



# Prognóstico pulmonar em prematuros

## *Pulmonary prognosis in preterm infants*

Luciana Friedrich<sup>1</sup>, Andréa L. Corso<sup>1</sup>, Marcus H. Jones<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** O aumento da sobrevivência de prematuros traz o desafio de lidar com um amplo espectro de doenças pulmonares crônicas, incluindo displasia broncopulmonar, síndrome de Wilson-Mikity e sibilância recorrente. Este artigo discute o prognóstico pulmonar clínico e funcional de prematuros na infância e na adolescência.

**Fonte de dados:** Foi realizada pesquisa na MEDLINE de publicações entre 1970 e 2004 que abordassem função e crescimento pulmonar de prematuros, bem como a evolução clínica dos mesmos.

**Síntese dos dados:** Eventos pré e pós-natais como insuficiência placentária, tabagismo, infecções, oxigênio e ventilação mecânica exercem efeitos importantes no desenvolvimento pulmonar, podendo conduzir a doenças pulmonares crônicas, sendo a displasia broncopulmonar a complicação clínica mais severa. No entanto, perdas significativas de função pulmonar também podem ocorrer em prematuros sem critérios de displasia broncopulmonar e que não apresentaram doença respiratória neonatal significativa. Nestes pacientes, o impacto da prematuridade sobre o sistema respiratório é frequentemente subestimado. Clinicamente, observa-se incidência aumentada de pneumonias e bronquiolites, re-hospitalizações por doenças respiratórias, tosse e sibilância crônicas e hiper-reatividade brônquica. Posteriormente, percebe-se uma tendência à normalização da função pulmonar, mas persistem fluxos reduzidos, menor tolerância a exercícios e hiper-reatividade brônquica.

**Conclusões:** A prematuridade, os eventos que a provocam e as intervenções que dela decorrem alteram de maneira permanente, em maior ou menor grau, o desenvolvimento do sistema respiratório. São necessários estudos adicionais para esclarecer o efeito de cada um desses insultos perinatais no desenvolvimento do sistema respiratório.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S79-S88:* Prematuro, displasia broncopulmonar, espirometria, testes respiratórios, doença da membrana hialina.

### Introdução

O desenvolvimento recente de novas técnicas de cuidados intensivos neonatais vem proporcionando um aumento significativo da sobrevivência de recém-nascidos pré-termo nas últimas 2 décadas. O maior conhecimento da fisiologia e da patologia neonatal, a utilização rotineira de corticoterapia

### Abstract

**Objective:** The increased survival of preterm infants poses the challenge of dealing with a wide range of chronic pulmonary diseases, including bronchopulmonary dysplasia, Wilson-Mikity syndrome and recurrent wheezing. This article reviews the pulmonary clinical and functional prognosis of preterm newborns in infancy and adolescence.

**Source of data:** MEDLINE search for articles published between 1970 and 2004 that focused on lung growth and function of preterm infants, besides a clinical follow-up of this group.

**Summary of the findings:** Prenatal and postnatal events, such as placental insufficiency, tobacco exposure, infections, oxygen and mechanical ventilation, have an important effect on lung development and can lead to chronic lung diseases, of which bronchopulmonary dysplasia is the most severe complication. However, significant loss of lung function occurs in preterm infants who do not fulfill the criteria for bronchopulmonary dysplasia, and even in those who did not have significant respiratory disease during the neonatal period. The impact of prematurity on the respiratory system of these patients is usually underestimated. Clinically, preterm infants have an increased incidence of pneumonia and bronchiolitis, hospital readmissions due to respiratory diseases, chronic cough and wheezing and bronchial hyperresponsiveness. In adolescence, there is a tendency for normalization of the lung function, but they persist with reduced flows, lower exercise tolerance and bronchial hyperresponsiveness.

**Conclusions:** Prematurity, the events that cause it and the interventions that follow it permanently change the development of the respiratory system. Studies are necessary to clarify the effect of each of these perinatal insults on the development of the respiratory system.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S79-S88:* Premature infant, bronchopulmonary dysplasia, spirometry, breath tests, hyaline membrane disease.

em gestantes em iminência de trabalho de parto prematuro, a introdução da terapêutica com surfactante exógeno e de novas linhas de antimicrobianos, além de novos métodos de ventilação assistida, fazem com que prematuros cada vez mais extremos sobrevivam à infância e alcancem, com sucesso, a vida adulta. Dados recentes demonstram um aumento de até 80% na sobrevivência de prematuros com peso de nascimento entre 500 e 750 g<sup>1</sup>, sendo que cerca de 75% dos prematuros entre 26 e 27 semanas de idade gestacional, nascidos em centros terciários, sobrevivem até os 5 anos de idade<sup>2</sup>. Neste contexto, a principal causa de mortalidade neste grupo tem sido desviada da imaturidade

1. Mestre em Pediatria. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.  
2. Doutor em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

**Como citar este artigo:** Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Prognóstico pulmonar em prematuros. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S79-S88.

à doença pulmonar crônica, fazendo com que mais bebês sobrevivam ao período neonatal, mas apresentem uma morbimortalidade mais tardia, devido a seqüelas da prematuridade, como a displasia broncopulmonar (DBP)<sup>1</sup>. Assim, a sobrevivência de neonatos cada vez mais prematuros tem aumentado progressivamente a incidência de doenças pulmonares crônicas<sup>3-5</sup>.

As doenças pulmonares obstrutivas, incluindo desde tosse e sibilância recorrentes até falência respiratória, permanecem ainda como importantes complicações da prematuridade<sup>6-7</sup>. Este artigo tem como objetivo abordar o prognóstico pulmonar (clínico e funcional) de recém-nascidos prematuros no decorrer da infância e da adolescência.

### **Desenvolvimento intra-uterino do sistema respiratório**

O sistema respiratório passa por importantes alterações estruturais no decorrer de seu desenvolvimento intra-uterino<sup>8-9</sup>. As vias aéreas têm sua formação completa em uma fase bastante precoce, em torno das 16 semanas de idade gestacional, durante o estágio pseudoglandular do desenvolvimento pulmonar fetal. Entre a 16ª e a 24ª semana, no estágio canalicular, estas estruturas condutoras têm seu calibre aumentado, e no estágio sacular, entre 24 e 36 semanas, as vias aéreas pré-acinares crescem, os bronquíolos se desenvolvem e os ácinos são formados. O crescimento das vias aéreas prossegue após o nascimento, tendo seu diâmetro dobrado e seu comprimento triplicado até a idade adulta.

Os alvéolos, por outro lado, iniciam seu desenvolvimento apenas em torno das 28 semanas de gestação, durante a fase sacular do desenvolvimento pulmonar. Estes prosseguem desenvolvendo-se até os 3 anos de idade pós-natal e seguem se multiplicando e aumentando de volume até o início da idade adulta<sup>10</sup>.

Levando-se em consideração este padrão de desenvolvimento, é naturalmente esperado que fatores pré-natais e pós-natais precoces exerçam efeitos importantes sobre o crescimento pulmonar posterior. Sabe-se que qualquer estágio do desenvolvimento do sistema respiratório pode ser suscetível a danos por diversos mecanismos, acarretando, assim, um risco de modificação do seu padrão normal de desenvolvimento<sup>10</sup>.

Vários fatores têm sido descritos como capazes de afetar o sistema pulmonar imaturo de recém-nascidos pré-termo, podendo alterar, assim, o desenvolvimento das vias respiratórias, a alveolarização e a formação da microvasculatura pulmonar. Os principais fatores pré-natais que determinam o desenvolvimento pulmonar fetal são o crescimento fetal e a duração da gestação. No entanto, é difícil diferenciar os danos pulmonares decorrentes da prematuridade, isoladamente, daqueles secundários às intervenções ventilatórias sofridas no período neonatal, pois ambos estão intimamente relacionados. Outros fatores como hipóxia, insuficiência placentária e tabagismo também parecem afetar diretamente o padrão normal de crescimento e de desenvolvimento pulmonar<sup>10</sup>.

### **Crescimento pulmonar pós-natal**

Fatores pós-natais que possam interferir no desenvolvimento pulmonar normal são bem mais difíceis de serem avaliados, já que não existem estudos funcionais imediatamente antes e após exposições perinatais potencialmente adversas. Entretanto, alguns fatores como o desenvolvimento do sistema imunológico neonatal e as respostas locais das vias aéreas a agentes irritantes e, especialmente, a agentes infecciosos, parecem estar associados à redução de função pulmonar em lactentes a termo, devendo ser considerados relevantes no prognóstico pulmonar posterior<sup>10</sup>.

As alterações fisiológicas que ocorrem no sistema cardiocirculatório após o nascimento fazem com que os prematuros sejam precocemente expostos a fatores potencialmente prejudiciais a seus pulmões estruturalmente imaturos. O ambiente extra-uterino desencadeia a respiração ativa, a queda abrupta da resistência vascular pulmonar e o aumento importante da perfusão sanguínea para estes órgãos, além da exposição a concentrações de oxigênio (O<sub>2</sub>) consideravelmente maiores em relação à vida intra-uterina. A necessidade de ventilação mecânica (VM) aumenta sobremaneira o risco de danos pulmonares decorrentes de radicais livres de oxigênio, e a exposição a altos volumes e picos de pressão inspiratória (PIP) pode ocasionar barotrauma, com conseqüente lesão do epitélio respiratório. Estudos em animais já demonstraram que a VM e a exposição a altas concentrações de oxigênio podem induzir uma redução da formação e do desenvolvimento dos alvéolos, provocando uma série de alterações histopatológicas características do fenômeno conhecido como DBP<sup>11</sup>.

O processo envolvido na reparação de danos ao aparelho respiratório é geralmente denominado "remodelamento". Pouco se conhece acerca dos diferentes padrões de remodelamento que ocorrem em um sistema respiratório imaturo, variando de acordo com o estágio de desenvolvimento afetado. No entanto, parece claro que este remodelamento ocorra em diversas estruturas importantes da árvore respiratória, incluindo o epitélio, a matriz extracelular, a musculatura lisa e a secreção de muco<sup>10</sup>.

Assim, diversos fatores perinatais podem desencadear uma seqüência de eventos que levarão, em última instância, ao desenvolvimento de alterações estruturais pulmonares persistentes e, conseqüentemente, ao aumento da incidência de morbidades respiratórias posteriores.

### **Doença pulmonar crônica da prematuridade**

O diagnóstico de doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP) abrange um amplo espectro de enfermidades respiratórias decorrentes da prematuridade, como as distintas apresentações da DBP, síndrome de Wilson-Mikity e sibilância recorrente, associada ou não a refluxo gastroesofágico<sup>12</sup>. Clinicamente, a DPCP inclui desde recém-nascidos aparentemente saudáveis, sem eventos respiratórios significativos no período neonatal, mas que apresentam perda funcional ventilatória, até recém-nascidos com graves distúrbios ventilatórios e dependência de oxigênio.

A DBP é a complicação clínica mais severa observada nos sobreviventes de doenças ventilatórias neonatais, sendo facilmente diagnosticada pela necessidade prolongada de oxigênio e pelas alterações radiológicas características<sup>13,14</sup>. Esta patologia foi inicialmente descrita por Northway et al. em 1967<sup>14</sup>. Posteriormente, Bancalari, em 1979<sup>15</sup>, descreveu uma nova apresentação desta patologia, denominando-a “nova DBP”, na qual os prematuros poderiam desenvolver a patologia sem o precedente de doença da membrana hialina (DMH) e VM<sup>16</sup>. Este novo fenótipo da DBP parece manifestar-se primariamente através de um desenvolvimento alveolar reduzido, ao invés de um dano nas vias aéreas, manifestando-se principalmente por sinais mais sutis, como taquipnéia e necessidade prolongada de oxigênio<sup>17</sup>.

Atualmente, duas definições de DBP permanecem em uso, sendo que a segunda parece melhor predizer o prognóstico pulmonar a longo prazo<sup>18</sup>:

- dependência de oxigênio e alterações radiológicas características com 28 a 30 dias de idade pós-natal<sup>19</sup>;
- necessidade de oxigênio/ventilação suplementar com 36 semanas de idade pós-concepcional<sup>18</sup>.

Atualmente, a incidência de DBP é de cerca de 30% para recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.000 g<sup>20</sup>, sendo menos freqüente em maiores de 1.250 g ou com idade gestacional superior a 30 semanas<sup>21</sup>. A etiologia da DBP é multifatorial, e a inflamação pulmonar contribui significativamente para o seu desenvolvimento<sup>14,22</sup>. O uso prolongado de VM em prematuros menores de 1.250 g continua sendo um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento de DBP.

A DBP, portanto, representa o extremo do espectro do dano pulmonar induzido pela prematuridade e pelos eventos ante e pós-natais. No entanto, perdas significativas de função pulmonar também podem ocorrer em prematuros que não preenchem os critérios de DBP e que não apresentaram doença respiratória significativa no período neonatal<sup>23-25</sup>. Nestes pacientes, o impacto da prematuridade sobre o sistema respiratório é freqüentemente subestimado, em parte devido à escassez de sinais clínicos sugestivos de perda de função pulmonar, mas também pela limitada possibilidade de investigação funcional nos primeiros anos de vida.

## **Evolução respiratória clínica e funcional dos prematuros**

### **Prematuridade e doença respiratória – estudos clínicos**

A grande maioria dos estudos iniciais que avaliaram desfechos respiratórios em crianças pré-termo nascidas nas décadas de 60 e 70 não apresentava uma diferenciação entre prematuros submetidos ou não à ventilação assistida, bem como a presença ou não de DMH ou desenvolvimento de DBP, possivelmente devido ao pequeno número de prematuros que sobreviviam ao período neonatal naquela época. Assim, não era possível avaliar a contribuição de cada um destes fatores, independentemente, nos desfe-

chos avaliados. Neste contexto, diversos estudos descreveram alterações pulmonares a longo prazo em crianças nascidas prematuramente, incluindo incidência aumentada de pneumonias e bronquiolite<sup>26</sup>, re-hospitalizações freqüentes por doenças respiratórias<sup>27-29</sup>, tosse e sibilância crônicas e recorrentes<sup>29,30</sup>, hiper-reatividade brônquica<sup>29,31,32</sup> e anormalidades na função pulmonar, como aumento da resistência, propensão a alçaponamento aéreo e redução de fluxos<sup>29,30,33-36</sup>.

Kitchen et al. relataram aumento do risco de re-hospitalizações, bem como do número de dias de internação, em prematuros até os 5 anos de idade (principalmente nos primeiros 2 anos), sendo que os prematuros com peso de nascimento inferior a 1.000 g apresentaram cerca de três vezes mais re-hospitalizações, comparados a crianças a termo. As principais causas para as hospitalizações foram infecções respiratórias (bronquite, bronquiolite, infecção de vias aéreas superiores, pneumonia, otite média aguda e faringo-amigdalite), além de cirurgias de ouvido, nariz e garganta. Os problemas respiratórios demonstraram ser a principal morbidade no grupo prematuro (40%). Surpreendentemente, as internações por asma não foram mais freqüentes no grupo de prematuros, e o tempo de VM ou a dependência de oxigênio (O<sub>2</sub>) tampouco estiveram estatisticamente associados à maior incidência de reinternações entre os prematuros<sup>28</sup>.

Embora existam alguns relatos de associação entre prematuridade e maior incidência de asma na infância<sup>37,38</sup>, outros autores<sup>30</sup> não encontraram relação entre asma, prematuridade e fatores perinatais, incluindo doença respiratória ao nascimento, em comparação com crianças a termo. Greenough et al. relataram uma alta prevalência de sintomas respiratórios em prematuros, sendo da ordem de 47%, 36% e 33%, respectivamente no primeiro, segundo e terceiro ano de vida<sup>39</sup>.

Os sobreviventes de DBP tendem a apresentar uma incidência aumentada de infecções respiratórias inferiores (bronquiolite, pneumonia), quando comparados a prematuros sem DBP. Além disso, também foi demonstrado um aumento da incidência de bronquite (até os 2 anos) e otite média aguda (dos 2 aos 5 anos) nesta população, quando comparada a prematuros sem DBP e a controles a termo<sup>40</sup>. Estas crianças tendem a ser mais suscetíveis à hiper-responsividade das vias aéreas e a infecções respiratórias de repetição, com um risco maior de hospitalizações nos primeiros dois anos de vida<sup>21</sup>. Alguns desses pacientes apresentam doença pulmonar grave, necessitando VM e/ou suplementação de oxigênio por meses ou anos<sup>21</sup>.

Lactentes prematuros com DBP, principalmente se necessitam de uso de oxigenoterapia domiciliar, apresentam repercussão negativa no seu crescimento somático, tendo sido observadas alterações significativas de redução de peso e perímetro cefálico aos 30 meses em prematuros displásicos em uso de oxigênio, em relação aos que tiveram alta hospitalar em ar ambiente. Este fato pode ser explicado pelo maior gasto de energia devido à doença respiratória e às concomitantes dificuldades alimentares destes pacientes<sup>41</sup>. A DBP severa também

apresenta sérias repercussões no desenvolvimento neurológico dos prematuros, tendo sido demonstrado que esta doença é um fator independentemente associado à paralisia cerebral em prematuros sobreviventes, assim como a hemorragia intracraniana<sup>42</sup>.

### Avaliação funcional nos primeiros anos de vida

A avaliação da função pulmonar em crianças menores de 1 ano de idade era, até há poucos anos, limitada devido à ausência de testes não-invasivos e que não necessitassem da colaboração do pequeno paciente. A maioria dos estudos utilizava manometria esofágica e pletismografia de corpo inteiro para medir a resistência pulmonar e de vias aéreas<sup>43</sup>. Estas técnicas são invasivas, tecnicamente difíceis de serem realizadas, e requerem material dispendioso. Assim, a técnica conhecida como compressão torácica rápida (ou manobras expiratórias forçadas parciais – MEFP) e, posteriormente, a compressão torácica rápida a partir de volumes elevados (ou manobras expiratórias forçadas completas)<sup>44</sup> foram desenvolvidas e validadas com sucesso em lactentes pequenos, mostrando-se reprodutíveis e comparáveis à espirometria realizada em crianças maiores e adultos, já havendo sido descritos valores de referência para as diversas faixas etárias<sup>43-45</sup>.

Historicamente, a maior incidência de doenças respiratórias observadas em crianças nascidas prematuramente tem sido atribuída a dois fatores: a imaturidade

pulmonar e a intensidade do suporte ventilatório utilizado no período neonatal<sup>29-31,33-36,46-48</sup>. McLeod *et al.*<sup>29</sup> encontraram associação entre redução de fluxos e de capacidade vital forçada (CVF) em prematuros que necessitaram de VM por tempo superior a 28 dias, e/ou uso prolongado de oxigênio em concentrações superiores a 40% durante a internação neonatal.

No entanto, estudos de coorte recentes sugerem que a idade gestacional<sup>49-52</sup>, o peso de nascimento e/ou a presença de retardo de crescimento intra-uterino<sup>30,34,46,50,53</sup> podem ser determinantes mais importantes da função pulmonar na infância do que as intercorrências sofridas no período perinatal. Rona *et al.*<sup>53</sup> sugerem que cada semana a mais na gestação reduz o risco de sibilância severa posterior em 10%. Nikolajev *et al.*<sup>54</sup> encontraram fluxos (mas não volumes) reduzidos em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), quando comparadas a seus irmãos gêmeos adequados (AIG). Desta forma, o retardo de crescimento intra-uterino levaria a um padrão discordante de crescimento pulmonar e de vias aéreas, sendo estas mais estreitas em relação ao volume do parênquima (hipótese denominada “crescimento dissinápico”). Estas vias aéreas “alteradas” não conseguiriam acompanhar o crescimento normal do parênquima no período pós-natal, resultando, assim, em redução de fluxos expiratórios<sup>54</sup>. Os principais estudos de função pulmonar em lactentes prematuros nos primeiros anos de vida estão demonstrados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Principais estudos de função pulmonar em lactentes prematuros

Autor	Pacientes	Idade ao TFP (corrigida)	Método	Resultados
Tepper <i>et al.</i> <sup>68</sup>	20 PMT c/ DBP 111 PMT e RNT sadios	Pré-alta e 17 meses	Diluição hélio <i>mixing index</i> MEFP	Fluxos e <i>mixing index</i> ↓ nos DBP e piores no segundo teste
Yuksel & Greenough <sup>24</sup>	21 PMT sadios	6-20 meses 2 medidas	Pletismografia Diluição hélio	↑ RRS e CRF
Merth <i>et al.</i> <sup>25</sup>	26 PMT sadios 43 RNT	0-60 semanas	Complacência Diluição hélio <i>mixing index</i>	CRS, volumes pulmonares e <i>mixing index</i> sem diferença entre os grupos
Baraldi <i>et al.</i> <sup>70</sup>	24 PMT c/DBP	10-20 dias de vida 3, 6, 9, 12, 24 meses	<i>Single breath</i> <i>Washout</i> N2 MEFP	CRS ↓, RRS ↑ e CRF ↓ inicialmente, mas normais com 2 anos. Fluxos permanecem ↓
Hoo <i>et al.</i> <sup>58</sup>	24 PMT sadios	3 semanas e 1 ano	MEFP	Fluxos normais no primeiro teste, mas ↓ no segundo
Hjalmarson & Sandberg <sup>23</sup>	32 PMT sadios 53 RNT	32-37 semanas 40 semanas	<i>Washout</i> N2 complacência resistência	PMT c/ ↓ CRF, CRS e <i>gas</i> <i>mixing</i> nos dois exames
Robin <i>et al.</i> <sup>17</sup>	28 PMT c/ DBP	< 3 anos	MEFVE Pletismografia	DBP c/ ↓ fluxos, ↑ CRF e VR. CPT normal

TFP = teste de função pulmonar; PMT = prematuro; DBP = displasia broncopulmonar; RNT = recém-nascido a termo; *mixing index* = índice de homogeneidade da ventilação; MEFP = manobras expiratórias forçadas parciais; RRS = resistência do sistema respiratório; diluição hélio = método para medir volumes pulmonares por diluição de hélio; CRF = capacidade residual funcional; CRS = complacência do sistema respiratório; MEFVE = manobras expiratórias forçadas com volumes elevados; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total.

### Prematuros sadios

Existem poucos trabalhos na literatura recente avaliando prematuros sem doenças respiratórias neonatais<sup>49-51,55</sup>. Grande parte dos estudos disponíveis foi realizada com crianças em idade escolar e em adolescentes, quando já se poderia obter colaboração para efetuar testes espirométricos<sup>50,51,55</sup>. Além disso, na maior parte destas pesquisas envolvendo prematuros considerados “sadios”, foram incluídos recém-nascidos que necessitaram de ventilação assistida por breves períodos, bem como crianças que desenvolveram graus leves de DPCP<sup>49-51,55</sup>. Já foi demonstrado que poucos minutos de ventilação com pressão positiva são suficientes para iniciar um dano epitelial nas vias aéreas de neonatos imaturos, visto que estes são mais propensos a danos pulmonares devido à imaturidade das junções celulares no pulmão, aos baixos níveis de enzimas antioxidantes e às baixas concentrações de fatores promotores de diferenciação e regeneração pulmonar<sup>56,57</sup>. Devido a estas limitações, a maioria destas pesquisas não foi capaz de diferenciar se as complicações respiratórias encontradas nesta população eram unicamente devidas à prematuridade, por si só, ou aos danos pulmonares decorrentes do suporte ventilatório utilizado no período perinatal<sup>50</sup>.

Recentemente, alguns autores sugeriram que a prematuridade *per se* pudesse ser um fator de risco independente para a alteração de função pulmonar posterior<sup>29,49,51,55,58</sup>. Estas alterações seriam mais aparentes nos primeiros anos de vida, tornando-se menos evidentes no decorrer dos anos seguintes<sup>23</sup>.

O período compreendido entre os primeiros 12 meses de vida se caracteriza por uma grande velocidade de crescimento somático e, conseqüentemente, pulmonar, além de ser o responsável pela apresentação da maior parte dos problemas respiratórios da infância, sejam ou não decorrentes de intercorrências sofridas no período neonatal. Considerando-se que até as 36 semanas de gestação apenas a fase sacular do desenvolvimento pulmonar intra-uterino está completa<sup>47</sup>, o nascimento prematuro se associa a uma interrupção do padrão natural de desenvolvimento pulmonar, podendo resultar em alterações nas propriedades mecânicas dos pulmões e das vias aéreas. Uma alteração de função pulmonar já em idade precoce explicaria a alta morbimortalidade por doenças respiratórias nesta população durante o primeiro ano de vida e poderia, eventualmente, estar associada a alterações obstrutivas crônicas na vida adulta.

Foram encontrados poucos estudos recentes avaliando função pulmonar em lactentes prematuros sadios, examinados durante os primeiros meses de vida. Merth *et al.*<sup>25</sup> mediram a capacidade residual funcional (CRF) e complacência do sistema respiratório (CRS) em prematuros antes dos 12 meses, não tendo encontrado diferenças na comparação dos prematuros com bebês a termo, quando utilizada a idade pós-conceptual corrigida<sup>25</sup>.

Entretanto, o estudo publicado em 2002 por Hjalmarson & Sandberg<sup>23</sup> em prematuros com 40 semanas de idade pós-concepcional apresentou uma redução significativa de

CRF e CRS, demonstrando uma disfunção nas unidades respiratórias terminais e um aumento no recolhimento elástico, em relação a lactentes a termo. Estes resultados seriam conseqüência de uma alteração no período da alveolarização. Devido ao fato de o desenvolvimento das vias aéreas preceder o desenvolvimento dos alvéolos e da microvasculatura pulmonar, os distúrbios do desenvolvimento do parênquima podem ser mais severos do que as alterações das vias aéreas, quando testados pouco tempo após o nascimento prematuro.

Yuksel<sup>24</sup>, já em 1992, encontrou um aumento da resistência de vias aéreas e de CRF em prematuros sadios aos 6 e aos 20 meses corrigidos, sugerindo um desenvolvimento alveolar e de vias aéreas alterado neste grupo de bebês. O único estudo que avaliou fluxos pulmonares em prematuros sadios durante o primeiro ano de vida foi o realizado por Hoo *et al.*<sup>58</sup>, que observou uma redução significativa de Vmax-CVF (fluxo máximo na CVF) em prematuros sadios, comparados a controles a termo, tendo sido observado, adicionalmente, uma piora nos fluxos expiratórios no decorrer do primeiro ano de vida<sup>58</sup>. Estes resultados são polêmicos, pois a expectativa é a melhora da função pulmonar à medida que há o crescimento das vias aéreas, nos primeiros anos de vida. Gappa *et al.*<sup>59</sup> apresentaram dados referentes a prematuros com e sem DBP coletados em três países europeus (Inglaterra, Alemanha e Noruega), que também sugerem uma redução da função pulmonar deste grupo com 1 ano de idade, independente da severidade da doença subjacente ou do modo de ventilação no período neonatal. Estes dados necessitam confirmação em um estudo prospectivo maior, mas enfatizam a importância das medidas pulmonares seriadas, utilizando-se um grupo controle adequado ao se interpretar os efeitos a longo prazo do manejo ventilatório neonatal<sup>59</sup>.

Os estudos de Hjalmarson & Sandberg<sup>23</sup> e de Hoo *et al.*<sup>58</sup> ressaltam a importância da prematuridade *per se* no crescimento pulmonar subsequente, aliando-se à proposta de Jobe<sup>60</sup> de que estas crianças estariam funcionalmente “crescendo além de suas vias aéreas”. Os mecanismos subjacentes a estas observações permanecem especulativos, mas talvez incluam o fato de que a maturação, o crescimento dimensional e a septação alveolar ocorrem de maneira distinta após um nascimento prematuro, podendo assim resultar em vias aéreas mais complacentes, menores e/ou com menos “conexões” alveolares<sup>59</sup>. Estas teorias levam à hipótese de que a DPCP esteja associada à doença crônica obstrutiva em períodos posteriores à infância<sup>7</sup>. Em resumo: há evidências crescentes de que a redução da função pulmonar que se segue ao parto pré-termo possa estar relacionada a alterações de desenvolvimento, independentemente da severidade da doença inicial e dos efeitos decorrentes das terapias ventilatórias utilizadas. Os cuidados antenatais e a prevenção da prematuridade são tão importantes para a futura saúde pulmonar a longo prazo quanto novos aprimoramentos nas estratégias de ventilação no período neonatal<sup>59</sup>.

Existem ainda várias lacunas na compreensão do crescimento e do desenvolvimento pulmonar normal e da

resposta do sistema respiratório a insultos precoces. Ao contrário de estudos com sobreviventes de DBP, DMH e VM, a função pulmonar de prematuros saudáveis ainda não foi suficientemente estudada, e pouco se sabe sobre como o processo de desenvolvimento e maturação pulmonar em prematuros humanos saudáveis pode ser afetado pela prematuridade em si.

### **Prematuros com DBP**

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

Mesmo utilizando uma técnica pouco sensível, o *washout* de nitrogênio, Gerhardt *et al.*<sup>61</sup> observaram redução de complacência pulmonar e condutância em crianças com DBP. O acompanhamento da função pulmonar destas crianças através de medidas seriadas parecem demonstrar uma melhora progressiva, tendo sido descrito um aumento na complacência e na condutância de 50% para 80% do previsto no decorrer dos primeiros anos de vida, alcançando níveis próximos do normal aos três anos de idade<sup>61</sup>.

Alguns estudos, no entanto, registram uma função pulmonar que se mantém alterada durante os primeiros meses ou anos de vida. Hofhuis *et al.* encontraram fluxos expiratórios reduzidos aos 6 e aos 12 meses em prematuros displásicos<sup>62</sup>. Tepper *et al.*<sup>43</sup> compararam crianças com DBP, prematuros saudáveis e lactentes a termo menores de 1 ano de idade, através da técnica da Compressão Torácica Rápida, tendo encontrado, nos displásicos, uma redução significativa na CVF e nos fluxos expiratórios. Os pacientes deste estudo, no decorrer do primeiro ano de vida, apresentaram um aumento progressivo da CVF, porém, os fluxos permaneceram metade do normal aos 17 meses de idade. De maneira semelhante, Mallory *et al.*<sup>63</sup> observaram que, durante os primeiros 3 anos de idade, a capacidade vital retornava ao normal, persistindo, no entanto, uma obstrução severa de vias aéreas inferiores em todos os pacientes com DBP moderada a severa.

Juntos, estes resultados são consistentes com a noção de que o crescimento dos pulmões e das vias aéreas ocorre de acordo com o curso natural da DBP, havendo uma melhora progressiva nos volumes pulmonares, de acordo com o crescimento do parênquima pulmonar através da multiplicação dos alvéolos, podendo, entretanto, permanecer uma substancial obstrução das vias aéreas inferiores.

Ao contrário do que classicamente se imaginava, alguns autores não encontraram diferenças na prevalência de alterações respiratórias ao comparar neonatos que necessitaram de VM ou O<sub>2</sub> inalatório, tampouco observando relação significativa entre o PIP utilizado, a duração da VM e alterações na função pulmonar<sup>34,50,51,64</sup>. Coates *et al.* sugeriram que a redução de fluxos fosse explicada através de um aumento na resistência de grandes vias aéreas, provavelmente secundária ao parto prematuro, e que a DMH e/ou os tratamentos ventilató-

rios neonatais provocassem, de maneira sobreposta, uma elevação na resistência das pequenas vias aéreas, o que poderia explicar a maior incidência de doenças obstrutivas neste grupo no decorrer dos anos<sup>36</sup>.

### **Avaliação funcional em crianças e adolescentes**

#### **Prematuros sem DBP**

A maioria dos estudos de função pulmonar realizados em crianças maiores e adolescentes nascidos prematuramente e considerados "saudáveis" refere-se a grupos de prematuros nascidos nas décadas de 70 e 80, na era pré-surfactante, quando também não era rotineiro o uso antenatal de esteróides. Nesta época, além de existir uma alta mortalidade, as terapêuticas ventilatórias eram significativamente mais agressivas, visto que por muito tempo desconhecia-se a idéia de dano pulmonar por barotrauma, volutrauma ou toxicidade por oxigênio. Estes fatores tornam os grupos de prematuros que atualmente egressam dos centros de terapia intensiva neonatal substancialmente diferentes daqueles anteriormente estudados, tanto no que diz respeito ao grau de prematuridade quanto aos tratamentos recebidos durante a internação neonatal, tornando-os dificilmente comparáveis uns aos outros.

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

Apesar de alguns estudos terem demonstrado melhora dos sintomas respiratórios e até mesmo da função pulmonar no decorrer da infância e da adolescência<sup>34,48,61,64-66</sup>, há evidências crescentes de que muitas alterações possam persistir até a infância tardia ou mesmo até a idade adulta<sup>31,33,46,50,55,65,67,68</sup>. Doyle<sup>66</sup>, ao medir função pulmonar de prematuros menores de 1.000 g aos 14 anos e comparar a controles a termo, relatou que, embora a incidência de sintomas e a prevalência de asma e de re-hospitalizações entre os dois grupos tenham sido semelhantes, mesmo entre os portadores de DBP, os fluxos expiratórios encontravam-se reduzidos nos prematuros (32% *versus* 8% nos controles), com 22% apresentando repercussões clínicas. Por outro lado, as variáveis que refletem os volumes pulmonares e o alçapamento de ar foram semelhantes nos dois grupos. Chan *et al.* observaram que, enquanto a complacência e o volume de gás total normalizavam no decorrer do primeiro ano de vida (refletindo uma multiplicação acelerada dos alvéolos), a *condutância* permanecia reduzida no decorrer dos anos seguintes, sugerindo pouco *catch-up* no calibre das vias aéreas<sup>69</sup>. Schraeder *et al.* não encontraram alterações significativas na função pul-

monar, sintomas respiratórios e hiper-reatividade em um grupo de prematuros (ventilados e não-ventilados, displásicos e não-displásicos), testados com 10 a 11 anos de idade. No entanto, o grupo de prematuros apresentou função pulmonar reduzida se comparado a crianças a termo, embora estes resultados não tenham sido estatisticamente significativos, provavelmente pelo pequeno número de pacientes testados ( $n = 30$ ). Além disso, os questionários preenchidos pelos pais ou responsáveis demonstraram uma história respiratória prévia mais complicada nestas crianças<sup>48</sup>.

A maior parte dos estudos de seguimento longitudinal demonstrou uma melhora apenas de volumes pulmonares, enquanto os fluxos expiratórios geralmente permaneciam alterados durante a infância e a adolescência. Assim, existe a preocupação de que possa ocorrer uma acelerada deterioração da função pulmonar na vida adulta, favorecendo o surgimento de doença obstrutiva crônica precoce<sup>33,64</sup>.

### **Prematuros com DBP**

A alteração de função pulmonar em crianças com história de DBP já é fato conhecido. A maioria dos estudos com pacientes que apresentaram DMH<sup>46,50</sup> e/ou DBP<sup>31-34,36,46,50,55,61,63,64,66-68,70-72</sup> demonstrou um aumento da incidência de sibilância (até 60% entre os 7-10 anos)<sup>65</sup> e comprometimento da função pulmonar<sup>35,66</sup>, com alterações principalmente obstrutivas (hiperinsuflação, redução de complacência e aumento de resistência) durante a infância e a adolescência. Em 2004, Robin *et al.*<sup>17</sup> examinaram a função pulmonar de crianças com história de DBP utilizando manobras expiratórias forçadas completas e observaram uma redução significativa de função pulmonar no grupo displásico, caracterizada por sinais de obstrução leve a moderada (redução de fluxos) e alçapamento aéreo, comparados a controles normais a termo. Não foi encontrada correlação estatística significativa entre os fluxos e o peso de nascimento, idade gestacional, dias de VM ou O<sub>2</sub>. Além disso, 50% dos pacientes com história de DBP tinham sibilância recorrente.

Jacob *et al.* relataram ainda uma reduzida tolerância ao exercício em crianças de 10 anos com história de DBP. Este grupo utilizava 93% da sua reserva ventilatória durante o exercício, em comparação aos 59% utilizados por um grupo controle a termo<sup>73</sup>. A transferência de monóxido de carbono durante o repouso e o exercício também demonstrou-se reduzida em sobreviventes de DBP, além da redução na saturação de oxigênio, quando comparados a crianças a termo, testadas aos 7 anos de idade<sup>74</sup>, provavelmente refletindo uma alteração significativa e persistente no desenvolvimento da superfície de trocas gasosas<sup>60</sup>.

Algumas alterações características de DBP foram observadas em estudos histopatológicos<sup>75</sup>, com redução do número de alvéolos, espessamento do septo interalveolar, desarranjo de tecido elástico e fibroso, dilatação de ductos e hiperdistensão alveolar, além de redução do calibre e hipertrofia do músculo liso das vias aéreas, atelectasias e espessamento capilar, em análises de

casos típicos de DBP. Alterações semelhantes, embora em menor extensão, foram encontradas também em pacientes que necessitaram apenas de mínima pressão positiva em VM<sup>75</sup>. Esta seqüência de danos deve, teoricamente, afetar adversamente o crescimento e o desenvolvimento pulmonar, levando às alterações clínicas e funcionais observadas posteriormente.

Diversos estudos de seguimento de pacientes com DBP demonstram alterações pulmonares inclusive durante a adolescência e a idade adulta<sup>76</sup>. Apesar de uma melhora relativa ao longo da infância<sup>65</sup>, o acompanhamento dessas crianças a longo prazo tem revelado persistência de anormalidades pulmonares, com redução de fluxos aéreos, sugerindo obstrução e hiper-responsividade das vias aéreas<sup>77</sup>. Esta permanência de alterações ventilatórias poderia significar uma adição de efeitos adversos relacionados ao parto pré-termo somado à DBP, em uma idade na qual há um crescimento somático acelerado, fazendo com que as vias aéreas não consigam acompanhar este ritmo de crescimento. Estes resultados poderiam, assim, ser decorrentes do manejo neonatal referente principalmente ao modo de ventilação assistida e à freqüente exposição (até há poucos anos) a altas doses de esteróides sistêmicos utilizados para prevenir ou tratar quadros de DBP<sup>60</sup>. Sabe-se, atualmente, que os corticosteróides atrasam e alteram o processo de alveolarização no pulmão em desenvolvimento. Pequenos prematuros que foram a óbito por DBP apresentam, à necropsia, pulmões extremamente "simplificados", com aumento do tamanho e redução importante do número de alvéolos, bem como uma vasculatura displásica. Estas alterações parecem persistir por meses em animais expostos à VM excessiva<sup>78</sup>.

Os principais estudos de função pulmonar em prematuros durante a infância e adolescência estão demonstrados na Tabela 2.

### **Considerações finais**

A prematuridade, os eventos que a provocam e as intervenções que dela decorrem alteram de maneira permanente, em maior ou menor grau, o desenvolvimento do sistema respiratório. O estudo da influência destes eventos na gênese da DPCP é um tema importante na área da neonatologia e pneumologia pediátrica. A avaliação do impacto de exposições pré e pós-natais na saúde respiratória a curto prazo é facilitada pela recente emergência de técnicas objetivas para a mensuração de função pulmonar em lactentes<sup>44</sup>. O padrão de crescimento e de desenvolvimento das vias aéreas e do parênquima pulmonar durante o primeiro ano de vida em prematuros ainda não foi bem definido. Um melhor entendimento das alterações funcionais do sistema respiratório que ocorrem durante o crescimento é essencial para determinar como os insultos perinatais podem produzir danos agudos e crônicos em vias aéreas e parênquima pulmonar e, potencialmente, para propor melhores estratégias de prevenção e tratamento da doença pulmonar crônica durante a infância<sup>43</sup>.

**Tabela 2** – Principais estudos de função pulmonar em prematuros na infância e adolescência

Autor	Pacientes	Idade ao TFP	Método	Principais resultados
Coates et al. <sup>36</sup>	7 PMT c/ VM 7 PMT s/ O <sub>2</sub> 7 RNT	6-10 anos	Espirometria Pletismografia	Fluxos ↓ em todos os PMT (principalmente VM e DBP)
Smyth et al. <sup>67</sup>	9 PMT c/ DBP	8 anos	Espirometria, broncoprovocação, pletismografia, diluição hélio	PMT c/ ↑ VR/CPT, ↓ fluxos e ↑ hiper-reatividade
Mansell et al. <sup>49</sup>	26 PMT sadios 18 PMT c/ VM + DMH 18 RNT	5-9 anos	Espirometria, pletismografia, diluição hélio, washout N <sub>2</sub>	Dois grupos PMT c/ fluxos e condutância semelhantes, mas ↓ em relação aos RNT
Galdès-Sebaldt et al. <sup>51</sup>	49 PMT 24 RNT	10-13 anos	Espirometria, broncoprovocação, DLCO, pletismografia	PMT c/ alçapamento aéreo e ↓ fluxos; ↑ HB; ↓ DLCO em PMT
Kitchen et al. <sup>34</sup>	209 PMT 60 RNT	8 anos	Espirometria, pletismografia	FP comparável aos RNT e s/ relação c/ eventos perinatais
Rona et al. <sup>53</sup>	2.036 PMT e RNT	6,5-11 anos	Espirometria	Baixo peso ao nascer associado à redução de fluxos
Parat et al. <sup>55</sup>	15 PMT c/ DBP 9 PMT sadios 10 RNT	7-10 anos	Espirometria, teste exercício C <sub>L</sub> e R <sub>L</sub> e diluição hélio	R <sub>L</sub> ↑, C <sub>L</sub> ↓ e fluxos ↓ nos DBP e, em menor grau, em PMT s/ DBP; intolerância leve aos exercícios
Hakulinen et al. <sup>46</sup>	20 PMT c/ DBP 11 PMT c/ DPC 20 RNT	7-11 anos	Espirometria, pletismografia, DLCO	PMT (todos) com fluxos ↓ e capacidade de difusão; volumes normais. ↓ DLCO em PMT
McLeod et al. <sup>29</sup>	292 PMT 574 RNT	8-9 anos	Espirometria, tolerância ao exercício	Fluxos e volumes ↓ nos PMT, mais hiper-reatividade; associação com VM e O <sub>2</sub> , mas não com PN e IG
Pelkonen et al. <sup>31</sup>	12 PMT c/ DBP 17 PMT s/ DBP 22 RNT	8-14 anos	Espirometria, broncoprovocação	PMT c/ fluxos ↓ (principalmente os c/ DBP); DBP mais hiper-reativos
Giacoaia et al. <sup>40</sup>	12 PMT c/ DBP 12 PMT s/ DBP 12 RNT	Idade escolar	Espirometria	DBP c/ ↓ fluxos; PMT s/ DBP c/ ↓ fluxos, mas NS
Jacob et al. <sup>72</sup>	15 PMT c/ DBP 15 PMT s/ DBP	Idade escolar	Espirometria Pletismografia	DBP c/ fluxos ↓, CRF e VR ↑; volumes similares
Schraeder et al. <sup>48</sup>	30 PMT 45 RNT	10-11 anos	Espirometria, broncoprovocação	PMT com fluxos ↓ e hiper-reatividade ↑, mas NS
Doyle et al. <sup>64</sup>	67 PMT < 1 kg 86 PMT 1-1,5 kg	8 e 14 anos	Espirometria, pletismografia	Com melhora progressiva, mas PMT c/ fluxos sempre menores; volumes normais

TFP = teste de função pulmonar; PMT = prematuro; VM = ventilação mecânica; RNT = recém-nascido a termo; DBP = displasia broncopulmonar; diluição hélio = método para medir volumes pulmonares por diluição de hélio; VR = volume residual; CPT = capacidade pulmonar total; DMH = doença da membrana hialina; DLCO = difusão do monóxido de carbono; FP = fluxo pulmonar; C<sub>L</sub> = complacência pulmonar; R<sub>L</sub> = resistência pulmonar; PN = peso ao nascer; IG = idade gestacional; NS = não significativo.

### Referências

- Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 1996;98:931-7.
- Doyle L. Outcome at 5 years of age of children of 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics*. 2001;108:134-41.
- Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8:73-81.
- Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Brochopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8:63-71.
- Fenton A, Mason E, Clarke M, Field D. Chronic lung disease following neonatal ventilation – II. Changing incidence in a geographically defined population. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:24-7.



6. Speer C, Silverman M. Issues relating to children born prematurely. *Eur Respir J*. 1998;12:13-6.
7. Eber E, Zach M. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax*. 2001;56:317-23.
8. Thurlbeck W. Postnatal growth and development of the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111:803-44.
9. Thurlbeck W. Prematurity and the developing lung. *Clin Perinatol*. 1992;19:497-518.
10. Stick S. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. *Thorax*. 2000;55:587-94.
11. Albertine K, Jones G, Starcher B, Bohnsack J, Davis P, Cho S, et al. Chronic lung injury in preterm lambs – disordered respiratory tract development. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:945-58.
12. Kotecha S, Silverman M. Chronic complications of prematurity. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis: Mosby; 1999. p. 488-520.
13. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol*. 2001;18:1-9.
14. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia*. *New Engl J Med*. 1967;276:357-68.
15. Bancalari E, Abdenour G, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979;95:819-23.
16. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics*. 1999;103:759-65.
17. Robin B, Kim Y, Huth J, Klocksieben J, Torres M, Tepper RS, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:236-42.
18. Shenann AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lenoxx K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82:527-32.
19. Hansen TW, Wallach M, Dey AN, Boivin P, Vohr B, Oh W. Prognostic value of clinical and radiologic status on day 28 of life for subsequent course in very low birthweight (<1500 g) babies with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15:327-31.
20. Stevenson DK, Wright LL, Lemons J, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1632-9.
21. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723-9.
22. Northway Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child*. 1990;65:1076-81.
23. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:83-7.
24. Yuksel B, Greenough A. Lung function in 6-20 month old infants born very preterm but without respiratory troubles. *Pediatr Pulmonol*. 1992;14:214-21.
25. Merth I, de Winter J, Borsboom G, Quanjer P. Pulmonary function during the first year of life in healthy infants born prematurely. *Eur Respir J*. 1995;8:1141-7.
26. Stahlman M, Hedvall G, Dolanski E, Faxelius G, Burko H, Kirk V. A six-year follow-up of clinical hyaline membrane disease. *Pediatr Clin North Am*. 1973;20:433-46.
27. McCormick MC, Workman DK, Brooks-Gunn J, Peckham GJ. Hospitalization of very low birthweight children at school age. *J Pediatr*. 1993;122:360-5.
28. Kitchen W, Ford G, Doyle L, Rickards A, Kelly E. Health and hospital readmissions of very low birthweight and normal birthweight children. *Am J Dis Child*. 1990;144:2213-8.
29. McLeod A, Ross P, Mitchell S, Tay D, Hunter A, Paton J, et al. Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls. *Arch Dis Child*. 1996;74:188-94.
30. Chan KN, Elliman A, Bryan E, Silverman M. Respiratory symptoms in children of low birth weight. *Arch Dis Child*. 1989;64:1294-304.
31. Pelkonen A, Hakulinen A, Turpeinen M. Bronchial ability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1178-84.
32. Chan KN, Elliman A, Bryan E, Silverman M. Clinical significance of airway responsiveness in children of low birth weight. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7:251-8.
33. Andréasson B, Lindroth M, Mortensson W, Svenningsen N, Jonson B. Lung function eight years after neonatal ventilation. *Arch Dis Child*. 1989;64:108-13.
34. Kitchen WH, Olinsky A, Doyle LW, Ford GW, Murton LJ, Slonim L, et al. Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study. *Pediatrics*. 1992;89:1151-8.
35. Stocks J, Godfrey S. The role of artificial ventilation, O2 and CPAP in the pathogenesis of lung damage in neonates, assessed by serial measurements of lung function. *Pediatrics*. 1976;57:352-62.
36. Coates AL, Bergsteinsson H, Desmond K, Outerbridge EW, Beaudry PH. Long term pulmonary sequelae of premature birth with and without idiopathic respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1977;90:611-6.
37. Elder D, Hagan R, Evans S, Benninger H, French N. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Arch Dis Child*. 1996;76:165-71.
38. Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan P, Heaf DP, Reid J, Pearson MG. Maternal asthma, premature birth, and the risk of respiratory morbidity in schoolchildren in Merseyside. *Thorax*. 1995;50:525-30.
39. Greenough A, Giffin FJ, Yuksel B. Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr*. 1996;85:772-7.
40. Giacoia GP, Venkataraman PS, West-Wilson KI, Faulkner MJ. Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1997;130:400-8.
41. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:492-500.
42. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. Functional assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:23-30.
43. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:513-9.
44. Jones M, Castile R, Davis S, Kisling J, Filbrun D, Flucke R, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants - normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:353-9.
45. Tepper RS, Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15:357-61.
46. Hakulinen A, Järvenpää A, Turpeinen M, Sovijärvi A. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:353-60.
47. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82:69-74.
48. Schraeder B, Czajka C, Kalman D, McGeady S. Respiratory health, lung function, and airway responsiveness in school-age survivors of very-low-birth-weight. *Clin Pediatr*. 1998;37:237-46.
49. Mansell A, Driscoll J, James L. Pulmonary follow-up of moderately low birth weight infants with and without respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1987;110:111-5.
50. Chan K, Noble-Jamieson C, Elliman A, Bryan E, Silverman M. Lung function in children of low birth weight. *Arch Dis Child*. 1989;64:1284-93.
51. Galdès-Sebaldt M, Sheller J, Groggaard J, Stahlman M. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7:259-64.
52. Yuksel B, Greenough A. Neonatal respiratory support and lung function abnormalities at follow-up. *Respir Med*. 1992;86:97-100.
53. Rona R, Gulliford M, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ*. 1993;306:817-20.
54. Nikolajev K, Heinonen H, Hakulinen A, Lansimies E. Effects of intrauterine growth retardation and prematurity on spirometric flow values and lung volumes at school age in twin pairs. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25:367-70.
55. Parat S, Moriette G, Delaperche M, Escourrou P, Denjean A, Gaultier C. Long-term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dysplasia and premature birth. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20:289-96.
56. Groneck P, Götz-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer C. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics*. 1994;93:712-8.
57. Pierce M, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1995;19:371-8.

58. Hoo A, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr*. 2002;141:652-8.
59. Gappa M, Stocks J, Merkus P. Lung growth and development after preterm birth – further evidence [Letter to the Editor]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:399-400.
60. Jobe AH. An unknown: lung growth and development after very preterm birth [Editorial]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1529-30.
61. Gerhardt T, Hehre D, Feller R, Reifenberg L, Bancalari E. Serial determination of pulmonary function in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 1987;110:448-56.
62. Hofhuis W, Huysman MW, van der Wiel EC, Holland WP, Hop WC, Brinkhorst G, et al. Worsening of V<sub>max</sub>FRC in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favorable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1539-43.
63. Mallory G, Chaney H, Mutich R, Motoyama E. Longitudinal changes in lung function during the first three years of premature infants with moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1991;11:8-14.
64. Doyle LW, Chavasse R, Ford GW, Olinsky A, Davis NM, Callanan C. Changes in lung function between age 8 and 14 years in children with birth weight of less than 1,501 g. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27:185-90.
65. Blayney M, Kerem E, Whyte H, O’Brodvich H. Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age. *J Pediatr*. 1991;118:201-6.
66. Doyle LW. Growth and respiratory health in adolescence of the extremely low-birth weight survivor. *Clin Perinatol*. 2000;27:421-33.
67. Smyth J, Tabachnik E, Duncan W, Reilly B, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1981;68:336-40.
68. Tepper R, Morgan W, Cota K, Taussig L. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1986;109:1040-6.
69. Chan KN, Wong YC, Silverman M. Relationship between lung mechanics and childhood lung function in children of very low birthweight. *Pediatr Pulmonol*. 1990;8:74-81.
70. Baraldi E, Fillipone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:149-55.
71. Merth I, de Winter J, Zonderland H, Borsboom G, Quanjer P. Pulmonary function in infants with neonatal chronic lung disease with or without hyaline membrane at birth. *Eur Respir J*. 1997;10:1606-13.
72. Jacob S, Coates A, Lands L, MacNeish C, Riley S, Hornby L, et al. Long-term pulmonary sequelae of severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1998;133:193-200.
73. Jacob SV, Lands LC, Coates AL, Davis GM, MacNeish CF, Hornby L, et al. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1925-9.
74. Mitchell SH, Teague WG. Reduced gas transfer at rest and during exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1406-12.
75. Margraf L, Tomaszefski J, Bruce M, Dahms B. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:391-400.
76. Northway Jr WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1990;323:1793-9.
77. Sadeghi H, Lowenthal D, Dozor AJ. Inspiratory flow limitation in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26:167-72.
78. Coalson JJ, Winter V, deLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:640-6.

## Correspondência:

Marcus Jones  
Hospital São Lucas – Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB)  
Av. Ipiranga, 6690  
CEP 90610-000 – Porto Alegre, RS  
E-mail: mhjones@puccrs.br