



REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



ARTIGO ORIGINAL

Associação entre variáveis clínicas relacionadas à asma em escolares nascidos com muito baixo peso com e sem displasia broncopulmonar



Emília da Silva Gonçalves*, Francisco Mezzacappa-Filho, Silvana Dalge Severino, Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, Fernando Augusto de Lima Marson, Andre Moreno Morcilo, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro e José Dirceu Ribeiro

Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 22 de junho de 2015; aceito em 1 de dezembro de 2015
Disponível na Internet em 17 de fevereiro de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Asma;
Displasia broncopulmonar;
Nascimento prematuro

Resumo

Objetivo: Avaliar prevalência, espirometria e fatores de risco para asma em escolares que foram recém-nascidos de muito baixo peso com e sem displasia broncopulmonar.

Métodos: Estudo observacional e transversal. Aplicou-se aos pais e/ou responsáveis o questionário International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Foi feito teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e espirometria nos escolares.

Resultados: Avaliados 54 escolares que foram recém-nascidos de muito baixo peso e 43 preencheram critérios para espirometria. A idade na avaliação (displasia broncopulmonar=9,5±0,85; sem displasia broncopulmonar=10,1±0,86 anos) e o peso de nascimento (displasia broncopulmonar=916,7±251,2; sem displasia broncopulmonar=1.171,3±190,5 g) foram menores no grupo com displasia broncopulmonar ($p<0,05$). A prevalência de asma entre os recém-nascidos de muito baixo peso foi de 17/54 (31,5%); no grupo com displasia broncopulmonar, de 6/18 (33,3%). Houve associação entre uso de cobertor de lã no primeiro ano de vida ($p=0,026$) com presença de asma na idade escolar. O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata foi positivo em 13/17 (76,5%) e 23/37 (62,2%) nos grupos com e sem asma, respectivamente. Os escolares com asma apresentaram menores valores em z-score do fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada ($n=16$; $-1,04\pm 1,19$) comparados com os do grupo de pacientes sem asma ($n=27$; $-0,38\pm 0,93$) ($p=0,049$). Não houve diferença entre as variáveis da espirometria no grupo com relação à presença ou não de displasia broncopulmonar.

Conclusões: Os recém-nascidos de muito baixo peso, com e sem displasia broncopulmonar, apresentaram prevalência elevada de asma (33,3% e 30,6%, respectivamente). Os fluxos pulmonares das pequenas vias aéreas foram menores nos escolares com asma.

© 2016 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2016.03.005>

* Autor para correspondência.

E-mail: emiliasgoncalves@yahoo.com.br (E.S. Gonçalves).

KEYWORDS

Asthma;
Bronchopulmonary
dysplasia;
Preterm birth

Association between clinical variables related to asthma in schoolchildren born with very low birth weight with and without bronchopulmonary dysplasia

Abstract

Objective: to assess the prevalence, spirometry findings and risk factors for asthma in schoolchildren who were very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. **Methods:** Observational and cross-sectional study. The parents and/or tutors answered the International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire. The schoolchildren were submitted to the skin prick test and spirometry assessment.

Results: 54 schoolchildren who were very low birth weight infants were assessed and 43 met the criteria for spirometry. Age at the assessment (bronchopulmonary dysplasia=9.5±0.85; without bronchopulmonary dysplasia=10.1±0.86 years) and birth weight (bronchopulmonary dysplasia=916.7±251.2; without bronchopulmonary dysplasia=1,171.3±190.5 g) were lower in the group with bronchopulmonary dysplasia ($p<0.05$). The prevalence of asthma among very low birth weight infants was 17/54 (31.5%), being 6/18 (33.3%) in the group with bronchopulmonary dysplasia. There was an association between wool blanket use in the first year of life ($p=0.026$) with the presence of asthma at school age. The skin prick test was positive in 13/17 (76.5%) and 23/37 (62.2%) of patients with and without asthma, respectively. The schoolchildren with asthma had lower z-score values of forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity ($n=16$; $-1.04±1.19$) when compared to the group of patients without asthma ($n=27$; $-0.38±0.93$) ($p=0.049$). There was no difference between the spirometry variables in the groups regarding the presence or absence of bronchopulmonary dysplasia.

Conclusions: Very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia showed a high prevalence of asthma (33.3% and 30.6%, respectively). Pulmonary flow in the small airways was lower in children with asthma.

© 2016 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A partir de 1960, com a melhoria da assistência perinatal, houve redução da mortalidade de recém-nascidos (RN) com peso de nascimento (PN) inferior a 1.500 g, denominados de RN de muito baixo peso (RNMBP).¹ Em contrapartida, houve aumento das complicações decorrentes da prematuridade e a mais grave complicação da prematuridade é a displasia broncopulmonar (DBP), a mais precoce das doenças pulmonares obstrutivas crônicas que afetam o ser humano.¹

Nesse período, a prevalência da DBP é elevada e aumenta à medida que diminuem a idade gestacional e o PN.² A DBP acomete 30% dos RNMBP<1.000g, 52% com peso entre 501-750g e 7% com peso entre 1.251-1500g.^{2,3}

A prematuridade se manifesta com desequilíbrio imunológico, maior predisposição a infecções virais^{4,5} e absorção a alérgenos.⁶ Os RN com DBP apresentam inflamação crônica pulmonar, que predispõe a infecções e internações. Esses fatores de risco podem estar associados à prevalência de sibilos em lactentes² e asma na infância e adolescência.⁷⁻¹⁴

Crianças com DBP têm alta prevalência de sibilância recorrente.⁶ Em contrapartida, os efeitos da DBP no aparecimento de atopia, asma e/ou sibilância recorrente em idades mais avançadas apresentam resultados controversos.^{3,4,9,13,15,16} O efeito da DBP na função pulmonar em longo prazo tem sido avaliado em numerosas faixas etárias, incluindo RN,¹⁷ lactentes,¹⁸ pré-escolares,¹⁹ escolares,⁷⁻¹¹ adolescentes¹²⁻¹⁴ e adultos.²⁰⁻²² Os estudos mostram volumes pulmonares reduzidos nas diferentes faixas etárias, porém com baixa associação com sintomas clínicos. Fato ainda não explicado na literatura.

A asma é uma doença de grande importância na saúde pública mundial.²³ A prevalência varia de 2,1%-32,2% e 4,1%-32,1% em escolares e adolescentes, respectivamente.²³ Porém os estudos ainda não conseguem definir qual é o fator de risco de maior importância para a asma na infância nos RNMBP: se é a prematuridade propriamente dita ou DBP.

Considerando que cada vez mais os prematuros apresentam evolução favorável e que há poucos estudos no Brasil sobre prevalência de asma em prematuros, com e sem DBP,^{7,22} o objetivo do presente estudo foi determinar a presença de asma e atopia em crianças nascidas com muito baixo peso na idade escolar e avaliar a função pulmonar por meio da espirometria, de acordo com a presença ou não de DBP.

Método

Estudo observacional e transversal aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário (n° 569/2010 e n° 605/2010). Todos os pais e/ou responsáveis legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Inicialmente foram selecionados todos os prontuários dos RNMBP nascidos entre 10/2000 e 11/2004 no hospital universitário. Foram excluídos os óbitos e aqueles com doenças crônicas, doenças genéticas, anel vascular, hérnia diafragmática, sequestro pulmonar, deformidade da caixa torácica e discinesia ciliar.

O diagnóstico de DBP foi definido nos RN que aos 28 dias de vida apresentavam insuficiência respiratória e encontravam-se dependentes de oxigênio em concentrações acima de 21% para manter a pressão parcial de oxigênio >50mmHg.¹ Foram considerados dois grupos: com e sem DBP.

Fizeram-se contatos telefônicos para participação na pesquisa dos escolares entre 7 e 12 anos. Os critérios de exclusão, anteriormente citados, foram aplicados novamente. Foi feita entrevista pessoalmente com os pais e/ou responsáveis legais que responderam aos questionários escritos International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase I (QI) e ISAAC complementar fase II (QIC).²³ Os fatores de risco avaliados pelo QIC²³ no primeiro ano de vida e no último ano foram: tempo de aleitamento, irmãos mais velhos (independentemente da presença de atopia e/ou asma), idade de início na creche ou escola primária, atopia em pai e mãe, contato com animais dentro e fora do domicílio, tabagismo na casa e materno atual, pré- e pós-natal, mofo nas paredes, tipo de piso, travesseiro, coberta e residir em zona rural ou urbana. Questões sobre antecedentes familiares de atopia em irmãos, pais e avós, pneumonias, dermatite atópica, rinite alérgica, bronquiolite, doenças cardíacas, internações, alergia a medicamentos, medicação para asma de alívio e rotina foram adicionalmente feitas.

Asma foi definida pelas respostas afirmativas para a questão dois do QI: "Nos últimos 12 meses seu filho (a) teve sibilos (chiado no peito)?" Essa pergunta apresenta sensibilidade de 100%, especificidade de 78%, valor preditivo positivo de 73% e valor preditivo negativo de 100% para o diagnóstico de asma.²³ A prevalência de asma grave foi considerada para aqueles que responderam sim a pelo menos duas das questões do QI:²³ "Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu filho(a) teve?"; "Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência seu filho(a) teve o sono perturbado por chiado no peito?"; "Nos últimos 12 (doze) meses, o chiado de seu filho(a) foi tão forte a ponto de impedir que ele(a) conseguisse dizer mais de duas palavras entre cada respiração?" ou "Nos últimos 12 (doze) meses, seu filho(a) já teve chiado no peito após exercícios físicos?"

Os participantes foram submetidos a exame clínico, teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI), espirometria e medida da hiper-reatividade brônquica (HRB) pela concentração de metacolina que produzia queda de 20% nos valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) na espirometria (PC20 de metacolina). Todos os procedimentos foram feitos no laboratório de fisiologia pulmonar do Centro de Investigação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas.

O TCHI foi feito pela técnica de puntura²³ no antebraço, com puntores plásticos (Alergopricks-Flexor®, Sertãozinho, SP, Brasil). Usou-se um conjunto de puntores para cada criança e um puntor para cada extrato. Usaram-se extratos purificados glicerinados a 50% da IPI-ASAC® (São Paulo, SP, Brasil): *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*, *Blattella germanica*, mix de fungos (*Alternaria alternata*, *Cladosporidium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* e *Penicillium*), *Canis familiaris*, *Felis domesticus*, controles: positivo (histamina) e negativo (solução fisiológica 0,9%). Os resultados foram aferidos após 15min e considerados positivos as reações ≥ 3 mm para pápula, com controle negativo não reagente e controle positivo com pápula ≥ 3 mm.²³ A atopia foi considerada pela presença de resposta positiva no TCHI.

Na espirometria avaliaram-se a capacidade vital forçada (CVF), VEF₁, índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF) e fluxo expira-

tório médio entre 25 e 75% da CVF (FEF 25%-75%). Usou-se espirometro modelo CPF5/D (Medical-Graphics, Saint-Paul, Minnesota, EUA). A espirometria seguiu as recomendações da European Respiratory Society (ERS) e American Thoracic Society (ATS).²⁴ A criança fez o teste em pé e usou o clipe nasal, com manobra aberta. Foi solicitada à criança manobra expiratória vigorosa e prolongada até atingir o critério de reprodutibilidade do *software* de espirometria: Breeze PF versão 3.8 for Windows 95/98/NT. A avaliação de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF 25%-75% foi feita segundo as equações padrões referências de Quanjer et al.,²⁴ baseados em idade, sexo, peso e etnia. Definiram-se como obstrução das vias aéreas valores de VEF₁/CVF abaixo do limite inferior da normalidade e para gravidade o z-score do VEF₁%, aceitaram-se duas categorias: (i) obstrução leve: z-score ≥ -2 ou 70% do previsto; (ii) obstrução moderada: $-2,5 \leq z\text{-score} < -2,0$ ou 60%-69% do previsto.^{24,25}

A medida da HRB seguiu as recomendações da ERS/ATS.²⁴ Fizeram-se nebulizações com Acetyl-beta-methylcoline (Methacoline-Chloride) (código A2251, Sigma) com as diluições em mg/mL: 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 e 32. Feita espirometria inicial e um minuto após cada nebulização com metacolina. A prova foi interrompida ao atingir queda $\geq 20\%$ do VEF₁ basal. Em seguida cada sujeito recebeu salbutamol inalatório: quatro jatos de 100mcg e após 30 minutos obteve-se o último registro de VEF₁. O teste foi considerado positivo quando a queda de 20% do VEF₁ ocorreu abaixo de 4mg de metacolina. Graduada em leve: (i) 1-4mg/mL de metacolina; (ii) moderada a grave nas concentrações < 1 mg/mL.

Os dados foram processados pelo programa Statistical Package for the Social Sciences versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago-USA) e Epi-Info 6.04b (CDC-USA). Para comparar as proporções empregou-se o teste do χ^2 ou, quando indicado, o teste exato de Fisher para tabelas com distribuição 2x2 ou exato de Fisher-Freeman-Halton para as tabelas maiores. No caso do teste de Fisher-Freeman-Halton, a probabilidade bilateral foi estimada pelo método Monte Carlo. Para comparação das médias de dois grupos independentes, empregou-se o teste *t* de Student. As prevalências e os respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados pelo método exato (distribuição binomial) com o emprego da rotina Epi-Info do *software* Epi-Info. A *odds ratio* (OR) e o respectivo intervalo de confiança de 95% da asma em relação à DBP foram determinados com o emprego da rotina StatCalc do *software* Epi-Info. Determinaram-se os valores de média, desvio padrão, mínimo e máximo das variáveis quantitativas dos pacientes em relação ao diagnóstico de asma e BDP. Adotou-se o nível de significância de $p < 0,05$.

Para o presente estudo o poder da amostra calculado pelo programa G*Power 3.1.9.2, que teve como parâmetro o grupo de pacientes com asma, para o teste exato de Fisher apresentou poder da amostra maior do que 0.8003402, acima do valor de corte de 80%. O cálculo do poder amostral foi feito após o estudo.

Resultados

O diagrama de fluxo de inclusão está apresentado na [figura 1](#). Dos 54 pacientes incluídos, 33/54 (61,1%) eram masculinos, com $9,9 \pm 0,92$ anos, e 21/54 (38,9%) femininos, com

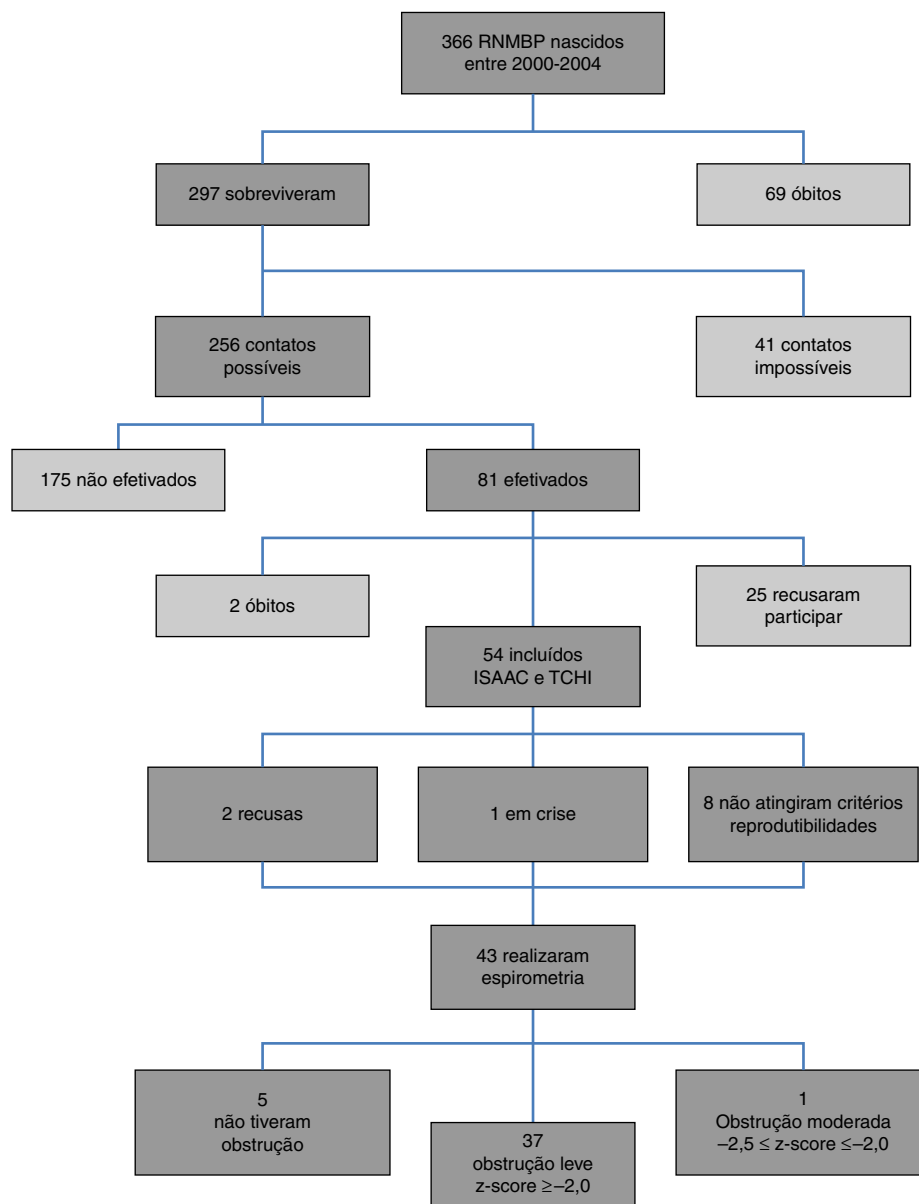


Figura 1 Diagrama de fluxo de inclusão dos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP). ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood; TCHI, teste cutâneo de hipersensibilidade imediata.

9,9±0,90 anos ($p=0,810$). Os RNMBP masculinos e femininos tiveram PN semelhantes: 1.065,1±243,8g e 1.120±243g, respectivamente ($p=0,423$). Houve maior prevalência de brancos (47/54-87%). A [tabela 1](#) apresenta as características dos RNMBP com DBP. A idade no momento do estudo foi menor no grupo com DBP ($p=0,014$). Na [tabela 2](#) estão as características dos RNMBP com e sem asma.

A prevalência de asma nos RNMBP foi de 17/54 (31,5%). No grupo com e sem DBP houve prevalência semelhante, respectivamente 6/18 (33,3%) e 11/36 (30,6%) ($p=0,836$) ([tabelas 1 e 2](#)).

O PN no grupo com DBP (916,7±251,2g) foi menor do que no grupo sem DBP (1.171,3±190,5g) ($p<0,001$). Não houve associação entre DBP e gravidade da asma ($p=0,620$), assim como entre DBP e número de pneumonias ($p=1,0$) ([tabela 1](#)).

O TCHI foi positivo em 10/18 (55,6%) e 26/36 (72,2%) no grupo com e sem DBP, respectivamente ($p=0,239$) ([tabela 1](#)). Enquanto que no grupo com e sem asma o TCHI foi positivo em 13/17 (76,5%) e 23/37 (62,2%) respectivamente ($p=0,364$) ([tabela 2](#)). Em ambos os casos não houve associação positiva.

Dentre as variáveis analisadas para o questionário ISAAC foi encontrada associação para o uso de cobertor de lã no primeiro ano de vida ($p=0,026$) [(Com asma e cobertor de lã: 6/17 indivíduos com asma) e (sem asma e com cobertor de lã: 25/37 indivíduos sem asma); OR=0,269; IC95%=0,08-0,088].

Entre os 43 escolares e adolescentes que fizeram a espirometria, cinco não apresentaram obstrução, 37 obstrução leve e um adolescente apresentou obstrução moderada.²⁴ A [tabela 3](#) apresenta a distribuição do z-score dos valores

Tabela 1 Caracterização da população de nascidos com peso inferior a 1.500 g considerando a presença de displasia bronco pulmonar (DBP)

Variáveis ^a	Com DBP (n=18/54)	Sem DBP (n=36/54)	p-valor	OR (IC95%)
Idade ao teste (anos) ^b	9,5±0,85 (7,9-10,7)	10,1±0,86 (8,2-11,5)	0,014	-
Peso ao nascer (g) ^b	916,7±251,2 (420-1320)	1171,3±190,5 (600-1465)	<0,001	-
Sexo masculino ^c	13 (72,2%)	20 (55,6%)	0,236	2,052 (0,54-8,97)
Branco ^d	16 (88,9%)	31 (86,1%)	1,000	1,284 (0,18-14,91)
Asma presente ^c	6 (33,3%)	11 (30,6%)	0,836	1,134 (0,27-4,39)
Asma grave presente ^d	4 (22,2%)	5 (13,8%)	0,620	2,278 (0,21-35,67)
Antecedente de pneumonia ^e				
Nenhuma	9 (50,0%)	20 (55,6%)	1,000	0,803 (0,25-2,56)
1-3	7 (38,9%)	13 (36,1%)		0,815 (0,07-11,95)
4 ou mais	2 (11,1%)	3 (8,33%)		1,367 (0,10-13,22)
Prick teste + ^c	10 (55,6%)	26 (72,2%)	0,239	0,488 (0,15-1,64)

DBP, displasia broncopulmonar; g, gramas; n, número de pacientes; OR, *odds ratio*; IC95%, intervalo de confiança de 95%.

^a Os dados para variáveis com distribuição categórica estão representados como número de pacientes com a variável/número total de indivíduos incluídos no grupo e porcentagem referente à variável analisada dentro dos grupos possíveis; os dados com distribuição numérica estão apresentados pela média±desvio padrão; mínimo-máximo.

^b Teste *t* de Student.

^c Teste χ^2 .

^d Teste exato de Fisher.

^e Teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

Tabela 2 Caracterização da população de nascidos com peso inferior a 1.500 g considerando a presença de asma

Variáveis ^a	Com asma (n=17/54)	Sem asma (n=37/54)	p-valor	OR (IC95%)
Idade ao teste (anos) ^b	9,7±0,6 (8,5-0,7)	10±1 (7,9-11,5)	0,322	-
Peso ao nascer (g) ^b	1075,4±267,5 (420-1455)	1091,5±234,1 (600-1455)	0,824	-
Sexo masculino ^c	9 (52,9%)	24 (64,8%)	0,404	0,615 (0,16-2,32)
Branco ^d	14 (82,3%)	33 (89,1%)	0,809	0,572 (0,08-4,42)
Asma grave presente ^d	9 (52,9%)			
Antecedente de pneumonia ^e				
Nenhuma	10 (58,8%)	19 (51,3%)	0,638	1,346 (0,42-4,51)
1-3	5 (29,4%)	15 (40,6%)		0,515 (0,06-5,40)
4 ou mais	2 (11,7%)	3 (8,1%)		1,499 (0,16-11,06)
Prick teste positivo ^d	13 (76,5%)	23 (62,16%)	0,364	1,954 (0,473-9,884)

g, gramas; n, número de pacientes; OR, *odds ratio*; IC95%, intervalo de confiança de 95%.

^a Os dados para variáveis com distribuição categórica estão representados como número de pacientes com a variável/número total de indivíduos incluídos no grupo e porcentagem referente à variável analisada dentro dos grupos possíveis; os dados com distribuição numérica estão apresentados pela média±desvio padrão; mínimo-máximo.

^b Teste *t* de Student.

^c Teste χ^2 .

^d Teste exato de Fisher.

^e Teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

da espirometria dos pacientes com e sem DBP em relação aos que desenvolveram ou não asma. A média do z-score do FEF25%-75% no grupo com asma (-1,04±1,19) foi menor do que no grupo sem asma (-0,38±0,82) ($p=0,049$) (fig. 2). Não houve diferença entre as variáveis da espirometria no grupo com relação à presença ou não de DBP, assim como em relação à presença ou não de asma.

Os valores da PC20 de metacolina no grupo de RNMBP com asma foram menores do que para o grupo sem asma ($p=0,022$). Em contrapartida, os valores da PC20 de metacolina entre os RNMBP com e sem DBP foram semelhantes ($p=0,72$). Os dados, considerando as variáveis do ISAAC e a presença de asma, estão descritos na tabela 4 e na tabela 5 temos a descrição da gravidade da asma com a DBP e o PN.

Discussão

O presente estudo evidenciou prevalência elevada de asma em RNMBP, na idade escolar, independentemente da presença ou não de DBP e fatores de risco associados. Estudos que buscam analisar a influência de doenças pulmonares no início da vida e repercussões na adolescência e na vida adulta têm aumentado nas últimas décadas. Muitos desses estudos tentam responder à pergunta se a DBP e/ou a prematuridade são fatores de risco para asma.^{4,11,21,26} Assim como verificado em nosso estudo, outros encontraram maior prevalência de asma em RNMBP quando comparados com a prevalência de asma na população mundial,^{7,11,19,22,27} com valores para os prematuros extremos entre 26%^{5,19,27} e 40%.²²

Tabela 3 Distribuição do z-escore da espirometria (CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF25%-75%) dos escolares e adolescentes que foram recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) com e sem displasia broncopulmonar (DBP) em relação aos que desenvolveram ou não asma

Variáveis ^a	Com DBP (12/43) 28%	Sem DBP (31/43) 72%	p-valor ^b
CVF			
Asma	-0,37±1,83	-0,26±0,89	0,899
Não asma	+0,21±1,07	-0,21±0,71	0,247
VEF₁			
Asma	-0,86±2,05	-0,49±1,08	0,641
Não asma	-0,10±1,08	-0,11±0,88	0,978
VEF₁/CVF			
Asma	-0,92±0,90	-0,44±0,95	0,364
Não asma	-0,57±0,76	0,17±0,91	0,067
FEF25%-75%			
Asma	-1,38±1,42	-0,89±1,11	0,463
Não asma	-0,71±0,80	-0,27±0,96	0,292
Variáveis	Com asma (16/43) 37,2%	Sem asma (27/43) 62,8%	p-valor^b
CVF			
DBP	-0,37±1,83	+0,21±1,07	0,230
Não DBP	-0,26±0,89	-0,21±0,71	0,776
VEF₁			
DBP	-0,86±2,05	-0,10±1,08	0,412
Não DBP	-0,49±1,08	-0,11±0,88	1,000
VEF₁/CVF			
DBP	-0,92±0,90	-0,57±0,76	0,648
Não DBP	-0,44±0,95	0,17±0,91	0,066
FEF25%-75%			
DBP	-1,38±1,42	-0,71±0,80	0,527
Não DBP	-0,89±1,11	-0,27±0,96	0,244

CVF, capacidade vital forçada; DBP, displasia broncopulmonar; FEF25%-75%, fluxo expiratório médio entre 25% e 75% da CVF; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF, relação entre VEF₁ e CVF.

^a Os dados para variáveis com distribuição categórica estão representados como número de pacientes com a variável/número total de indivíduos incluídos no grupo e porcentagem referente à variável analisada dentro dos grupos possíveis; os dados com distribuição numérica estão apresentados pela média±desvio padrão.

^b Teste *t* de Student bilateral.

Os RN que desenvolvem DBP apresentam alta prevalência de inflamação e diminuição dos fluxos pulmonares na infância e vida adulta.^{1,4,28} As manifestações inflamatórias iniciais decorrem de suscetibilidade genética, alterações endócrinas, infecções, volutrauma, barotrauma, toxicidade pelo oxigênio e persistência do canal arterial.³ A complexidade da presença e das interações desses fatores, que contribuem para o desenvolvimento e gravidade da DBP, pode afetar em maior ou menor intensidade o crescimento e a função pulmonar.^{3,4} Em contrapartida, a influência da prematuridade, DBP ou interação de ambas na prevalência de asma permanece controversa.^{11,21,26} Enquanto a maioria dos estudos exhibe associação positiva entre DBP^{2,7-14,17,20,22,26} ou prematuridade^{28,29} como fator de risco para asma, outro não apresenta essa associação.²¹ Nosso estudo mostrou que a prevalência de asma foi elevada, porém semelhante nos RNMBP que desenvolveram ou não DBP. Possivelmente a

prematuridade tenha sido fator mais importante do que a DBP para o desenvolvimento de asma nos escolares em nossa casuística, fato também observado por Bronstron et al.⁹ Além do nosso estudo, apenas outro não encontrou associação entre DBP e asma. Narang et al. estudaram 110 pacientes aos 21 anos, 60 RN a termo (RNT) e 50 RNMBP, sete tiveram DBP. Esses autores não encontraram diferença entre os RNMBP com e sem DBP em relação à asma.²¹

Outro fato de interesse é a constatação da influência do sexo na prevalência das doenças pulmonares obstrutivas em crianças e adolescentes. Enquanto os lactentes masculinos apresentam vias aéreas mais estreitas e maior prevalência de sibilância,⁶ as diferenças na função pulmonar diminuem com o crescimento e chegam a se inverter na adolescência.² Acredita-se que isso ocorra devido às alterações hormonais no sexo feminino, com maior risco de asma nessa faixa etária.² Para os RNMBP do nosso estudo, não houve diferença

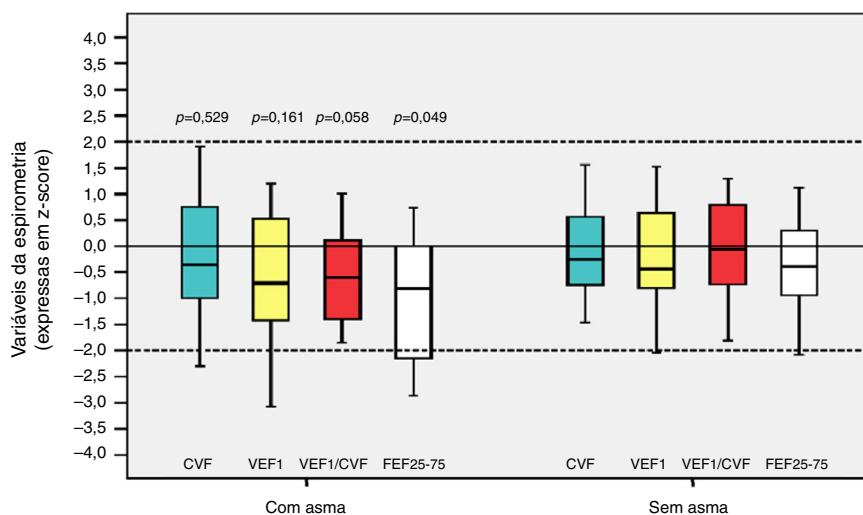


Figura 2 Distribuição dos escores z em relação à asma nos escolares e adolescentes que foram recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) para variáveis da espirometria. CVF, capacidade vital forçada; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF, relação entre VEF₁ e CVF; e FEF25%-75%, fluxo expiratório médio entre 25% e 75% da CVF; p, valor do p. As medianas estão presentes como linhas horizontais que dividem os retângulos, que contêm 50% dos valores. As barras se estendem aos valores máximos e mínimos. Teste t de Student bilateral.

entre os sexos tanto para a DBP quanto para asma. Esse resultado foi semelhante ao obtido por Fawke et al.,¹⁴ que estudaram sintomas respiratórios e função pulmonar em RNMBP aos 11 anos e não verificaram diferenças entre os sexos. Isso justifica que as diferenças na função pulmonar diminuam com a idade, entre os sexos.

A maioria dos autores que estudaram a presença de associação entre prematuridade/DBP e asma futura^{5,7,8,11,14,15,18,19,27} incluiu fatores de risco do ISAAC²³ e índices preditivos para asma (IPA).⁶ Embora não tenhamos avaliado especificamente os IPA, todas as variáveis neles contidas, com exceção do número de eosinófilos no sangue periférico, foram analisadas e não houve diferenças nos dois grupos estudados. Ressaltam-se, em nosso estudo, as elevadas prevalências de tabagismo nos pais (25%), a frequência à creche no primeiro ano de vida (50%), a baixa prevalência de aleitamento materno e antecedente materno/paterno para asma em 20% dos escolares. Apesar de a prevalência de asma ter sido elevada, o único fator de risco associado do QIC foi o uso de cobertores de lã no primeiro ano de vida ($p=0,026$). Esse fato pode refletir maior exposição a fatores alergênicos, que junto a alterações inflamatórias da prematuridade poderiam facilitar o início da asma por sensibilização alérgica precoce.⁶ Diferentemente dos nossos achados, Palta et al. encontraram maior prevalência de asma em RNMBP com DBP, comparados com os sem DBP. Nesse estudo, o grupo com DBP tinha maior frequência de fatores de risco para asma, o que incluía infecções respiratórias repetidas no primeiro ano de vida, história familiar positiva para asma, tabagismo nos pais e maior renda familiar.⁷ Kwint et al. avaliaram fatores de risco para asma em RNMBP que evoluíram com ou sem DBP, comparados com crianças saudáveis nascidas a termo. Verificaram que os RNMBP tinham mais sibilância recorrente (OR=5,38; IC95%=2,14-13,8) e apresentavam maior prevalência de fatores de risco, como hospitalização e sibilos abaixo de 24 meses.¹¹

Fatores de risco para asma podem ter pesos diferentes em crianças e adolescentes que foram RNMBP ou RNT. Enquanto esses fatores têm sido exaustivamente estudados⁶ em crianças saudáveis ao nascimento, não existem estudos na mesma proporção em RNMBP. Desse modo, a avaliação de grandes coortes de seguimento de RNMBP, com e sem DBP, poderá elucidar se existem ou não diferenças entre eles quanto à exposição a fatores de risco e desenvolvimento de doenças crônicas futuras.

Numerosos pesquisadores buscam verificar se agravos no período neonatal afetam a função pulmonar na infância, adolescência e em idades posteriores.^{2,4,5,7-15,17-22,27} Enquanto a relação entre asma e DBP permanece controversa,^{4,15} a diminuição da função pulmonar de RNMBP, ao longo da vida, tem sido documentada.^{8-10,26,28} Alguns estudos,^{8,19,20,26} inclusive o nosso, mostraram menores volumes pulmonares nas vias aéreas periféricas em crianças com asma que foram RNMBP. A presença ou não de DBP não aumentou a prevalência de asma nem de obstrução das vias aéreas nos nossos pacientes. Assim, possivelmente a prematuridade tem maior probabilidade de associação com asma do que a DBP.

Gough et al. avaliaram adultos entre 24 a 25 anos que foram RNMBP com e sem DBP. Aqueles com DBP apresentaram duas vezes mais episódios de chiado e usaram três vezes mais medicamentos para asma.²² Um estudo prospectivo demonstrou que, aos 11 anos, RNMBP com DBP tinham menores volumes pulmonares na espirometria e maior resposta ao broncodilatador, em relação aos que não desenvolveram DBP.¹⁴ Doyle et al. acompanharam coorte de 147 RNMBP com e sem DBP, avaliados aos 2; 5; 8; 11; 14 e 18 anos. Esses autores observaram que os volumes pulmonares apresentaram maiores quedas entre 8-18 anos, mais acentuadas no grupo com DBP.⁸ Recentemente, Von Hove et al. avaliaram os sintomas respiratórios e a função pulmonar de adolescentes que foram RNMBP, 28 com e 28 sem DBP. Concluíram que aqueles

Tabela 4 Fatores de risco do ISAAC nos recém-nascidos de muito baixo peso com e sem asma

Variáveis ^a		Com asma (17/54) 31,5%	Sem asma (37/54) 68,5%	p-valor	OR (IC95%)
Tempo de aleitamento peito ^b	>6 meses	4 (36,4%)	7 (63,3%)	0,672	1,312 (0,30-5,37)
	<6 meses	8 (26,7%)	22 (73,3%)		0,589 (0,14-2,51)
	Ausente	5 (38,5%)	8 (61,5)		1,498 (0,38-5,65)
Irmãos mais velhos ^b	≥4 irmãos	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,591	1,748 (0,29-9,55)
	3 irmãos	1 (33,3%)	2 (66,6%)		1,18 (0,02-24,73)
	2 irmãos	3 (50%)	3 (50%)		2,73 (0,41-18,29)
	1 irmão	2 (16,7%)	10 (83,3%)		0,46 (0,04-2,98)
	Sem irmão	8 (30,8%)	18 (69,2%)		0,939 (0,29-3,04)
Creche ^b	<12 meses	1 (20%)	4 (80%)	0,416	0,521 (0,01-5,86)
	≥12 meses	8 (44,4%)	10 (55,6%)		2,26 (0,56-9,32)
	Não	8 (25,8%)	23 (74,2%)		0,547 (0,15-2,02)
Pai com asma ^c	Presente	1 (25%)	3 (75%)	1,000	0,891 (0,02-12,41)
Mãe com asma ^c	Presente	2 (28,6%)	5 (71,4%)	1,000	0,803 (0,07-5,66)
Pais com asma ^c	Presente	0	1 (100%)	1,000	-
Pessoas no quarto ^c	3 ou mais	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0,665	1,748 (0,23-11,88)
Animal dentro de casa ^d	Presente	10 (33,3%)	20 (66,7%)	0,743	1,21 (0,33-4,64)
Tabagismo materno gestacional ^c	Presente	5 (38,5%)	8 (61,55%)	0,733	1,498 (0,32-6,55)
Tabagismo materno no 1º ano ^c	Presente	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,745	1,290 (0,28-5,47)
Tabagismo materno ^c	Presente	7 (50%)	7 (50%)	0,103	2,933 (0,692-12,76)
Tabagismo em casa ^d	Presente	4 (25%)	12 (75%)	0,506	0,646 (0,13-2,73)
Mofo atual ^d	Presente	6 (28,6%)	15 (71,4%)	0,713	0,803 (0,20-3,02)
Mofo no primeiro ano de vida ^c	Presente	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,745	1,29 (0,28-5,47)
Carpete atual ^c	Presente	17 (31,5%)	37 (68,5%)	-	-
Carpete no 1º ano de vida ^c	Presente	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,230	4,644 (0,23-290,8)
Piso frio atual ^c	Presente	16 (37,2%)	27 (62,8%)	0,143	5,777 (0,70-273)
Piso frio no primeiro ano ^c	Presente	14 (35%)	26 (65%)	0,507	1,951 (0,42-12,69)
Piso madeira atual/1º ano ^c	Presente	0	2 (100%)	1,000	-
Contrapiso no quarto no 1º ano ^c	Presente	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,411	0,273 (0,01-2,44)
Contrapiso no quarto atual ^c	Presente	1 (11,1%)	8 (88,9%)	0,244	0,232 (0,01-2,00)
Travesseiro de espuma no 1º ano ^c	Presente	14 (35%)	26 (65%)	0,299	2,908 (0,52-30,67)
Travesseiro de espuma atual ^c	Presente	12 (34,3%)	23 (65,75)	0,547	1,451 (0,37-6,42)
Trav. fibra sintética no 1º ano ^c	Presente	0	6 (100%)	-	-
Trav. de fibra sintética atual ^c	Presente	3 (25%)	9 (75%)	0,732	0,672 (0,10-3,29)
Trav. de pena no 1º ano ^c	Presente	1 (33,3%)	2 (66,7%)	1,000	1,163 (0,02-14,55)
Travesseiro de pena atual ^c	Presente	2 (40%)	3 (60%)	0,645	1,499 (0,11-14,55)
Cobertor de lã no 1º ano ^d	Presente	6 (19,4%)	25 (80,6%)	0,026	0,269 (0,08-0,88)
Cobertor de lã atual ^d	Presente	3 (20%)	12 (80%)	0,338	0,453 (0,07-2,09)
Cobertor de algodão no 1º ano ^d	Presente	4 (33,3%)	8 (66,7%)	1,000	1,113 (0,21-5,13)
Cobertor de algodão atual ^d	Presente	4 (28,6%)	10 (71,4%)	1,000	0,834 (0,16-3,64)
Vizinhança rural no 1º ano ^d	Presente	2 (22,2%)	7 (77,8%)	0,703	0,578 (0,05-3,56)
Vizinhança urbana 1º ano/atual ^d	Presente	15 (33,3%)	30 (66,7%)	0,703	1,733 (0,28-19,11)
Prick teste positivo ^c		13 (76,5%)	23 (62,2%)	0,364	1,954 (0,473-9,884)

ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood; OR, *odds ratio*; IC95%, intervalo de confiança 95%.

Teste *t* de Student.

^a Os dados para variáveis com distribuição categórica estão representados como número de pacientes com a variável/número total de indivíduos incluídos no grupo e porcentagem referente à variável analisada dentro dos grupos possíveis.

^b Teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

^c Teste exato de Fisher.

^d Teste χ^2 .

com DBP são mais propensos a anormalidades da função pulmonar.¹²

A maior causa de sibilância recorrente em crianças é a asma atópica. Não encontramos na presente pesquisa associação de alergia, comprovada por história clínica e

TCHI, com DBP ou asma. Vários estudos, entre eles a revisão de Peres e Navarro, avaliaram as associações entre prematuridade com e sem DBP com atopia/alergia futura e demonstraram que a DBP não apresenta relação longitudinal com atopia ou HRB.^{2,3,9,13,30} Um único estudo encontrou

Tabela 5 Caracterização da população de nascidos com peso inferior a 1.500 g considerando a gravidade da asma

Variáveis ^a	Asma grave	Asma leve	p-valor	OR (IC95%)
Peso ao nascimento (g) ^b	1076,44±341,98; 1150 (420-1455)	1074,25±172,83; 1063 (805-1295)	0,987	
DBP (presente) ^c	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,620	2,278 (0,21-35,67)

g, gramas; OR, *odds ratio*; IC95%, intervalo de confiança 95%.

^a Os dados para variáveis com distribuição categórica estão representados como número de pacientes com a variável/número total de indivíduos incluídos no grupo e porcentagem referente a variável analisada dentro dos grupos possíveis; os dados com distribuição numérica estão apresentados pela média±desvio padrão; mediana (mínimo-máximo).

^b Teste *t* de Student.

^c Teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

associação entre DBP e atopia futura.¹⁶ Posteriormente, vários autores não conseguiram evidenciar essa associação em crianças que foram RNMBP.^{9,13,30}

Uma das limitações do nosso estudo e do de Narang et al. foi o baixo número de pessoas recrutadas, comparadas com o número total de elegíveis. Tivemos 25 (30,86%) recusas em participar do estudo entre 7-12 anos, dentre os sujeitos elegíveis. Em contrapartida, avaliamos os fatores de risco para asma na infância, o que não foi estudado por Narang et al. Outro aspecto é que os nossos pacientes usaram surfactante, enquanto os sujeitos de Narang não usaram.²¹ Além disso, vale citar como limitação da presente pesquisa a impossibilidade de obter dados da gravidade da DBP, tempo de ventilação mecânica e outros diagnósticos respiratórios no período neonatal. Um aspecto de difícil avaliação e que pode se constituir em viés amostral é se os indivíduos que decidiram participar do nosso estudo teriam maiores morbidades, incluindo a asma, tendo em vista que os RNMBP com DBP tiveram menor PN e eram mais novos no momento do exame.

Considerando o diagnóstico de asma pelo questionário ISAAC, o presente trabalho mostrou que os RNMBP, principalmente os de mais baixo peso, apresentaram maior prevalência de asma, sem diferença com relação à presença de DBP. Pesquisas adicionais que incluam a comparação evolutiva entre lactentes, pré-escolares e escolares por meio da função pulmonar por espirometria, *lung clearance index* e lavado broncoalveolar podem responder sobre as diferenças entre a presença de HRB e asma após a prematuridade e DBP. Como essas ferramentas são difíceis de ser usadas na prática clínica, os estudos epidemiológicos de *follow-up* e multicêntricos devem ser estimulados para permitir amostras suficientemente adequadas para comparações em análises uni e multivariadas.

Conclui-se que prematuros com e sem DBP têm maior prevalência de asma na infância e adolescência quando comparamos com dados referenciados na literatura para indivíduos na mesma faixa etária. O impacto da DBP na prevalência e na gravidade da asma permanece controverso.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Agradecimentos

À maternidade do hospital universitário e ao laboratório de fisiologia pulmonar da universidade.

Referências

- Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev.* 2013;89:53–5.
- Pérez PG, Navarro NM. Bronchopulmonary dysplasia and prematurity. Short-and long-term respiratory changes. *An Pediatr.* 2010;72:79.e1–16.
- Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:550–6.
- El Mazloum D, Moschino L, Bozzetto S, Baraldi E. Chronic lung disease of prematurity: long-term respiratory outcome. *Neonatology.* 2014;105:352–6.
- Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund O, Aksnes L, Oymar K. Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:487–94.
- Lopez N, de Barros-Mazon S, Vilela MM, Condino Neto A, Ribeiro JD. Are immunoglobulin E levels associated with early wheezing? A prospective study in Brazilian infants. *Eur Respir J.* 2002;20:640–5.
- Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, Albanese A, Weinstein M, McGuinness G, et al. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *Am J Epidemiol.* 2001;154:521–9.
- Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birth weight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:570–6.
- Broström EB, Thunqvist P, Adenfelt G, Borling E, Katz-Salamon M. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med.* 2010;104:362–70.
- Kaplan E, Bar-Yishay E, Prais D, Klinger G, Mei-Zahav M, Musaffi H, et al. Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact, extremely premature infants in the post surfactant era. *Chest.* 2012;142:725–33.
- Kwinta P, Lis G, Klimek M, Grudzien A, Tomasik T, Poplawska K, et al. The prevalence and risk factors of allergic and respiratory symptoms in a regional cohort of extremely low birth weight children (<1000 g). *Ital J Pediatr.* 2013;39:4.
- Vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *Pediatr.* 2014;164:40–5.

13. Lum S, Kirkby J, Welsh L, Marlow N, Hennessy E, Stocks J. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J*. 2011;37:1199–207.
14. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:237–45.
15. Chatkin MN, Menezes AM. The association between low birthweight and asthma: a systematic literature review. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17:102–9.
16. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:43–9.
17. May C, Kennedy C, Milner AD, Rafferty GF, Peacock JL, Greenough A. Lung function abnormalities in infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 2011;96:14–9.
18. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Pérez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondéjar-Lopez P. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:674–81.
19. Vrijlandt EJ, Kerstjens JM, Duiverman EJ, Bos AF, Reijneveld SA. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1234–40.
20. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1990;323:1793–9.
21. Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:74–80.
22. Gough A, Linden M, Spence D, Patterson CC, Halliday HL, Mc Garvey LP. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2014;43:808–16.
23. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:114–25.
24. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40:1324–43.
25. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J*. 2014;43:505–12.
26. Gough A, Spence D, Linden M, Halliday HL, McGarvey LP. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Chest*. 2012;141:1554–67.
27. Hacking DF, Gibson AM, Robertson C, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group (VICS). Respiratory function at age 8–9 after extremely low birth weight or preterm birth in Victoria in 1997. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:449–55.
28. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjthy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68:760–6.
29. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001596.
30. Guimarães H, Rocha G, Pissarra S, Guedes MB, Nunes T, Vitor B. Respiratory outcomes and atopy in school-age children who were preterm at birth, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Clinics*. 2011;66:425–33.