:
 - a) 24 horas antes da data confirmada da alta hospitalar;
 - OU
 - b) Dentro de 72 horas após a data hospitalar documentada. Neste caso, será realizado um teste rápido para a detecção do VSR e seu (sua) filho (a) será incluído (a) no estudo somente se o resultado for negativo.
- 4) Nasceu, foi transferido ou encaminhado para um hospital participante deste estudo.

Este estudo contará com a participação de 350 crianças e será realizado em 3 Instituições, localizadas nas cidades de Ribeirão Preto-SP, Curitiba-PR e Porto Alegre-RS.

PROCEDIMENTOS A SEREM SEGUIDOS DURANTE O ESTUDO

Se você concordar com a participação do(a) seu(sua) filho(a) no estudo, assinando este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ele(a) passará por consultas periódicas até completar um ano de acompanhamento com o médico do estudo.

Em qualquer consulta, se a criança for diagnosticada com Infecção no Trato Respiratório Superior (gripe ou resfriado) ou com Infecção no Trato Respiratório Inferior (pneumonia/bronquiolite) sem a necessidade de hospitalização, ela será acompanhada semanalmente por telefone até a resolução do quadro de infecção. O trato respiratório superior é formado pelo nariz, faringe e laringe. O trato respiratório inferior é formado pelos pulmões, brônquios, bronquíolos e alvéolos.

Se a criança for diagnosticada com Infecção do Trato Respiratório Inferior (pneumonia/bronquiolite) e for hospitalizada, ela será acompanhada diariamente durante sua hospitalização, e após receber alta do hospital ela será acompanhada pelo médico do estudo ou alguém designado por ele semanalmente por telefone.

As crianças diagnosticadas com Infecção do Trato Respiratório Inferior (pneumonia/bronquiolite) serão submetidas aos seguintes procedimentos:

- Coleta de secreção nasal através de lavado nasofaríngeo: introdução e retirada de 3-5 mL de soro fisiológico no nariz) para diagnóstico de infecção pelo VSR;



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina / Hospital São Lucas da PUCRS
Serviço de Pneumologia Pediátrica - Departamento de Pediatria IPB

- Coleta de até 3 mL de sangue (aproximadamente 1 colher de chá) para determinação de anticorpos anti-VSR, que identificará um contato da criança com o VSR. Esta coleta de sangue será realizada no primeiro diagnóstico de Infecção do Trato Respiratório Inferior (pneumonia/bronquiolite) desde a entrada da criança no estudo.

As crianças incluídas no estudo realizarão o teste de função pulmonar. Este teste é realizado no próprio Hospital São Lucas da PUC-RS e consiste num exame onde os fluxos pulmonares são avaliados através do esforço do seu (sua) filho (a) em "soprar" no circuito do aparelho. Esse teste é feito e interpretado por médicos especializados (pneumologistas pediatras) e servirá para avaliar o impacto da prematuridade e das infecções pelo VSR na função dos pulmões. O teste requer que a criança esteja dormindo durante o teste. Para isto usamos um medicamento por via oral (hidrato de cloral) que faz com que a criança fique sonolenta e durma por aproximadamente 20 a 30 minutos. A sedação com hidrato de cloral é usada rotineiramente em procedimentos em crianças por ser bastante segura.

Este teste será realizado em 2 momentos:

- Dentro dos 06 primeiros meses de vida, que poderá ser na consulta de inclusão ou em uma consulta programada;
- Na consulta de encerramento, caso a criança já tenha realizado este teste em consultas anteriores.

Este teste de função pulmonar é opcional, ou seja, o(a) seu(sua) filho(a) poderá participar deste estudo mesmo que você não concorde na realização deste teste. Caso concorde, você deverá assinalar o campo na seção "Consentimento de Participação" deste termo de consentimento.

As consultas que ocorrerão durante o estudo serão detalhadas abaixo.

Consulta de inclusão:

Nesta consulta serão realizados os seguintes procedimentos:

- Exame físico da criança (idade, sexo, peso, altura, pressão sanguínea, frequência respiratória, etc);
- Verificação dos dados da história clínica e social pré e pós-natal;
- Verificação dos dados sobre fatores de risco para o Vírus Sincicial Respiratório (VSR);
- Coleta de até 3mL de sangue (aproximadamente 1 colher de chá) para determinação de anticorpos anti-VSR;
- Coleta de secreção nasal através da introdução e retirada de 3 a 5 mL de soro fisiológico no nariz: somente para as crianças que entrarem no estudo após a alta da maternidade ou para crianças que apresentaram Infecção do Trato Respiratório Inferior (pneumonia/bronquiolite) durante a internação.
- Teste de função pulmonar.*

* Caso o(a) seu(sua) filho(a) tenha sido incluído no estudo dentro dos 06 primeiros meses de vida do (a) seu (sua) filho (a) e caso você tenha autorizado a realização do exame.

Você receberá um cartão contendo os detalhes sobre a participação do(da) seu(sua) filho(a) no estudo. Neste cartão, você encontrará também os números de telefone para que você entre em contato com o médico e com a equipe do estudo, caso o(a) seu(sua) filho(a) seja hospitalizado(a) ou apresente qualquer problema respiratório.

Consultas programadas:

As consultas programadas ocorrerão mensalmente durante os primeiros 6 meses. Após este período, o(a) seu(sua) filho(a) terá consultas programadas a cada 2 meses até que se complete um ano de acompanhamento médico no estudo. Em cada consulta programada serão realizados os seguintes procedimentos:

- Exame físico da criança (peso, altura, pressão sanguínea, frequência respiratória, etc);
- Verificação dos dados atuais da história clínica e social;
- Verificação dos dados sobre fatores de risco para VSR desde a última consulta.
- Teste de função pulmonar*.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina / Hospital São Lucas da PUCRS
Serviço de Pneumologia Pediátrica - Departamento de Pediatria IPB

*Caso esta consulta seja realizada dentro dos 6 primeiros meses de vida do(a) seu(sua) filho(a) e caso ele(a) não tenha realizado o teste de função pulmonar na visita de inclusão.

O médico responsável pelo(a) seu(sua) filho(a) no estudo ou alguém designado realizará uma ligação telefônica semanalmente no período de sazonalidade (época de maior frequência) do VSR, ou seja, no período em que é verificada a maior incidência de infecções causadas pelo VSR (Março a Setembro), e quinzenalmente nos outros meses (Outubro a Fevereiro). Esta ligação não é requerida nas semanas em que seu(sua) filho(a) tiver uma consulta programada no hospital.

O motivo deste contato é para saber como seu(sua) filho(a) tem passado desde a última consulta realizada.

Consulta de encerramento:

Esta consulta está programada para ocorrer dentro de um ano de acompanhamento médico no estudo. Nesta consulta serão realizados os seguintes procedimentos:

- Exame físico da criança (peso, altura, pressão sanguínea, frequência respiratória etc);
- Verificação dos dados atuais da história clínica e social;
- Verificação dos dados sobre os fatores de risco para VSR desde a última consulta;
- Coleta de sangue de até 3 mL (aproximadamente 1 colher de chá) para dosagem de anticorpos anti-VSR para identificar um contato da criança com o VSR.
- Teste de função pulmonar*.

* Caso o(a) seu(sua) filho(a) tenha realizado o teste de função pulmonar no início do estudo.

Consulta não-agendada:

Caso o(a) seu(sua) filho(a) apresente algum problema respiratório e/ou seja hospitalizado por motivos respiratórios, ele(ela) deverá ser avaliado(a) pelo médico do estudo até 72 horas após o término dos sintomas ou até 72 horas após a alta hospitalar. Nesta consulta o seu(sua) filho(a) será submetido(a) aos seguintes exames para confirmar uma possível infecção pelo VSR.

- Lavado nasofaríngeo para o diagnóstico viral;
- Coleta de sangue de 3 mL (1 colher de chá) para dosagem de anticorpos anti-VSR para identificar um contato da criança com o VSR. Esta coleta de sangue só ocorrerá caso represente a primeira hospitalização ou evento de Infecção do Trato Respiratório Inferior (pneumonia/bronquiolite) desde a entrada da criança no estudo.

Se seu(sua) filho(a) for diagnosticado(a) com uma doença respiratória aguda devido a Infecção do Trato Respiratório Inferior (pneumonia/bronquite) causada pelo VSR, sem que haja necessidade de hospitalização, ele(a) será acompanhado(a) semanalmente por telefone até a resolução do quadro. Caso ele(a) seja hospitalizado(a), este acompanhamento será diário, durante todo o período de hospitalização. Após a alta hospitalar, o(a) seu(sua) filho(a) será acompanhado(a) semanalmente até a resolução do quadro.

Se o(a) seu(sua) filho(a) for diagnosticado(a) com uma doença respiratória aguda devido a Infecção do Trato Respiratório Superior – gripe ou resfriado, ele(a) será acompanhado(a) semanalmente por telefone até a resolução total do quadro.

Além de seu(sua) filho(a) receber o tratamento necessário para a doença, nesta consulta serão realizados os seguintes procedimentos:

- Exame físico da criança (peso, altura, pressão sanguínea e frequência respiratória);
- Verificação dos dados sobre os fatores de risco para VSR desde a última consulta.

RESPONSABILIDADES DO RESPONSÁVEL PELO SUJEITO DA PESQUISA

É muito importante que você compareça com o(a) seu(sua) filho(a) em todas as consultas de acompanhamento agendadas, visto que o médico do estudo examinará o(a) seu(sua) filho(a) em cada consulta, possibilitando assim a verificação da presença ou não do VSR. Apenas através da análise das informações obtidas em todas as consultas, o estudo conseguirá ser bem sucedido, gerando assim informações de qualidade sobre a relação do VSR com a infecção respiratória (pneumonia/bronquiolite).



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina / Hospital São Lucas da PUCRS
Serviço de Pneumologia Pediátrica - Departamento de Pediatria IPB

É também de extrema importância que você entre em contato imediatamente com o médico ou alguém da equipe do estudo caso ocorra com o(a) seu(sua) filho(a) qualquer intercorrência relacionada com problemas respiratórios como, coriza, tosse, febre, dificuldade de respirar ou chiado no peito.

Além disso, o médico do estudo também deverá ser informado o mais rápido o possível caso haja alguma internação do(a) seu(sua) filho(a) tanto no hospital do estudo como em qualquer outro hospital.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Como este estudo não envolve a pesquisa de nenhum medicamento, os riscos associados se restringem aos procedimentos a serem realizados no estudo, como o lavado nasofaríngeo (caso o(a) seu(sua) filho(a) seja submetido a este procedimento), à coleta de sangue e ao exame de função pulmonar. No caso do lavado nasofaríngeo, pode haver algum desconforto local por causa da introdução e retirada do soro fisiológico no nariz da criança, e no caso da coleta de sangue pode haver mancha roxa, inchaço ou dor no local da retirada de sangue. No caso do exame de função pulmonar, seu (sua) filho (a) poderá ficar sonolento por algumas horas após a realização do exame.

Você será informado caso algum novo risco ou desconforto seja identificado durante o estudo.

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS

Não há garantias de benefícios possíveis devido à participação do(a) seu (sua) filho(a) neste estudo. Entretanto, é garantido que seu(sua) filho(a) receba acompanhamento médico constante, através das consultas médicas programadas (mensalmente até o sexto mês e bimestralmente até que se complete um ano de acompanhamento), e exames laboratoriais necessários para diagnosticar a presença ou não do VSR ou qualquer outro vírus que possa causar infecções. A participação do seu (sua) filho(a) juntamente com outras crianças contribuirá para com a Ciência no sentido de se poder conhecer melhor as causas e os fatores da infecção pelo VSR.

COMPENSAÇÃO POR PARTICIPAÇÃO E RESSARCIMENTO DE DESPESAS

Você não receberá pagamento pela participação do(a) seu(sua) filho(a) neste estudo. Você será ressarcido/reembolsado pelas despesas com transportes e alimentação para a realização das consultas do estudo.

Todas as consultas programadas no estudo, os procedimentos e exames laboratoriais serão realizados sem nenhum custo para você.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E DESISTÊNCIA DO ESTUDO

A participação neste estudo é voluntária. Você pode desistir da participação do(da) seu(sua) filho(a) no estudo a qualquer momento sem sofrer consequências ruins, ou perda de seus direitos. Se ocorrer a desistência da participação de seu(sua) filho(a) no estudo, os dados de pesquisa obtidos antes desta decisão ainda poderão ser utilizados dentro dos limites permitidos, mas nenhum dado novo será coletado posteriormente.

O seu médico da pesquisa, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), a Autoridade Sanitária Brasileira - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA ou a Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. podem determinar o término ou a interrupção da pesquisa a qualquer momento com ou sem seu consentimento. Neste caso, isto ocorrerá somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), e/ou da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

EM CASO DE COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO ESTUDO

Se, durante o estudo, ocorrer algum dano ao seu(sua) filho(a) em decorrência da participação no estudo, a Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., concorda em pagar todas as despesas médicas necessárias para o tratamento, desde que você tenha seguido todas as instruções de seu médico em relação à participação do(a) seu(sua) filho(a) no estudo.

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda não se compromete a fornecer qualquer outro tipo de compensação além da especificada acima.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina / Hospital São Lucas da PUCRS
Serviço de Pneumologia Pediátrica - Departamento de Pediatria IPB

ACESSO E USO DOS DADOS OBTIDOS DA PESQUISA E CONFIDENCIALIDADE

Uma lista contendo as informações de contato do(da) seu(sua) filho(a) incluindo o nome completo, endereço e número de telefone será mantida pelo médico do estudo separadamente dos demais dados do estudo. Os dados do estudo serão registrados em uma Ficha Clínica, ou seja, um documento confeccionado exclusivamente para coleta dos dados obtidos pela sua participação no estudo. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. terá acesso a uma cópia desta ficha clínica contendo apenas as iniciais do nome e sobrenome e o número designado para o(a) seu(sua) filho(a) no estudo.

Todas as informações que forem coletadas e os registros da participação do(a) seu(sua) filho(a) neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Todas as legislações, resoluções e códigos de ética brasileiros serão cumpridos no decorrer deste estudo.

Seu médico do estudo solicita o seu consentimento, através deste documento, para que os registros médicos do(a) seu(sua) filho(a) relacionados ao estudo possam ser revisados pela equipe de seu médico do estudo, pela equipe da Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., bem como por membros das autoridades regulatórias do Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (caso seja necessário) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa responsável. O objetivo é assegurar que o estudo esteja sendo conduzido corretamente.

As informações obtidas do seu(sua) filho(a) serão combinadas com os resultados de outras crianças que também participam do estudo. Estas informações serão utilizadas de maneira que não seja possível identificar o(a) seu(sua) filho(a). Os registros capazes de identificá-lo serão mantidos de maneira confidencial por seu médico conforme determinado por nossas leis e não serão colocados à disposição pública.

Os resultados do estudo poderão ser publicados ou utilizados também nos relatórios do estudo e apresentações científicas; entretanto a identidade do(a) seu(sua) filho(a) não será revelada em nenhum momento.

Você tem o direito de verificar e fazer uma cópia de registros do(a) seu(sua) filho(a) relacionados à pesquisa após a finalização da mesma. Você pode solicitar esses registros ao seu médico da pesquisa.

USOS POTENCIAIS DOS DADOS DO ESTUDO

Neste estudo, informações sobre a saúde pessoal do(da) seu(sua) filho(a) serão coletadas a partir dos registros médicos e/ou relatórios de pesquisa. Serão utilizadas nos relatórios do estudo ou para apresentações e publicações científicas; tais relatórios e publicações nunca identificarão o(a) seu(sua) filho(a) pelo nome.

DÚVIDAS

Para perguntas relacionadas a esta pesquisa ou para relatar um problema de saúde relativo à pesquisa, você deve procurar:

Dr. Renato Tetelbom Stein

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul / Hospital São Lucas

Av. Ipiranga, 6690 – Bairro Jardim Botânico – 2º andar

Porto Alegre - RS

CEP 90610-000

Tel: (51) 3384-5104

Se você tiver dúvidas sobre os seus direitos e os direitos de seu(sua) filho(a) como sujeito de pesquisa, você poderá procurar:

Dr. José Roberto Goldim

Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS

Tel: (51) 3320-3345

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
 Protocolo nº A07-006
 Versão 2 de 30 de Março de 2009 – Adaptado para PUCRS
 Página 6 de 7

Comitê de Ética em Pesquisa
 CEP - PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina / Hospital São Lucas da PUCRS
Serviço de Pneumologia Pediátrica - Departamento de Pediatria IPB

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu li e entendi o conteúdo deste documento. Tive oportunidade de discutir o estudo com meu médico (ou alguém de sua equipe designado para este fim) e me sinto suficientemente familiarizado com o estudo para dar o meu consentimento voluntário para a participação de meu(minha) filho(a) neste estudo. Eu recebi uma cópia deste consentimento e minhas dúvidas foram esclarecidas de maneira satisfatória e em linguagem que posso facilmente entender.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os exames realizados e possíveis desconfortos, assim também como as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que a participação do(a) meu(minha) filho(a) é isenta de despesas e que a qualquer momento eu posso retirar o consentimento da participação do(a) meu (minha) filho(a) no estudo sem prejuízos com relação ao acompanhamento médico a que ele(ela) tem direito durante eventuais necessidades.

Concordo voluntariamente na participação do(a) meu(minha) filho(a) no Projeto de Pesquisa: "Incidência de infecções graves pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras brasileiras - BREVI (Estudo Brasileiro do Vírus Respiratório em Lactentes Prematuros)"

Nome da Criança - Sujeito de Pesquisa (em letra de forma)

Representantes Legais		
1. Nome do Representante Legal (em letra de forma)	Grau de Parentesco	
Assinatura do Representante Legal 1*	Data*	Hora*
2. Nome do Representante Legal (em letra de forma)	Grau de Parentesco	
Assinatura do Representante Legal 2*	Data*	Hora*

* Os campos de assinatura, data e hora devem ser preenchidos de próprio punho pelos Representantes Legais da criança

Abaixo indico se estou de acordo com o teste de função pulmonar que será realizado no(a) meu(minha) filho(a).

	<input type="checkbox"/> Sim , estou de acordo com a realização do teste de função pulmonar.	<input type="checkbox"/> Não , não estou de acordo com a realização do teste de função pulmonar.
Representante Legal 1		
Representante Legal 2		

Nome do responsável pela explicação do documento (em letra de forma)

Assinatura do responsável pela explicação do documento Data Hora