FABIANNE MAISA DE NOVAES ASSIS DANTAS

FUNÇÃO PULMONAR E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS QUE NASCERAM COM PREMATURIDADE MODERADA E TARDIA AVALIADAS NA IDADE ESCOLAR

RECIFE,

2017

Fabianne Maisa de Novaes Assis Dantas

Função pulmonar e variabilidade da frequência cardíaca em crianças que nasceram com prematuridade moderada e tardia avaliadas na idade escolar

.

Tese apresentada ao curso de Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Coorientadora: Lívia B. de Andrade.

Área de concentração: Abordagens quantitativas em saúde;

Linha de pesquisa: Clínica e epidemiologia das afecções imuno-alérgicas e infecciosas.

RECIFE,

2017

Catalogação na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa- CRB4-1010

D192f Dantas, Fabianne Maisa de Novaes Assis.
Função pulmonar e variabilidade da frequência cardíaca em crianças que nasceram com prematuridade moderada e tardia avaliadas na idade escolar / Fabianne Maisa de Novaes Assis Dantas. – 2017.
113 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Recife, 2017.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Recém-nascido prematuro. 2. Espirometria. 3. Oscilometria. 4. Sistema nervoso autônomo. 5. Doenças respiratórias. I. Sarinho, Emanuel Sávio Cavalcanti (Orientador). II. Título.

618.92 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-319)

FABIANNE MAISA DE NOVAES ASSIS DANTAS

FUNÇÃO PULMONAR E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS QUE NASCERAM COM PREMATURIDADE MODERADA E TARDIA AVALIADAS NA IDADE ESCOLAR

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovada em: 25/08/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. José Ângelo Rizzo (Examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Profa. Dra. Daniella Cunha Brandão (Examinador externa)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Murilo Carlos Amorim de Britto (Examinador externo)
Instituto de Medicina Integral Fernando Figueira - IMIP

Profa. Dra. Cyda Maria Albuquerque Reinaux (Examinador externa)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR
Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Profª. Drª. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ernani Rodrigues Carvalho Neto

DIRETOR CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETORA
Profa. Dra. Vânia Pinheiro Ramos

COORDENADORA DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

COLEGIADO

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Profa. Dra. Luciane Soares de Lima (Coordenadora)
Profa. Dra. Claudia Marina Tavares de Araújo (Vice-Coordenadora)
Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz
Profa. Dra. Ana Bernarda Ludermir
Profa. Dra. Andréa Lemos Bezerra de Oliveira
Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto
Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho
Profa. Dra. Estela Maria Leite Meirelles Monteiro
Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva
Prof. Dr. José Ângelo Rizzo
Profa Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos
Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima
Prof. Dr. Paulo Sávio Angeiras de Góes
Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira
Profa. Dra. Poliana Coelho Cabral
Profa. Dra. Sílvia Wanick Sarinho
Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann
(Mayra Ruana de Alencar Gomes - Representante discente - Doutorado)
(Amanda Araújo das Merces - Representante discente -Mestrado)

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Profa. Dra. Bianca Arruda Manchester de Queiroga
Profa. Dra. Cleide Maria Pontes
Profa. Dra. Daniela Tavares Gontijo
Profa. Dra. Kátia Galeão Brandt
Profa. Dra. Margarida Maria de Castro Antunes
Profa.Dra. Maria Wanderleya de Lavor Coriolano Marinus
Profa. Dra. Rosalie Barreto Belian
Profa. Dra. Silvia Regina Jamelli

SECRETARIA
Paulo Sergio Oliveira do Nascimento (Secretário)
Juliene Gomes Brasileiro
Nilan Rodrigues da Silva Costa

A minha mãe Antonia (in memorian), que se faz presente em todos os dias da minha vida. De onde está sei que olhas por mim, sofre com as minhas dores e vibra com as minhas conquistas.

Aos meus filhos:

meu lindo, carinhoso e amado filho Matheus, que apesar de seus quatro anos de idade, compreendeu minha ausência e foi meu maior motivador. Se muitas vezes pensei em desistir, foi você, seu "Bom dia" e abraço ao acordar ou sua alegria ao ver minha chegada que me davam força para continuar seguindo;

e meu pequeno e forte Heitor, que ainda em meu ventre suportou comigo todos os dias dos últimos meses de jornada intensa, as noites sem dormir, as angústias... foi por você que busquei a serenidade quando o desespero surgia.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, em quem encontrei força e paz, sempre.

Aos meus pais pelo exemplo de vida, dignidade, força e sabedoria; pela condução da minha vida e construção do meu caráter; por terem me ensinado a lutar e conquistar meus ideais; por terem me dado um dos maiores bens que eu poderia desejar - a educação – e por não terem medido esforços para que eu chegasse a essa etapa da minha vida.

Ao meu esposo, pela compreensão, pela tolerância nos momentos de desatinos, pelo apoio, por cuidar de mim e de nossos filhos, por estar sempre ao meu lado.

Às minhas irmãs, por me fazerem acreditar no meu potencial e me incentivarem a ir sempre mais além.

Ao meu orientador Professor Dr. Emanuel Sarinho, paciente e organizador dos meus pensamentos desconexos, pela credibilidade e por ter compartilhado comigo seu tempo, suas ideias, seus conhecimentos e sua sabedoria imprescindíveis para a concretização dessa tese.

À minha coorientadora Profa. Dra. Lívia Andrade por me estimular e me acompanhar nesta jornada, pelo apoio, ensinamentos e dedicação.

Aos amigos do Hospital das Clínicas e PROCAPE, pelo carinho, pela convivência, pelas palavras de força tão importantes para que eu acreditasse que esse momento chegaria.

A minha querida chefe e amiga Andrea Granjeiro, por sua infinita compreensão, bondade e ajuda indispensáveis para a finalização desse trabalho.

Às queridas amigas e companheiras de turma do doutorado Ana Paula, Leila, Michela e Valeska. Obrigada pela amizade, pela companhia, pelos conhecimentos compartilhados, pelas palavras de incentivo e conforto, por não me deixarem desistir!

Ao Professor Dr. Ângelo Rizzo, pelas portas abertas, pela confiança ao compartilhar comigo o laboratório de função pulmonar e possibilitar a realização desse trabalho, pela inspiração, pelo aprendizado, por ter despertado em mim o interesse pela pesquisa.

Aos Professores Décio Medeiros e Dário Sobral pelo apoio, ensinamentos e contribuição com a pesquisa.

À amiga e colaboradora Emilly Nepomuceno, pela companhia e auxílio tão significativos durante toda a pesquisa.

Às amigas Daniela Maux, Daniella Cunha, Giselle Paiva, Patrícia Neves pela amizade, pelo incentivo contínuo, pelos momentos de lazer, e especialmente, a Dani C. pela solicitude e contribuições inestimáveis às melhorias da tese.

Às alunas e colaboradoras Natália e Vanessa que não mediram esforços para estarem comigo durante a coleta de dados.

Aos amigos José Sérgio e Mário Henriques por me apresentaram o mundo da variabilidade da frequência cardíaca e pela contribuição na viabilização da pesquisa.

Às médicas Pediatras do Hospital das Clínicas e IMIP, especialmente Dra. Geyse e Dra. Márcia, por terem aberto as portas dos seus serviços e possibilitarem esse trabalho.

À Sra. Dilma, supervisora do Lar Fabiano de Cristo, e aos professores sempre atenciosos e prestativos, pela disponibilidade em ajudar com a pesquisa.

Às crianças voluntárias e suas mães que gentilmente me ajudaram e colaboraram com o trabalho, acreditando junto comigo que de alguma forma este estudo ajudaria as crianças nascidas prematuras.

Aos funcionários da secretaria da Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, representados aqui por Paulo, Juliene e Érica.

Aos professores da Pós-graduação em saúde da criança e do adolescente pela dedicação e ensinamentos no período do doutorado.

"O fim duma viagem é apenas o começo de outra. É preciso ver o que não foi visto, ver outra vez o que se viu já, ver na primavera o que já se viu no verão, ver de dia o que se viu de noite, com sol onde primeiramente a chuva caía, ver a seara verde, o fruto maduro, a pedra que mudou de lugar, a sombra que aqui não estava. É preciso voltar aos passos que foram dados, para os repetir, e traçar caminhos novos ao lado deles.É preciso recomeçar a viagem. Sempre. O viajante volta já."

José Saramago, ***Viagem a Portugal***

RESUMO

Introdução: O nascimento prematuro pode alterar a estrutura e a função pulmonar neonatal e aumentar o risco para morbidades respiratórias mesmo em recém-nascidos (RNs) com prematuridade moderada e tardia. Ele também parece reduzir a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) desses RNs, medida de função do sistema nervoso autônomo (SNA) que demonstra a habilidade do coração em manter a estabilidade dos sistemas biológicos em resposta aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais. É possível que função pulmonar e VFC persistam alteradas ao longo da infância, comprometendo o desempenho do sistema cardiorrespiratório e tornado-os mais vulneráveis às morbidades diversas, com impacto na qualidade de vida. Considerando que o maior percentual de nascimentos prematuros é de pré-termo moderado e tardio e que as pesquisas nessa área e com essa população são escassas, torna-se relevante investigar possíveis alterações da função pulmonar e autonômica neste grupo, na idade escolar. **Métodos**: Crianças nascidas com prematuridade moderada e tardia, de ambos os sexos, com idade entre 5 e 10 anos, acompanhadas no ambulatório de egressos de dois hospitais públicos da cidade (Grupo pré-termo), e crianças da mesma faixa etária, nascidas a termo, recrutadas por conveniência dos ambulatórios de puericultura dos referidos hospitais e de uma creche pública local (Grupo controle) foram submetidas à avaliação da função pulmonar, por meio da oscilometria de impulso e espirometria, e da VFC, por meio de registro eletrocardiográfico de curta duração (15 minutos). **Resultados:** Um total de 123 crianças foram avaliadas. As médias dos valores das variáveis espirométricas e oscilométricas analisadas (VEF1, CVF, VEF1/CVF, R5Hz, R20Hz, R5-R20, X5Hz, Fres e AX) não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A média de VEF1% do predito foi de 92,7 no grupo pré-termo e 94,8 no grupo controle ($p = 0,617$) e a média R5Hz % do predito foi de 95,2 no grupo pré-termo e 96,6 no grupo controle ($p = 0,799$). O mesmo foi observado na resposta broncodilatadora para as variáveis VEF1 e R5Hz, onde a média de ΔVEF1% do predito foi de 11,03 no grupo pré-termo e 9,9 no grupo controle ($p = 0,630$), e a média de R5Hz % do predito foi de -13,8 no grupo pré-termo e -14,6 no grupo controle ($p = 0,789$). As medidas de VFC, estudadas no domínio do tempo e da frequência, foram semelhantes nos dois grupos. As medianas de RMSSD, PNN50% e HF, índices que representam predominantemente a atividade parassimpática do SNA, foram de 45,5 e 48 ($p = 0,385$), 25 e 21,7 ($p = 0,661$), 1037 e 794 ($p = 0,957$) nos grupos pré-termo e controle, respectivamente. **Discussão**: Esses achados sugerem menor comprometimento do sistema respiratório e autonômico advindo da prematuridade na amostra de pré-termo estudada e/ou um potencial de recuperação das disfunções desses sistemas entre os pré-termo com equalização das funções na idade escolar, o que pode explicar a menor frequência de morbidades na amostra estudada. **Conclusão**: Crianças nascidas com prematuridade moderada e tardia apresentam função pulmonar e variabilidade da frequência cardíaca semelhante às crianças nascidas a termo, quando avaliadas na idade escolar.

Palavras chaves: Recém-nascido prematuro. Espirometria.oscilometria. Sistema nervoso autônomo. Doenças respiratórias.

ABSTRACT

Introduction: Premature birth may alter infants structure and pulmonary function, despite gestational age, and increase the risk for respiratory morbidities in newborns with moderate to late prematurity. It also appears to reduce infants heart rate variability (HRV) of these newborns, a parameter for autonomic nervous system (ANS) function which evidences the heart's ability of maintaining the biological systems' stability in response to either physiological or environmental stimuli. It is also possible that pulmonary function and HRV remain altered throughout childhood, compromising the cardiorespiratory system performance and making children more vulnerable to several morbidities, impacting their life quality. Considering the higher percentage of premature births are of moderate to late preterm infants and the scarcity of researches in this area of study and population, it is important to investigate possible autonomic and pulmonary function alterations in school age children born from moderate to late premature births. **Methods:** Moderate and late premature birth children, both gender, ages 5 to 10, accompanied at the outpatient ambulatory of two public hospitals of the city (preterm group) and children of the same age with registered full term birth, recruited by convenience from the childcare outpatient clinics at the referred hospitals and a local public day care (Control group) were tested for their pulmonary function, through impulse oscillometry and spirometry and HRV using a short electrocardiographic record duration (15 minutes). **Results:** A total number of 123 children were evaluated. The averages of spirometric and oscilometric variables (FEV1, FVC, FEV1/FVC, R5Hz, R20Hz, R5-R20, X5Hz, Fres and AX) obtained did not evidenced statistically significant difference between the groups. The mean FEV1% predicted was 92.7 in the preterm group and 94.8 in the control group ($p = 0.617$) and the mean R5Hz% of predicted was 95.2 in the preterm and 96.6 in the control group ($p = 0.799$). The same was observed in the bronchodilator response for the FEV1 and R5Hz variables, where the mean ΔVEF1% of predicted was 11.03 in the preterm group and 9.9 in the control group ($p = 0.630$), and the mean of R5Hz% of predicted was -13.8 in the preterm group and -14.6 in the control group ($p = 0.789$). Same results were observed for bronchodilator response on FEV1 and R5Hz variables, the mean ΔVEF1% of predicted was 11.03 in the preterm group and 9.9 in the control group ($p = 0.630$), and the mean of R5Hz% of predicted was -13.8 in the preterm group and -14.6 in the control group ($p = 0.789$). HRV measures on time and frequency presented similar medians in both groups. The medians of RMSSD, PNN50% and HF, which represent predominantly the parasympathetic activity of the ANS, were 45.5 and 48 ($p = 0.385$), 25 and 21.7 ($p = 0.661$), 1037 and 794 ($p = 0.957$) in the preterm and control groups, respectively. **Discussion:** Data found suggests a decreased compromise of the respiratory and autonomic system derived of prematurity in the studied population and/or a potential recovery of these systems dysfunction on preterm infants tending to equalization of the functions during school age, which may explain the lower morbidities frequency in sample population. **Conclusion:** Moderate to late premature birth children and full term birth children present similar pulmonary function and heart rate variability when evaluated at school age.

Keywords: Infant premature. Spirometry Oscillometry. Autonomic nervous system. Respiratory diseases.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO 14

2 REVISÃO DA LITERATURA 17

2.1 Introdução 17
2.2 Definição e classificação do nascimento pré-termo 19
2.3 Aspectos epidemiológicos 21
2.4 Morbidade relacionada ao nascimento pré-termo 22
2.5 Crescimento e desenvolvimento pulmonar 25
2.6 Distúrbios respiratórios neonatais em pré-termo moderados e tardios 27
2.7 Função pulmonar e prematuridade 29
2.8 Avaliação da função pulmonar pela oscilometria de impulso 31
2.9 Atividade física e prematuridade 38
2.10 Variabilidade da frequência cardíaca e prematuridade 39
2.11 Análise da variabilidade da frequência cardíaca 45

3 MÉTODOS 52

3.1 Delineamento do estudo 52
3.2 População e amostragem 52
3.3 Período e local de estudo 52
3.4 Critérios de elegibilidade 53
3.5 Definição das variáveis 53
3.6 Métodos de coleta de dados 56
3.7 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca 58
3.8 Avaliação da função pulmonar 59
3.8.1 Oscilometria de impulso (IOS) 60
3.8.2 Espirometria 61
3.8.3 Prova broncodilatadora 62
3.9 Avaliação do nível de atividade física 62

3.10 Avaliação das morbidades respiratórias 63
3.11 Análise estatística 64
3.12 Aspectos éticos 64

4. RESULTADOS 65

5. DISCUSSÃO 77

5.1 Função pulmonar de crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar ... 77
5.2 Função autonômica de crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar 80
5.3 Morbidades respiratórias em crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar 82
5.4 Nível de atividade física e função pulmonar em crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar 83
5.5 Função autonômica e nível de atividade física em crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar 84

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO 85

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS 86

REFERÊNCIAS 88

APENDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO 106
APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE MORBIDADES RESPIRATÓRIAS 108
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 109
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 111
ANEXO B - QUESTIONÁRIO PARA AVALIAR O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA ... 113

1 APRESENTAÇÃO

Nos últimos anos vem crescendo o número de estudos desenvolvidos com pré-termo buscando conhecer os efeitos dos diferentes graus de prematuridade e intervenções realizadas no período neonatal sobre a função pulmonar, as alterações estruturais desencadeadas pela interrupção do desenvolvimento pulmonar intrauterino e a capacidade de retomar esse crescimento pulmonar no período pós-natal e recuperar os prejuízos precoces e tardios da prematuridade sobre a função pulmonar. (COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010). Isso tem permitido entender melhor os desfechos respiratórias indesejados apresentados por essa população. Entretanto, a maioria desses estudos abrange a população de muito pré-termo ou pré-termo extremo, pelo maior gravidade clínica e risco de desenvolverem displasia broncopulmonar e doença pulmonar crônica (CHAKRABORTY; MCGREAL; KOTECHA, 2010; COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010). Os poucos estudos que avaliaram a função pulmonar dos pré-termo moderado (PTM) e tardio (PTT) restringem-se ao período neonatal ou à idade pré-escolar. Estudos realizados na idade escolar e adolescência são escassos e os disponíveis apresentam resultados conflitantes (KOTECHA et al., 2012; OLAGUÍBEL RIVERA et al., 2005; THUNQVIST et al., 2016).

Considerando que a maior prevalência de nascimentos prematuros é de PTM e PTT e que estes se encontram no período sacular de maturação pulmonar, sendo também vulneráveis, podem desenvolver diversas morbidades respiratórias e requerer intervenções terapêuticas invasivas potencialmente lesivas, como oxigenoterapia e assistência ventilatória mecânica (JOSHI; KOTECHA, 2007). Sendo assim, o nascimento prematuro somado às possíveis repercussões negativas dessas medidas terapêuticas podem aumentar as chances de disfunção pulmonar e doenças respiratórias (MCEVOY et al., 2013). Dependendo do grau de prematuridade e da intensidade da agressão, os danos à função pulmonar podem ser significativos, persistir ao longo da infância e impactar diretamente no desempenho físico-funcional e, consequentemente, na qualidade de vida (ALI; GREENOUGH, 2012; VOLLSSAETER et al., 2015).

O nascimento prematuro também pode interferir no processo de maturação do sistema nervoso autônomo, levando a um desequilíbrio simpático-vagal e redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (SELIG et al., 2011), uma medida da função autonômica, com influência sobre a capacidade de resposta adaptativa dos sistemas biológicos aos múltiplos estímulos ambientais, predispondo-o à instabilidade e ao aparecimento de doenças (TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996). Essa imaturidade autonômica também foi relatada em PTM

e PTT, contudo ainda não está claro se esse padrão perdura ou se há recuperação com o avançar da idade. E se isso ocorre, em que momento a VFC se equipara a das crianças nascida a termo.

Essas questões a respeito das repercussões tardias da prematuridade sobre a função pulmonar e autonômica nessa população específica de crianças pré-termo, ainda não respondidas despertaram o interesse no desenvolvimento dessa pesquisa, que foi conduzida pela pergunta: Crianças nascidas pré-termo moderado e tardio têm alteração da função pulmonar e autonômica na idade escolar? A hipótese estudada foi: Crianças nascidas pré-termo moderado e tardio apresentam alteração da função pulmonar e autonômica quando avaliadas na idade escolar.

A admissão no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como aluna do doutorado, viabilizou a realização desse estudo, sob a orientação do Prof.ª Dr. Emanuel Sarinho e coorientação da Prof.ª Dra. Lívia Andrade, compreendido na linha de pesquisa: Clínica e epidemiologia das afecções imuno-alérgicas e infecciosas, que teve como objetivos:

- Geral:
  - Determinar se escolares nascidos pré-termo moderados ou tardios apresentam prejuízo da função pulmonar e desequilíbrio da função autonômica quando comparados com crianças nascidas a termo.

- Específicos:
  - Avaliar a função pulmonar na idade escolar das crianças nascidas pré-termo moderado e tardio e comparar com as crianças nascidas a termo;
  - Avaliar a função autonômica na idade escolar das crianças nascidas pré-termo moderado e tardio e comparar com as crianças nascidas a termo;
  - Descrever as morbidades respiratórias das crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar e comparar com as das crianças nascidas a termo;
  - Comparar o nível de atividade física dos escolares pré-termo moderados e tardios com escolares nascidos a termo.;

O estudo iniciou-se com uma ampla revisão da literatura sobre as disfunções pulmonares relacionadas ao nascimento prematuro, as principais morbidades respiratórias e suas possíveis consequências e a atividade do sistema nervoso autônomo avaliada pelos índices de VFC. A seguir, desenvolveu-se um protocolo da pesquisa para o levantamento de informações via preenchimento de formulários, consulta de prontuários e realização de exames para avaliação da função pulmonar e autonômica. Esse processo é descrito com detalhes no capítulo Métodos. Toda a pesquisa se manteve fiel em respeitar as diretrizes da ética em pesquisa. Os resultados obtidos foram descritos de forma a atender aos objetivos do estudo, e se iniciou pela caracterização geral da amostra incluindo dados demográficos das crianças e suas mães, socioeconômicos, perfil clínico neonatal, morbidades respiratórias e nível de atividade física, seguida de uma apresentação das medidas de função pulmonar e autonômica obtidas, comparação entre os grupos e observância quanto aos critérios de normalidade. Na discussão os resultados foram analisados e interpretados com base na literatura pertinente buscando responder os objetivos do estudo. Nas considerações finais, procuramos ressaltar os achados mais relevantes e as implicações destes para a assistência aos pacientes pediátricos com histórico de prematuridade moderada e tardia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Introdução

A prematuridade tem elevada prevalência e acarreta danos e sequelas aos recém-nascidos que conseguem vencer o período neonatal de risco, além de ser considerada uma importante causa de mortalidade infantil (BLENCOWE et al., 2012; LIU et al., 2012). Dentre os desfechos adversos da prematuridade destacam-se os de origem respiratória, sendo frequentes tosses, chiados, pneumonia, asma, uso de medicações inaladas e reospitalizações (GREENOUGH, 2008; KOTECHA; DUNSTAN; KOTECHA, 2012; KUZNIEWICZ et al., 2013). Essas morbidades parecem acometer também os pré-termo moderados e tardios; a despeito de serem equiparados fisiologicamente e metabolicamente aos recém-nascidos a termo (ALI; GREENOUGH, 2012).

As evidências de função pulmonar alterada no período neonatal de pré-termo moderado e tardio sugerem que a interrupção do processo normal de crescimento e desenvolvimento do sistema respiratório, decorrente do nascimento prematuro, contribui para uma maior vulnerabilidade às disfunções respiratórias, que pode persistir na infância e alcançar a vida adulta, aumentando a morbimortalidade tardia (COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010). Disfunção pulmonar está presente mesmo naqueles considerados saudáveis, assintomáticos, sem doenças respiratórias e com histórico de poucas intervenções no período neonatal. Isso pode indicar que as alterações na função pulmonar podem ser consequência dos aspectos inerentes à prematuridade em si.(ALI & GREENOUGH, 2012; FRIEDRICH et al., 2007).

Sendo a maior prevalência de nascimentos pré-termo do tipo moderado e tardio e com o aumento da sobrevida dos nascimentos pré-termo (LAWN et al., 2013), pode haver nas crianças sobreviventes redução da qualidade de vida pela função pulmonar alterada, com limitações para a realização de atividades próprias à faixa etária e importantes para a aquisição de habilidades, desenvolvimento neuropsicomotor e social, como a participação em jogos e brincadeiras e a prática da atividade física (LAZZOLI et al., 1998).

A prematuridade também parece afetar o processo de maturação do sistema nervoso autônomo (SNA), um dos responsáveis pelo controle das interações entre os diferentes componentes do organismo e pela manutenção da homeostasia (SELIG et al., 2011). A

variabilidade da frequência cardíaca (VFC), medida da função autonômica, tem sido utilizada como um marcador sensível e precoce de comprometimentos da saúde sinalizando a eficiência dos mecanismos autonômicos em adaptarem-se às mais variadas circunstâncias (KUROSAWA et al., 2007; VANDERLEI et al., 2009a). Em pré-termo no período neonatal ela encontra-se reduzida, demonstrando uma menor maturidade e menor capacidade adaptativa às alterações do meio, o que pode comprometer a manutenção da saúde e predispor à morbidades diversas (FYFE et al., 2015; HUNT, 2006). Avaliações comparativas entre recém-nascidos pré-termo moderado e tardio e a termo são escassas e ainda restam dúvidas se e em que momento os pré-termo alcançam o estado de maturação autonômica das crianças nascidas a termo.

Além disso, e embora alguns estudos tenham demonstrado alteração tanto da função pulmonar quanto da VFC em crianças pré-termo (NORTHWAY et al., 1990; COALSON, 2003; FRIEDRICH et al., 2007a; ALI; GREENOUGH, 2012; SELIG et al., 2011; UMETANI et al., 1998; VERKLAN; PADHYE, 2004) não encontramos estudos relacionando essas duas variáveis até o momento.

Diante disso e considerando a íntima relação entre as funções cardíaca e respiratória torna-se relevante investigar a existência de alteração da função pulmonar e da função autonômica e a interação destas com morbidades respiratórias e o nível de atividade física em crianças pré-termo moderado e tardio na idade escolar.

O conhecimento das características deste grupo populacional e a compreensão dos possíveis fatores de risco e prognóstico poderão subsidiar e direcionar as ações dos serviços de saúde envolvidos na sua assistência e, dessa forma, contribuir para a redução dos indicadores de saúde, principalmente o de mortalidade infantil, pois a principal forma de intervir e prevenir os agravos ou riscos associados à prematuridade é justamente conhecendo e monitorando esses fatores.

Esse capítulo de revisão tem por objetivo fornecer uma base teórica de sustentação para a pesquisa e resultou do levantamento e análise das publicações a cerca do tema. Para isso, foram selecionados os trabalhos mais relevantes publicados nos últimos anos, a partir de pesquisa bibliográfica, empregando os descritores recém-nascido prematuro, espirometria, oscilometria, sistema nervoso autônomo e doenças respiratórias, utilizando bancos de dados eletrônicos (MEDLINE -Bireme, SCIELO, Lilacs e PubMed).

2.2 Definição e classificação do nascimento pré-termo

A idade gestacional (IG) é calculada a partir do primeiro dia do último ciclo menstrual normal e é expressa em dias completos ou semanas completas. Com base nesse cálculo, o recém-nascido (RN) pode ser classificado em pré-termo, termo ou pós-termo. O RN é considerado "termo" quando nasce com 37 semanas completas (37 7/7) a 42 semanas incompletas (42 6/7) ou com 259 a 293 dias de gestação. Quando ele nasce a partir da 42ª semana (42 7/7), ou com mais de 293 dias de gestação, é denominado pós-termo. O nascimento é definido como pré-termo quando acontece com menos de 37 semanas (36 semanas e seis dias - 36 6/7) ou menos de 256 dias de gestação, contados a partir do primeiro dia do último ciclo menstrual (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1977, 2004).

Essa classificação é importante por indicar o grau de maturação fisiológica e os riscos de morbidade e mortalidade inerentes às diferentes IG, que devem ser considerados na avaliação inicial e contínua do neonato. Os limites de IG utilizados, bem estabelecidos no passado, consideravam que nesses intervalos de IG os RNs possuíam características e desfechos neonatais semelhantes. No entanto, é crescente o número de publicações que vem demonstrando desfechos significativamente diferentes em RNs de IG próximas, e a partir desses achados, novos termos e limites de IG para classificação foram propostos com o intuito de uniformizar a caracterização dos grupos. (BROWN et al., 2014; REDDY et al., 2011; TITA et al., 2009).

Em dezembro de 2012, em Bethesda, nos Estados Unidos, uma equipe formada por representantes da *National Institute of Child Health and Human Development* (Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano), *American College of Obstetricians and Gynecologists* (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas), *American Academy of Pediatrics* (Academia Americana de Pediatria), *Society for Maternal-Fetal Medicine* (Sociedade de Medicina Materno-Fetal), *March of Dimes Foundation* (Fundação Marcha de Dimes) e *World Health Organization –WHO* (Organização Mundial de Saúde) recomendou substituir a designação "a termo" por três categorias: "termo precoce" (IG a partir de 37 semanas a 38 semanas 6/7), " a termo" (IG a partir de 39 semanas a 41 semanas 6/7) e "termo tardio" (IG a partir de 42 semanas). A frequência de desfechos neonatais adversos encontrados em RNs considerados "a termo" sob essa nova designação foi substancialmente menor que os encontrados nos "termo precoce" e "termo tardio" (PRACTICE, 2016).

Em relação ao subgrupo de pré-termo, definições mais precisas também têm sido

extensivamente debatidas. Anteriormente esse grupo era classificado como pré-termo moderado (quando nasce com 32 a 36 semanas e 6 dias de gestação), muito pré-termo (quando nasce com 28 a 31 semanas e 6 dias de gestação) e extremo pré-termo (quando nasce com menos de 28 semanas de gestação) (HOWSON; CP, KINNEY MV, LAWN JE. MARCH OF DIMES, 2012). Contudo, aqueles nascidos entre 34 e 36 semanas, pela proximidade do termo, passaram a ser frequentemente denominados *"*próximos ao termo*"* e equiparados a eles do ponto de vista fisiológico e metabólico. Então, em 2005, num encontro organizado pelo *National Institute of Child Health and Human Development* – NICHD (Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano), após constatar que os lactentes nascidos com idade gestacional entre 34 a 36 semanas apresentavam riscos maiores de morbidade e de mortalidade que os nascidos a termo, foi sugerido substituir a expressão "próximo ao termo" por "pré-termo tardio" (PTT) por refletir melhor o estágio de desenvolvimento, imaturidade fisiológica e riscos manifestados por esse subgrupo de RNs (ENGLE, 2006; RAJU et al., 2006). Essa preocupação em caracterizar adequadamente esses lactentes é adicionalmente justificada pela maior frequência de nascimentos atribuída a esta categoria (BLENCOWE et al., 2013). Desde então é recomendado que o pré-termo seja, classificado como "moderado" quando ele nascer com 32 (0/7) a 33 (6/7) semanas, e "tardio" quando ele nascer com 34 (0/7) semanas, contados a partir do primeiro dia do último período menstrual normal da mãe (ENGLE, 2006). A classificação do recém-nascido quando a idade gestacional atualmente indicada está descrita no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação do recém-nascido quando a idade gestacional

Classificação	**IG**
Pré-termo	
Pré-termo extremo (PTE)	IG < 28 semanas
Muito pré-termo (MPT)	28 ≤ IG < 32 semanas
Pré-termo moderado (PTM)	32 ≤ IG < 34 semanas
Pré-termo tardio (PTT)	34 ≤ IG < 37 semanas
Termo	
Termo precoce (TP)	37 ≤ IG < 39 semanas
Termo (T)	39 ≤ IG < 41 semanas
Termo tardio (TT)	IG = 42 semanas
Pós-termo (PT)	IG > 42 semanas

IG = idade gestacional. Fonte: ENGLE (2006); RAJU et al. (2006).

2.3 Aspectos epidemiológicos

O nascimento pré-termo constitui um grave e crescente problema de saúde mundial. Considerada a principal causa de mortalidade neonatal e a segunda maior causa direta de morte em crianças menores de 5 anos, a prematuridade vem sendo descrita como uma epidemia que atinge tanto países em desenvolvimento, como o Brasil, quanto países ricos e desenvolvidos, como os Estados Unidos. (LIU et al., 2012; BLENCOWE et al., 2012; HARRISON; GOLDENBERG, 2016; SMID; STRINGER; STRINGER, 2016). Dados de 184 países revelam que no ano de 2010 aproximadamente 15 milhões de crianças nasceram prematuras, com prevalência variando entre 5% na Europa e 18% em países da África. EUA e Brasil ocupam, respectivamente, a sexta e a décima posição no *ranking* mundial. No Brasil, a prevalência de partos prematuros foi de 9,2% (BLENCOWE et al., 2012; HOWSON; CP, KINNEY MV, LAWN JE. MARCH OF DIMES, 2012). Em 2003, 12,3% dos nascimentos nos Estados Unidos eram prematuros. Isso representou um aumento de 31% na taxa de prematuridade desde 1981 (RAJU et al., 2006).

Atualmente, PTM e PTT constituem o maior subgrupo de lactentes pré-termo, contribuindo com mais de 80% dos nascimentos prematuros nos Estados Unidos (OSTERMAN et al., 2015). Resultados semelhantes foram estimados em uma análise que envolveu registros de 41 países no período de 1990 a 2010, onde mais 84% do grupo de pré-termo eram moderados e tardios. (HOWSON; CP, KINNEY MV, LAWN JE. MARCH OF DIMES, 2012). Nos Estados Unidos, a maior contribuição para o aumento dos nascimentos prematuros também foi de PTT (RAJU et al., 2006).

Dados de 2015 indicam que a prematuridade foi a principal causa global de morte, não só no período neonatal, mas também nas crianças menores de 5 anos e que este cenário está longe de ser modificado. Uma projeção da mortalidade avaliada em 166 países aponta que em 2030 o nascimento prematuro continuará a ser a principal causa de morte nos menores de 5 anos. O nascimento prematuro em 2013 foi responsável por 15% das mortes neonatais; em 2030 é esperado que esse percentual atinja 18% (LIU et al., 2015).

No Brasil, a taxa de mortalidade neonatal é de 11,2 por mil nascidos vivos, sendo a prematuridade e o baixo peso ao nascer os principais fatores associados à morte neonatal, em especial os de extremo baixo peso ao nascer. A prematuridade moderada e tardia contribuiu com 17,1% das mortes neonatais por prematuridade, nove vezes maior que a chance de morte neonatal encontrada em recém-nascidos a termo (LANSKY et al., 2014).

Apesar de a mortalidade em crianças menores de cinco anos por prematuridade vir reduzindo lentamente, com uma taxa de redução anual em torno de 2,1%, esta redução está bem aquém da meta prevista pelos "Objetivos de Desenvolvimento do Milênio", compromisso dos governos integrantes das Nações Unidas de melhorar a saúde infantil e reduzir em 2/3 a mortalidade infantil entre 1990 e 2015 (LIU et al., 2015). Este panorama anuncia a necessidade de investimento em ações de redução do parto prematuro evitável e melhoria na atenção a estes recém-nascidos mais vulneráveis.

2.4 Morbidade relacionada ao nascimento pré-termo

O advento de novas terapias e mudanças nas práticas de assistência perinatal mudaram consideravelmente as perspectivas de sobrevivência dos nascimentos prematuros nas últimas décadas (BLENCOWE et al., 2012; SAIGAL; DOYLE, 2008). A administração do surfactante exógeno, o uso do corticóide antenatal, a introdução de estratégias ventilatórias menos invasivas, como a pressão positiva contínua nas vias aéreas por via nasal (CPAP nasal), e mais protetivas, como a redução das pressões de distensão pulmonar e do volume corrente alvo (CARVALHO; SILVEIRA; PROCIANOY, 2013), a adoção do método Mãe Canguru e o melhor suporte nutricional contribuíram para o aumento da sobrevida dos pré-termo (CONDE-AGUDELO; DÍAZ-ROSSELLO, 2016; FLOR-DE-LIMA; ROCHA; GUIMARAES, 2012; MWANSA-KAMBAFWILE et al., 2010; PIEPER et al., 2003). As elevadas taxas de letalidade anteriormente encontradas, atualmente foram substituídas por taxas de sobrevivência que alcançam até 95%, em países desenvolvidos (LAWN et al., 2013).

Apesar da melhoria na assistência ao RN pré-termo, este frequentemente apresenta uma série de desfechos adversos que não se limitam ao período neonatal. Dos recém-nascidos que sobrevivem à prematuridade, muitos enfrentam disfunções e sequelas neurológicas, cognitivas, respiratórias, auditivas e visuais (BLENCOWE et al., 2012; SAIGAL; DOYLE, 2008). Isso os torna mais dependentes de cuidados da família e dos profissionais de saúde ao longo da vida, aumenta a morbimortalidade tardia e produz grande impacto familiar, financeiro e social (BLENCOWE et al., 2012; PETROU et al., 2006; SAIGAL; DOYLE, 2008).

As disfunções e doenças pulmonares são comuns em pré-termo e acometem particularmente aqueles com prematuridade extrema e baixo peso ao nascer, que frequentemente desenvolvem Displasia Broncopulmonar (DBP), doença caracterizada pela

dependência de oxigenoterapia por mais de 28 dias após o nascimento (JOBE; BANCALARI, 2001). Alterações da função pulmonar, tosse, chiado, pneumonia, asma, maior uso de medicações inaladas e oxigenoterapia e frequentes reospitalizações têm sido frequentemente associados ao nascimento pré-termo, podendo ser verificados precocemente, no período neonatal, e persistir na infância, adolescência e na vida adulta (ALI; GREENOUGH, 2012; VOLLSSAETER et al., 2015).

Com o aumento da idade gestacional, a progressão das etapas do processo de crescimento e desenvolvimento/maturação dos sistemas e a aproximação do nascimento a termo, espera-se que esses RNs sejam funcionalmente mais aptos, mais capazes de suportar as adversidades do ambiente extrauterino e de sofrer menos danos. Nesse sentido, algumas evidências sugerem que o RN PTT pode assemelhar-se fisiologicamente e metabolicamente ao RN a termo, possuindo assim riscos mínimos de desenvolver, pela imaturidade, problemas respiratórios, por exemplo. (ACOOG., 2003; HERBERT, 1997). Contudo, uma recente e crescente literatura vem contradizendo essas informações e revelando que o PTM e o PTT são mais vulneráveis que o nascido a termo, tanto no período neonatal quanto após a alta hospitalar. Os riscos de disfunções, morbidades e mortalidade dessas crianças são significativamente maiores que das nascidas a termo (COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010b; HAMILTON; MARTIN; VENTURA, 2013; OSTERMAN et al., 2015; SHAPIRO-MENDOZA et al., 2008). Hipotermia, hipoglicemia, icterícia, convulsões, distúrbios alimentares, disfunções respiratórias e imunológicas, e maior susceptibilidade à infecção são os achados mais comuns (HIBBARD et al., 2010; RAJU, 2012; RAJU et al., 2006). Nos campos neurológico, psicológico, emocional, cognitivo, social e comportamental também há registros de maior comprometimento dos PTT quando comparados aos RN nascidos a termo (BARON et al., 2011, 2012; BHUTTA et al., 2002; CHYI et al., 2008; MORSE et al., 2009; PETRINI et al., 2009). O risco de atraso no desenvolvimento e dificuldades no aprendizado escolar em crianças menores de 5 anos que foram PTT é 36% maior que as nascidas a termo (MORSE et al., 2009). São também mais propensos a apresentarem paralisia cerebral, retardo mental e esquizofrenia (TEUNE et al., 2011). Maior risco de desenvolver distúrbios psicológicos, emocionais e comportamentais em PTM e PTT foi verificado numa coorte de crianças acompanhadas desde o nascimento até a idade adulta (20 a 36 anos de idade) (MOSTER; LIE; MARKESTAD, 2008) .

Lactentes PTT também são mais propensos a serem admitidos na UTI neonatal (HIBBARD et al., 2010), necessitarem dos serviços de emergência ou serem reinternados após alta hospitalar (ESCOBAR; CLARK; GREENE, 2006; HAROON et al., 2014;

HIBBARD et al., 2010; RAJU et al., 2006). Num estudo que acompanhou 26.703 crianças nos 6 primeiros meses de vida, as taxas de reospitalização avaliadas entre 15 e 182 dias após a alta hospitalar foi de 3,6% para os nascidos com 41 semanas e 9,1%, para os nascidos com 34 semanas (ESCOBAR; CLARK; GREENE, 2006). As principais causas de reospitalizações identificadas em outro estudo foram insuficiência respiratória, apnéia, febre, icterícia a vômitos (BOYLE et al., 2012). A mortalidade infantil no primeiro ano de vida foi cerca de 4 vezes maior entre as crianças nascidas com prematuridade tardia que nas nascidas a termo (TEUNE et al., 2011).

Dos transtornos encontrados em PTM e PTT merecem destaque os de origem respiratória. Uma revisão sistemática de 2010 confirma que, em comparação com crianças nascidas a termo, todas as formas de disfunções pulmonares ocorrem em frequências mais altas nos lactentes PTM e PTT (HIBBARD et al., 2010). As condições pulmonares encontradas no período neonatal estão relacionadas com a imaturidade desse órgão e incluem síndrome do desconforto respiratório (SDR), taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN), pneumonia, insuficiência respiratória hipóxica, hipertensão pulmonar e apneia da prematuridade (COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010). Pós-alta hospitalar, maior frequência de desconforto respiratório e reospitalização também foram encontradas (RAJU et al., 2006).

Apesar desses achados descritos na literatura não terem a mesma magnitude dos encontrados em pré-termo extremos, eles nos fazem acreditar que a maior imaturidade e consequente vulnerabilidade neonatal e pós-alta de lactentes PTM e, particularmente, PTT foi subestimada no passado. Colin et al. (2008) fazem um alerta aos profissionais de saúde para o elevado risco que esses RNs apresentam de desenvolverem problemas respiratórios pela maior fragilidade respiratória devida à imaturidade pulmonar, com número de hospitalizações e tempo de estadia hospitalar semelhante aos encontrados em pré-termo extremos, e recomendam avaliação e monitorização contínua desta população, não só no período neonatal, mas durante toda a infância. (COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010; SHAPIRO-MENDOZA et al., 2008). Dessa forma, há de fato uma população de crianças mais susceptíveis a apresentarem, em magnitude considerável, uma variedade de morbidades e, como o maior percentual dos nascimentos prematuros são PTM e PTT, e não de pré-termo extremos, essas crianças se tornarão a maior demanda dos serviços de saúde, com impacto na saúde pública nacional. (MOSTER; LIE; MARKESTAD, 2008) (HIBBARD et al., 2010). Ademais, frequentemente essas crianças não são incluídas em programas de acompanhamento do desenvolvimento em longo prazo. Diante disso, verifica-se a necessidade da implementação

de medidas de prevenção e promoção da saúde dessas crianças com fins de redução da morbimortalidade tardia (MORSE et al., 2009).

2.5 Crescimento e desenvolvimento pulmonar

A significativa morbidade e mortalidade neonatal observada em pré-termo por vezes é devida a uma deficiente troca gasosa realizada por um sistema pulmonar imaturo (MCEVOY et al., 2013), ou consequente aos frequentes insultos advindos de patologias ou das próprias intervenções terapêuticas impostas a um tecido no curso de um complexo, contínuo e vulnerável processo de desenvolvimento (WIGTON et al., 1993). Logo, o conhecimento das etapas normais de crescimento e desenvolvimento do sistema respiratório fetal e da estrutura e função pulmonar esperada para cada IG ajuda a compreender as repercussões respiratórias negativas que poderão surgir com o nascimento prematuro.

O pulmão é um dos últimos órgãos a atingir um nível de maturação adequada no período fetal, e, por esse motivo, o grau de maturação pulmonar é por vezes utilizado para indicar a de outros órgãos e sistemas fetais. O desenvolvimento do sistema respiratório fetal começa com cerca de três semanas após a concepção e continua até os oito anos após o nascimento (HERBERT, 1997). Contudo, recentes estudos sobre o crescimento pós-natal das vias aéreas distais sugerem que, não só os alvéolos, mas também os bronquíolos crescem em tamanho até a idade aproximada de 22 anos (JOSHI; KOTECHA, 2007). Alveolarização por *catch-up* foi verificada em crianças prematuras até, pelo menos, a idade escolar (YAMMINE et al., 2016).

Todo o processo é didaticamente dividido em períodos cronológicos que progridem sucessivamente até o pulmão adquirir características estruturais e funcionais de promover uma ventilação alveolar e troca gasosa compatíveis com a sobrevivência extrauterina. Até a 7ª semana de gestação, o pulmão encontra-se no período embrionário, caracterizado pela organogênese dos tecidos primordiais do sistema respiratório, com formação dos brotos pulmonares e ramificações que se estendem até os brônquios subsegmentares (HERBERT, 1997; MERKUS; HAVE-OPBROEK; QUANJER, 1996; RAMACHANDRAPPA et al., 2011; SMITH et al., 2010).

O período seguinte, denominado fetal, corresponde à maturação funcional do pulmão e compreende os estágios pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar, denominados de acordo com o aspecto histológico encontrado (figura 1). O estágio pseudoglandular, assim

chamado pelo aspecto glandular que o pulmão assume, se estende até a 16ª semana de gestação e é caracterizado pela formação da via aérea condutora e rudimentar rede vascular. Por volta da 16ª semana as 16 gerações de ramificação bronquioloar estão concluídas (HERBERT, 1997; MERKUS; HAVE-OPBROEK; QUANJER, 1996; RAMACHANDRAPPA et al., 2011; SMITH et al., 2010).

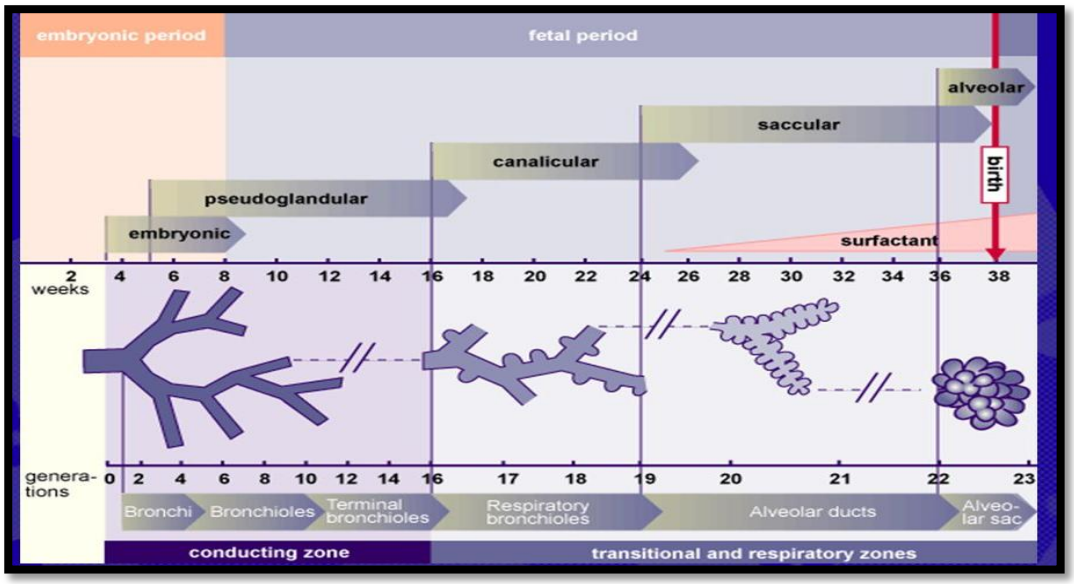

Figura 1: Estágios do crescimento e desenvolvimento pulmonar. Fonte: http://www.embryology.ch/anglais/rrespiratory/phasen07.html

Da 16ª até a 26 ª semana de gestação, ocorre o estágio canalicular, onde os primeiros bronquíolos e a vascularização do epitélio se diferenciam. Neste estágio nasce a unidade respiratória, os ácinos e, com a diferenciação do epitélio brônquico, aparecem os penumócitos tipo II, produtores de surfactante. Este é uma substância tensoativa que será liberada nos alvéolos para redução da tensão superficial, permitindo a expansão alveolar durante a inspiração e a troca gasosa eficaz. (HERBERT, 1997; MERKUS; HAVE-OPBROEK; QUANJER, 1996; RAMACHANDRAPPA et al., 2011; SMITH et al., 2010)

No estágio sacular, compreendido entre a 26ª e 35 ª semana de gestação, verifica-se a formação dos sáculos, com expansão da superfície de troca gasosa por septação, alongamento e alargamento dos segmentos, adelgaçando o epitélio respiratório. Há também crescimento e aproximação da rede capilar, e maturação do surfactante, aumentando consideravelmente as chances de sobrevida. Os sáculos são capazes de realizar as trocas gasosas, mas não com a eficiência dos alvéolos. A estrutura mais compacta, de paredes espessadas e com surfactante ainda em maturação torna os sáculos menos distensíveis e mais predispostos ao barotrauma

(HERBERT, 1997; MERKUS; HAVE-OPBROEK; QUANJER, 1996; RAMACHANDRAPPA et al., 2011; SMITH et al., 2010).

Em torno da 32ª semana de gestação, os sáculos começam a transformar-se em alvéolos dando início ao estágio seguinte, o estágio alveolar, último estágio do período fetal. Este se estende da 36ª semana de gestação até a infância e é marcado pelo surgimento dos alvéolos propriamente ditos e aparecimento dos poros de Khon, com intensa alveolização e aumento da área de troca gasosa. No termo, o número de alvéolos atinge aproximadamente 80% do encontrado no adulto (HERBERT, 1997; MERKUS; HAVE-OPBROEK; QUANJER, 1996; RAMACHANDRAPPA et al., 2011; SMITH et al., 2010).

Vale salientar que os estágios de crescimento e desenvolvimento pulmonar são contínuos, sem nenhum demarcador preciso entre eles, assim, não se espera que todos os eventos ocorram exatamente naquela semana ou período. Os marcos foram criados com o intuito de facilitar a avaliação da maturação e orientar condutas clínicas. Ademais, a idade gestacional é apenas um dos muitos fatores que influenciam esse processo. O peso ao nascer, ambiente intrauterino, saúde materna, uso de medicamentos na gravidez, nutrição e estilo de vida materno (exercício, estresse, exposição à poluição ou nicotina, uso de álcool ou drogas), o número de fetos, sexo e saúde fetal devem ser considerados (RAJU, 2012; STOCKS; HISLOP; SONNAPPA, 2013).

2.6 Distúrbios respiratórios neonatais em pré-termo moderados e tardios

Os principais distúrbios respiratórios neonatais associados ao nascimento prematuro são Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), taquipnéia transitória do RN (TTRN), insuficiência respiratória hipoxêmica, pneumonia, hipertensão pulmonar e apneia da prematuridade. A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) do RN é uma das consequências inerentes ao nascimento prematuro e acontece devido a uma deficiência quantitativa e/ou qualitativa de surfactante pulmonar. A maior tensão superficial alveolar resultante pode causar colapso alveolar e dificultar a troca gasosa, com hipóxia e insuficiência respiratória. Os sobreviventes de SDR frequentemente sofrem sequelas pulmonares na forma de DBP. Apesar dos efeitos positivos da corticoterapia antenatal e administração neonatal de surfactante, a SDR continua sendo uma importante causa de morbimortalidade neonatal (HIBBARD et al., 2010; RAJU, 2012).

Por volta da 32ª semana de gestação, a quantidade de surfactante começa a aumentar. Em torno da 35ª semana de gestação atinge quantidades significativas com o pico acontecendo na gestação a termo. As contrações uterinas durante o trabalho de parto, e o aumento associado de catecolaminas e esteroides endógenos, estimulam a secreção de surfactante pulmonar pelas células Tipo II para os alvéolos. O início da ventilação pulmonar também contribui para liberação adicional de surfactante. Em PTM e PTT, esses eventos estão deficientes ou ausentes, favorecendo o desenvolvimento da SDR (COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010; SMITH et al., 2010).

A Taquipnéia Transitória do RN (TTRN) é diagnosticada em cerca de 4% a 25,9% dos PTM e PTT, tornando-se a segunda maior morbidade pulmonar encontrada nesses RN. A inadequada remoção do fluido pulmonar é a base fisiopatológica para a TTRN e está associada à ausência do trabalho de parto ativo e a cesariana eletiva (JAIN; EATON, 2006; KESZLER et al., 1992; RAMACHANDRAPPA et al., 2011; ARAÚJO et al., 2012).

PTM e PTT também estão propensos a apresentarem apneia pela imaturidade do tronco cerebral e controle da respiração e/ou pela maior tendência ao colapso das vias aéreas superiores. Apesar de essas condições serem menos frequentes em PTM e PTT em relação aos pré-termo extremos, acontecem em maior frequência e gravidade em relação aos nascidos a termo (BARLOW, 2009a, 2009b; DARNALL; ARIAGNO; KINNEY, 2006; MORETTI et al., 2014).

RN pré-termo que desenvolvem SDR geralmente respondem bem ao uso de surfactante exógeno, mas alguns podem evoluir rapidamente para falência respiratória, com necessidade de assistência ventilatória mecânica (AVM) (REBELLO et al., 2002). A necessidade de intubação e do uso de ventilação com pressão positiva é um potencial fator desencadeador da *ventilator-induced lung injury* - VILI (lesão pulmonar induzida pela ventilação) e, consequentemente, da DBP. O período imediato após o nascimento prematuro é aquele de maior risco para VILI, pois é o momento em que os pulmões estão parcialmente preenchidos pelo líquido amniótico, não uniformemente aerados e frequentemente deficientes em surfactante (CARVALHO; SILVEIRA; PROCIANOY, 2013; CHAKRABORTY; MCGREAL; KOTECHA, 2010; LISTA et al., 2006).

Por conseguinte, os danos ao sistema respiratório podem advir diretamente dos distúrbios respiratórios ou somarem-se aos decorrentes das intervenções terapêuticas, por vezes necessária nesse período. Alguns desses danos podem perdurar ao longo da infância, aumentando a suscetibilidade a infecções respiratórias, asma, hipertensão pulmonar,

hospitalizações de repetição, atraso no neurodesenvolvimento e maior mortalidade, e por vezes alcançar a vida adulta.

2.7 Função pulmonar e prematuridade

Avaliar a função pulmonar em crianças com histórico de prematuridade é importante para conhecer e acompanhar as mudanças que acontecem no sistema respiratório nessa fase de expressivo crescimento e desenvolvimento, para entendimento da evolução da história natural das doenças previamente diagnosticadas. Alguns sinais e sintomas respiratórios neonatais poderão desaparecer com o avançar da idade, mas outros persistirão até a fase adulta, requerendo dessa forma, abordagens terapêuticas diferentes (BEYDON et al., 2007). Ademais, o nascimento prematuro, ao interromper o processo normal de crescimento e desenvolvimento do sistema respiratório, pode produzir alterações na fisiologia e função pulmonar de acordo com o estágio de maturação que foi descontinuado (NORTHWAY et al., 1990).

Provavelmente, em decorrência disso, alguns estudos têm mostrado alterações nos parâmetros funcionais em crianças com histórico de prematuridade. Volumes e fluxos pulmonares reduzidos e sinais de obstrução das vias aéreas (resistência de vias aéreas aumentada e aprisionamento aéreo) foram encontrados em crianças pré-termo, particularmente na presença de DBP ou AVM convencional prévia (ALI & GREENOUGH, 2012). Crianças e adolescentes nascidos prematuramente e com doença pulmonar crônica, mas estáveis clinicamente, mostraram reduzida capacidade de difusão pulmonar quando comparadas aos controles a termo, revelando algum prejuízo no desenvolvimento alveolar. Nos dois grupos, a idade gestacional ao nascimento mostrou-se diretamente proporcional à capacidade de difusão, sugerindo que o grau de desenvolvimento do parênquima pulmonar ao nascimento é um possível determinante do crescimento e desenvolvimento pulmonar subsequente (BALINOTTI et al., 2010).

Mesmo nas crianças sem doenças respiratórias e com prematuridade tardia há relatos de redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) (ALI; GREENOUGH, 2012; FRIEDRICH et al., 2007). As evidências de redução dos fluxos expiratórios máximos e da condutância das vias aéreas em crianças pré-termo saudáveis com diferentes idades gestacionais tem levantado a hipótese de que mesmo as crianças PTM e PTT, sem história prévia de doença respiratória neonatal, podem desenvolver alterações

estruturais com repercussão na função pulmonar (MERKUS, 1996; GREENOUGH, 2007; HJALMARSON; SANDBERG, 2002; HOO et al., 2002; JOBE, 2002).

De fato, a prematuridade, e as consequências do nascimento prematuro, constitui um fator de risco para a disfunção subsequente do parênquima pulmonar e das vias aéreas. Estudos histológicos realizados em pulmões de bebês pré-termo, incluindo aqueles sem doença respiratória vigente, demonstraram alterações estruturais pulmonares da musculatura brônquica, colágeno e elastina (HISLOP; HAWORTH, 1989). Estudos com pré-termo nascidos com 25 a 36 semanas de IG, sem sinais de desconforto respiratório, evidenciam alterações alveolares e em vias aéreas nos primeiros anos de vida (FRIEDRICH et al., 2006; HOO et al., 2002). Achados patológicos de alargamento e redução do número de alvéolos com redução da área de superfície interna e simplificação da estrutura acinar sugerem a prematuridade como um dos possíveis fatores que levam ao crescimento e desenvolvimento anormal do parênquima pulmonar (COALSON, 2003). Anormalidades pulmonares como opacidades e hiperinsuflação também foram encontradas em exames de imagens de tórax de crianças pré-termo com DBP apesar da ausência de sintomas respiratórios (ALI; GREENOUGH, 2012). Deposição incompleta de tecido elástido no parênquima pulmonar e nas vias aéreas também foi encontrada. A consequente alteração da morfologia, com redução do diâmetro e estabilidade das vias aéreas predispõe à limitação do fluxo aéreo o que pode justificar a maior frequencia de obstrução e sibilância em RN pré-termo. Clinicamente, essas crianças se beneficiam de pressão expiratória final positiva (PEEP) por produzir uma "dilatação mecânica" e estabilização dessas vias aéreas imaturas melhorando o fluxo expiratório. A compressão torácica, por outro lado, intensificaria essa obstrução (HENSCHEN et al., 2006).

Apesar de acreditar-se que a função pulmonar possa melhorar com o tempo, alguns efeitos parecem persistir na infância e se refletir na idade adulta, já sendo por vezes responsabilizados pela maior suscetibilidade respiratória às infecções e às bronquiolites (FRIEDRICH et al., 2007; PEI et al., 2010). Em longo prazo, possivelmente elevam o risco de desenvolver doença pulmonar crônica e contribuem para a maior mortalidade tardia (COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010).

Ainda há uma escassez de dados sobre a função pulmonar de crianças PTM e PTTP. A maioria dos estudos com pré-termo é direcionada aos muito pré-termo ou pré-termo extremo, ou aqueles com muito ou extremo baixo peso ao nascer, pelo maior gau de imaturidade, maior gravidade clínica e risco de desenvolverem DBP e doença pulmonar crônica (CHAKRABORTY; MCGREAL; KOTECHA, 2010; COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010;

NARANG et al., 2006). Os que incluem os PTM ou PTT aborda o período neonatal ou idade pré-escolar (GOUYON et al., 2010) e os poucos realizados na idade escolar e adolescência mostram resultados conflitantes (KOTECHA et al., 2012; NARANG; BUSH; ROSENTHAL, 2009; THUNQVIST et al., 2016) Contudo, a maior prevalência de nascimentos pré-termo é de PTM e PTT, os quais se econtram ainda no período sacular ou início do estágio alveolar de maturação pulmonar, sendo também suscetíveis a desfechos respiratórios indesejados (JOSHI; KOTECHA, 2007). Nesse contexto, torna-se relevante estudar a função pulmonar e as características clínicas destas crianças na idade escolar, buscando identificar a existência de prejuízos tardios da prematuridade sobre a função pulmonar.

Além disso, o interesse em outras técnicas de avaliação funcional pulmonar vem ganhando espaço no meio científico, podendo-se destacar a *impulse oscillometry* – IOS (oscilometria de impulso), técnica que possibilita mensurar as propriedades mecânicas do sistema respiratório com maior sensibilidade em detectar alterações pulmonares que a espirometria. Embora a espirometria seja um método bem estabelecido para avaliar a função pulmonar medindo volumes e fluxos expiratórios, ela requer significativa cooperação das crianças e a necessidade de manobras de expiração forçada, o que limita muito seu uso nas mais novas ou naquelas com déficit cognitivos. Por outro lado, a IOS exige apenas que a criança respire normalmente através de um bocal conectado ao equipamento contribuindo para maior exequibilidade na população pediátrica e menor influência do aumento do tônus brônquico eventualmente ocasionado pela manobra forçada (KOTECHA et al., 2012; OLAGUÍBEL RIVERA et al., 2005; THUNQVIST et al., 2016).

Por ser uma técnica de avaliação da função pulmonar menos conhecida e utilizada na prática clínica e fornecer medidas relativamente complexas e, por vezes, de difícil interpretação, o próximo tópico dessa revisão faz uma breve descrição da técnica, das medidas obtidas e das recomendações para interpretação.

2.8 Avaliação da função pulmonar pela oscilometria de impulso

A IOS é um tipo de Técnica de Oscilação Forçada (TOF), onde, durante a respiração o equipamento emite ondas mecânicas sonoras, gerando pequenas oscilações de pressão que são transmitidas ao sistema respiratório (BEYDON et al., 2007; DESIRAJU; AGRAWAL, 2016).

As ondas mecânicas sonoras se sobrepõem às ondas de fluxo e pressão da respiração do paciente e a reflexão destas ondas é captada e medida por um aparelho, o pneumotacógrafo

(figura 2). A análise e a comparação das ondas mecânicas sonoras enviadas pelo dispositivo (alto-falante) com aquelas captadas pelo pneumotacógrafo e sua integração com as medidas de fluxo (transdutor de fluxo) e de pressão (transdutor de pressão) ao nível da boca, fornecem dados sobre as propriedades mecânicas do sistema respiratório que possibilitam o cálculo das componentes da impedância respiratória (BEYDON et al., 2007; DESIRAJU; AGRAWAL, 2016).

A impedância do sistema respiratório (Zsr) é a soma de todas as forças que se opõe ao impulso gerado. Resistência (Rsr) e reatância (Xsr) são os componentes da Zsr. Rsr é o componente resistivo da Zsr, representando a energia necessária para propagar a onda de pressão através das vias aéreas (central e periférica), tecido pulmonar e resistência da parede torácica. Normalmente a resistência das vias aéreas centrais predomina, dependendo do calibre e estrutura da parede das vias aéreas periféricas, enquanto a resistência do tecido pulmonar e da parede torácica são geralmente insignificantes. Portanto, Rsr pode ser considerada uma medida sensível do calibre das vias aéreas centrais ou periféricas, a depender da frequência analisada (SHIRAI; KUROSAWA, 2016; SMITH; REINHOLD; GOLDMAN, 2005).

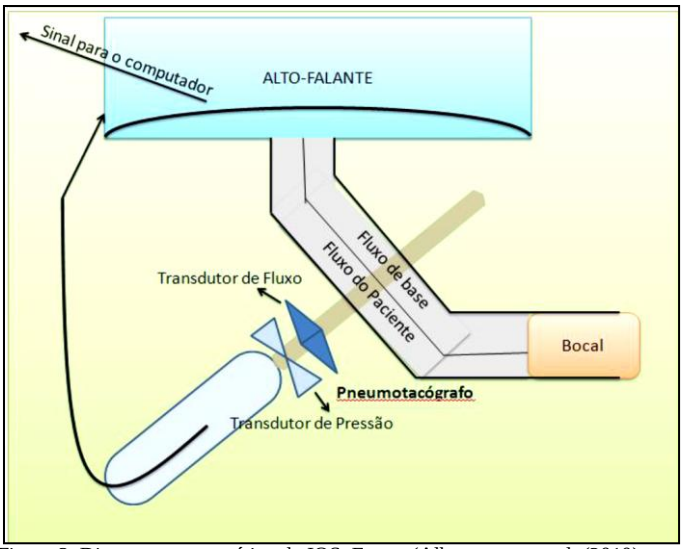

Figura 2. Diagrama esquemático da IOS. Fonte: (Albuquerque et al. (2010).

Durante a técnica, as crianças são instruídas a manter a cabeça em posição neutra, colocar a boca bem ajustada em torno do bocal e a respirar calmamente e normalmente por 30 a 40 segundos. Nesse período, elas não podem falar, tossir nem deglutir. Para minimizar a perda de pressão oscilatória decorrente da elevada complacência das bochechas e das vias aéreas superiores, é solicitado à criança pressionar suavemente suas mãos contra as bochechas (figura 3) (OOSTVEEN et al., 2003).

Figura 3. Orientação e demonstração da técnica de oscilometria de impulse pelo examinador. Fonte: folder do equipamento. Disponível em: http://www.carefusion.com /documents / brochures / respiratory -care/ cardiopulmonary/RC_IOS_Impulse_Spirometry _BR_EN.pdf

As ondas mecânicas sonoras com frequências mais baixas atingem a profundidade dos pulmões até os alvéolos, enquanto as de maior frequência alcançam o nível das vias aéreas de maior calibre, de modo que o sinal refletido fornece informações sobre as propriedades mecânicas de diferentes regiões do sistema respiratório (BEYDON et al., 2007; DESIRAJU; AGRAWAL, 2016).

A IOS mede a Rsr em uma variedade de frequências (5 à 20Hz). Numa oscilação de baixa frequência (5Hz), o valor de resistência resultante (R5Hz) representa a resistência total das vias aéreas, por alcançar os tecidos mais distais; enquanto numa oscilação de alta frequência (20Hz) o valor de resistência resultante (R20Hz) informa sobre a resistência central das vias aéreas, por atingir os tecidos mais proximais. Logo, na presença de obstrução proximal e/ou distal das vias aéreas R5Hz estará alterada. Já quando a obstrução é limitada à via aérea distal espera-se um aumento maior na R5Hz que na R20Hz. Por outro lado, a obstrução da via aérea proximal produzirá um aumento semelhante em R5Hz e R20Hz (figuras 4 e 5). A diferença entre as R5Hz e R20Hz (R5-R20Hz) tem sido rotineiramente

utilizada como um índice de obstrução periférica das vias aéreas (BEYDON et al., 2007; DESIRAJU; AGRAWAL, 2016). Contudo, essa informação ainda não é consensual, devendo ser interpretada como uma extensão da resistência das vias aéreas dependente da frequência das oscilações mecânicas empregada (SHIRAI; KUROSAWA, 2016).

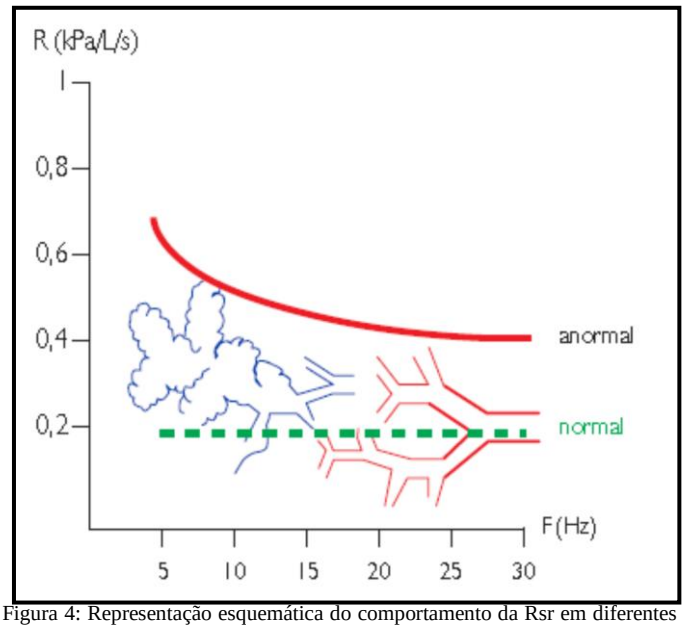

Figura 4: Representação esquemática do comportamento da Rsr em diferentes frequências numa situação de normalidade (Tracejado verde - Rsr independente da frequência) e de anormalidade (Linha vermelha - Rsr dependente da frequência). Fonte: (RODOLFO; PEIRANO, 2010).

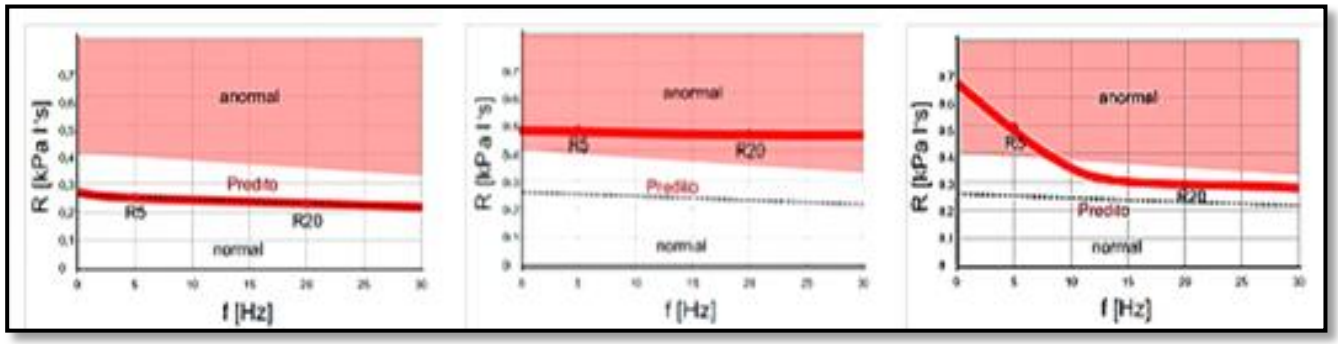

Figura 5. Comportamento da resistência, em diferentes frequências, numa situação de normalidade (imagem da esquerda); na presença de obstrução das vias aéreas centrais (imagem do meio) e periféricas (imagem da direita). Fonte: Assumpção et al. (2014).

O componente reativo da impedância do sistema respiratório (Xsr) inclui a força inercial do movimento da coluna de ar pelas vias aéreas de condução, a Inertância (In), e as propriedades elásticas da periferia do tecido pulmonar, a Capacitância (Ca). A Ca é entendida como a capacidade de os tecidos pulmonares armazenarem energia, propriedade primariamente residente na periferia pulmonar. Tanto na fibrose, pela rigidez pulmonar, como

no enfisema, pela hiperinsufação e redução do recolhimento elástico pulmonar, essa habilidade encontra-se reduzida (SMITH; REINHOLD; GOLDMAN, 2005).

Por definição a Ca é negativa e a In é positiva. Como as propriedades elásticas dos pulmões residem substancialmente na periferia, em baixas frequências de ondas sonoras mecânicas a componente Ca domina e Xsr será negativa, ao passo que, em frequências maiores, a inércia da coluna de ar pelas vias aéreas maiores domina e torna Xrs positiva (figura 6). Contudo, nas doenças que comprometem as vias aéreas periféricas, Xsr em frequências mais baixas torna-se ainda mais negativa, não sendo, portanto, capaz de diferir entre doença obstrutiva ou restritiva (BEYDON et al., 2007; DESIRAJU; AGRAWAL, 2016). A In em frequências elevadas está relacionada às propriedades mecânicas da condutância das vias aéreas proximais. Contudo, sua interpretação clínica nessa faixa de frequência é limitada devido a grande variedade de influências que as vias aéreas proximais podem sofrer alterando Xsr de forma imprevisível. Como as mudanças no calibre das vias aéreas proximais correlacionam-se mais fortemente com parâmetros resistivos, a In acaba por ser ignorada na prática clínica (SMITH; REINHOLD; GOLDMAN, 2005).

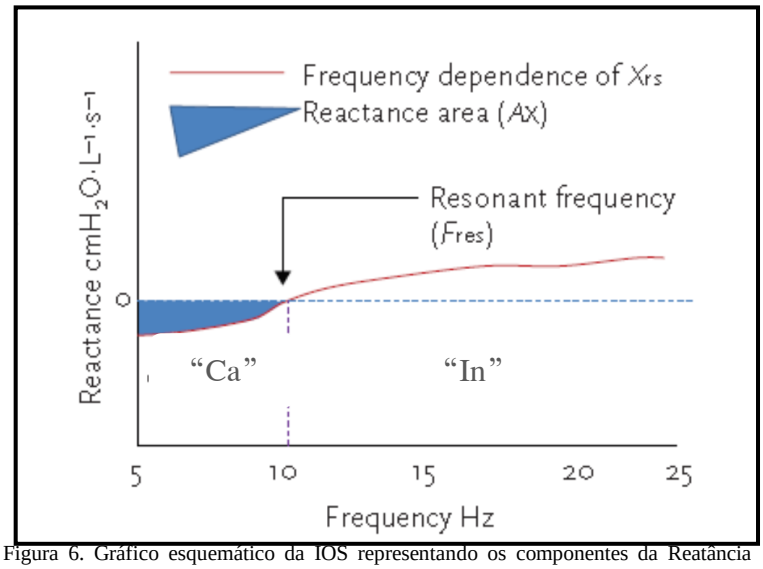

Figura 6. Gráfico esquemático da IOS representando os componentes da Reatância (Xsr). Fonte: Smith & Reinhold (2005).

A frequência de ressonância (Fres) é definida como a frequência na qual as propriedades inerciais das vias aéreas e a capacitância da periferia pulmonar são iguais isto é, a frequência na qual a reatância total é zero (figura 6). Com o aumento da frequência do IOS o valor da reatância fica menos negativo até se tornar nula, isto ocorre geralmente entre as frequências de 7 a 12Hz em indivíduos adultos normais. A partir desse ponto, passa a representar a inertância. A Frs não pode ser atribuída a uma propriedade mecânica específica

dos pulmões, mas ela é útil em categorizar as frequências abaixo dela como baixas e as acima dela como altas, marcando a transição entre o domínio da Capacitância, em baixas frequências, e o domínio da Inertância, em altas frequências. Em crianças o valor da Fres é maior e aumenta com a redução da idade, bem como nas doenças restritivas, onde a reatância torna-se mais negativa em baixas frequências, e em doenças obstrutivas das pequenas vias aéreas (figura 7) (BEYDON et al., 2007; BRASHIER; SALVI, 2015; DESIRAJU; AGRAWAL, 2016; OOSTVEEN et al., 2003).

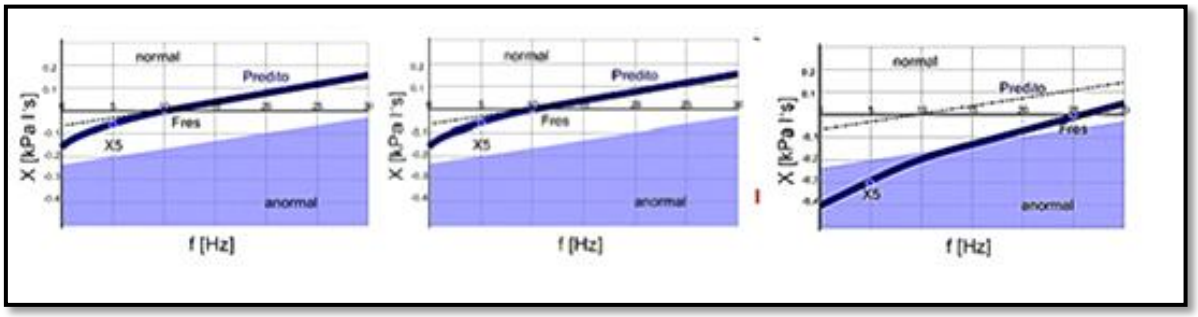

Figura 7. Comportamento da Reatância (Xsr) numa situação de normalidade (imagem da esquerda); na presença de obstrução das vias aéreas centrais (imagem do meio), onde X5Hz não se altera, e obstrução de vias periféricas ou doença pulmonar restritiva (imagem da direita). Fonte: Assumpção et al. 2014.

Outro parâmetro fornecido pela IOS é a área da reatância (AX), a área sob a curva da reatância (área entre o eixo “x” abaixo de zero e a curva da reatância), e inclui a área total compreendida pela capacitância, refletindo as propriedades elásticas do pulmão. Assim como acontece com a reatância e a Fres, AX também aumenta nas doenças que comprometem a periferia pulmonar (figura 8) (BEYDON et al., 2007; DESIRAJU; AGRAWAL, 2016).

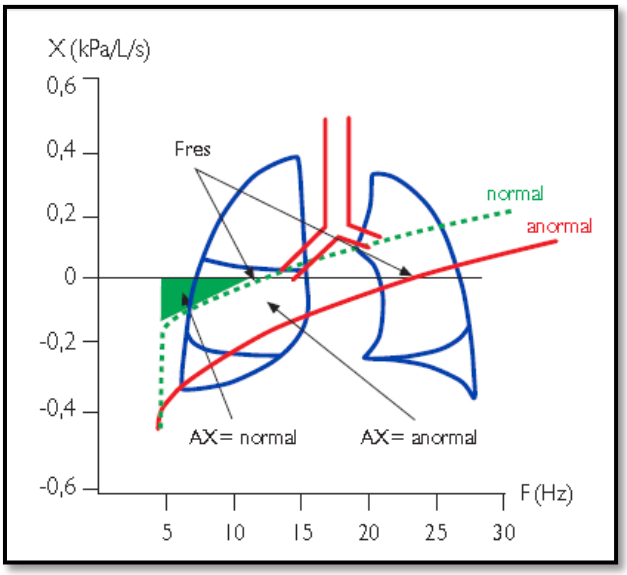

Figura 8: Representação esquemática do comportamento da frequência de ressonância (Fres) e da área da reatância (AX) em diferentes frequências numa situação de normalidade (Tracejado verde) e de anormalidade, na presença de obstrução das vias aéreas periféricas ou doença pulmonar restritiva (Linha vermelha). Fonte: (RODOLFO; PEIRANO, 2010).

A IOS é, portanto, um método não invasivo, que emprega oscilações mecânicas à respiração basal, não havendo a necessidade de realização de manobra ventilatória específica e não interfere na respiração, sendo de fácil execução (BEYDON et al., 2007; DESIRAJU; AGRAWAL, 2016). Por assim ser, e com a expansão comercial dos aparelhos de avaliação e o número crescente de publicações científicas que tem apoiado e fundamentado o uso da técnica na avaliação e no gerenciamento não apenas das doenças pulmonares obstrutivas, mas também das doenças pulmonares restritivas, sua aplicabilidade clínica tem se difundido mundialmente (OOSTVEEN et al., 2003; SHIRAI; KUROSAWA, 2016). A IOS também oferece mais informações da função pulmonar que a manobra de expiração forçada. No entanto, a oscilometria de impulso não substitui a espirometria. Embora tanto Rrs como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) possam indicar presença de obstrução nas vias aéreas e haja uma correlação moderada entre essas medidas em algumas situações, elas não podem ser interpretadas como idênticas. Dessa forma, a IOS e a espirometria devem ser utilizadas de forma complementar (SHIRAI; KUROSAWA, 2016).

Uma das limitações atuais da IOS é a carência de valores de referência em diferentes populações e comparabilidade entre diferentes dispositivos. Também, a compreensão de alguns dados por vezes se torna difícil e sem embasamento fisiológico e clínico, o que pode levar a erros de interpretação. Além disso, alguns fatores, como a forma de apoiar as bochechas (pelo paciente ou pelo avaliador), respiração irregular, hiperventilação, deglutição,

fechamento da glote, vazamento pelo bocal, vedação incompleta do clipe nasal, respiração irregular e hiperventilação aguda, podem influenciar as medidas obtidas e induzir a falsas conclusões (OOSTVEEN et al., 2003). Sendo assim, quando os valores de referência e interpretação adequada das medidas forem estabelecidos, a aplicabilidade e utilidade da técnica poderá ser ainda maior, principalmente em pacientes mais idosos, que tenham dificuldade na realização da espirometria, e em crianças pequenas, que não cooperem com a manobra.

2.9 Atividade física e prematuridade

Considerando as alterações de estrutura e função pulmonar descritas em pré-termo e a relação destas com a *performance* cardiorrespiratória, espera-se que essas crianças também apresentem comprometimento da capacidade para realização de exercício. Dos estudos desenvolvidos com pré-termo, alguns parecem apoiar essa suposição. Welsh et al. (2010) encontraram redução da função pulmonar e do consumo máximo de oxigênio (VO2máx) sem diferença no nível de atividade física (AF) em crianças de 11 anos que nasceram com prematuridade extrema (WELSH et al., 2010). Smith et al. (2008) relataram função pulmonar e capacidade para o exercício reduzidas em crianças de 10 anos nascidas muito pré-termo e com extremo baixo peso (SMITH et al., 2008). Vrijlandt et al. (2006) pesquisaram os efeitos tardios da prematuridade na função pulmonar e na capacidade de exercício avaliando adultos jovens, com idade em torno de 20 anos, nascidos muito pré-termo e com muito baixo peso. Estes também exibiram redução do VEF1 e da capacidade para a realização de exercícios, contudo esta foi melhor correlacionada à carência de AF em si que à função pulmonar reduzida (VRIJLANDT et al., 2006). Clemm et al. (2012) encontraram resultados um pouco divergentes. Eles compararam a capacidade aeróbica e o desempenho na realização de exercícios de crianças e adolescentes de 10 a 17 anos nascidos com prematuridade extrema com nascidos a termo, e relacionaram os achados com função pulmonar, história médica e estilo de vida. A capacidade aeróbica não diferiu entre os grupos, apesar de a distância percorrida ter sido ligeiramente menor nos pré-termo. A AF de lazer foi semelhante e associada à capacidade de exercício, apesar de uma menor participação ter sido encontrada nos pré-termo. DBP e função pulmonar não estavam relacionadas à capacidade de exercício (CLEMM et al., 2012).

Achados inconsistentes entre estudos podem estar relacionados a variações no estilo de vida das crianças, a disponibilidade de locais apropriados para a prática e a presença de estímulo por parte dos pais, escolas e da sociedade. Considerando que a prática da AF é importante para o desenvolvimento físico, psíquico e social das crianças e que crianças e adolescentes ativos se tornarão adultos ativos, a adoção de um estilo de vida ativo deve ser encorajada, especialmente entre os pré-termo, que possuem vários fatores de risco para um maior comprometimento da saúde e do bem estar (LAZZOLI et al., 1998). E ainda que os pré-termo se exercitem menos que os a termo, eles podem apresentar um potencial de capacidade física semelhante, a despeito de uma função pulmonar comprometida, como demonstrou Clemm et al. (2012).

Estudos avaliando a capacidade para realizar exercício e o nível de AF de PTM e PTT não foram encontrados até o momento, mas é possível que eles repitam o padrão de comportamento dos pré-termo de menor IG. Contudo, essa questão também precisa ser investigada.

2.10 Variabilidade da frequência cardíaca e prematuridade

O sistema nervoso autônomo (SNA), através de seus componentes simpático e parassimpático (vagal) e as respectivas vias aferentes e eferentes cardíacas, atua como um dos controladores do sistema cardiovascular, sobre a influência de estímulos que partem dos baroceptores, quimioceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, mudanças do sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador (ACHARYA et al., 2007; VANDERLEI et al., 2009a).

O SNA, dentre outras ações, altera a frequência cardíaca por meio de uma complexa interação entre as atividades simpática e parassimpática, adaptando-a as necessidades de cada momento. Dessa forma ocorre aumento da FC quando há uma maior ação da via simpática e menor atividade parassimpática, ou seja, inibição vagal, enquanto que a redução da FC ocorre basicamente por predomínio da atividade vagal (ACHARYA et al., 2007; VANDERLEI et al., 2009a).

As distâncias entre dois batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) no registro da atividade elétrica cardíaca, em condições de normalidade, não são regulares. Os intervalos RR e, consequentemente, a FC sofrem constantes variações periódicas e não periódicas que

refletem o ajuste fino realizado pelo SNA através da interação reflexa de inibição e excitação entre as atividades simpática e parassimpática, onde a atividade simpática aumenta a FC, reduzindo essas variações e a atividade parassimpática reduz a FC e aumenta as variações. Essa irregularidade, conhecida como variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e definida como a variabilidade da distância entre batimentos cardíacos consecutivos, seria, portanto, um reflexo resultante das diversas e complexas reações orgânicas simultâneas que ocorrem diante de qualquer situação que modifique o estado natural do organismo como a respiração, o exercício físico, o estresse, as alterações hemodinâmicas e metabólicas, o sono e ortostatismo (ACHARYA et al., 2007; KUROSAWA et al., 2007; SELIG et al., 2011; VANDERLEI et al., 2009a).

A VFC representa, então, a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, bem como de compensar disfunções induzidas por doenças. Maiores índices de VFC são observados em organismos com boa adaptação fisiológica, capazes de manter uma condição de estabilidade do sistema biológico; ao passo que reduzidos índices de VFC sinalizam a presença de doenças ou eventos adversos a elas associados (KUROSAWA et al., 2007; VANDERLEI et al., 2009a). Desde que se cogitou sua aplicabilidade para o organismo humano, a VFC tem sido utilizada para avaliação do estado de saúde em uma série de situações e cada vez mais tem sido caracterizada a relação direta entre a habilidade de adaptação do organismo a diferentes situações e o binômio saúde-doença (SELIG et al., 2011).

Apesar da relevância clínica da VFC ter sido considerada pela primeira vez na avaliação do sofrimento fetal, em 1965, por Hon e Lee, ao observarem que este era precedido por alterações nos intervalos entre os batimentos cardíacos, foi no campo da cardiologia que seu uso se difundiu (HON; LEE, 1963). Em 1980, a VFC demonstrou ser um marcador independente de mortalidade cardiovascular por infarto agudo do miocárdio (IAM). Posteriormente outras evidências de associação entre a atividade do sistema nervoso autônomo, propensão para arritmias letais, morte súbita, IAM e elevada mortalidade cardiovascular, destacaram a VFC como marcador quantitativo da atividade autonômica pela simplicidade da técnica e fácil obtenção da medida. (TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996). A aquisição dos dados e a análise da VFC são fáceis de serem realizadas, de forma não invasiva, e têm boa reprodutibilidade sob circunstâncias adequadas (SELIG et al., 2011). Nas últimas décadas, os métodos de avaliação evoluíram, os dispositivos tornaram-se comerciais e seu uso popularizou-se tanto para a pesquisa quanto para o uso clínico, tornando-se uma das mais promissoras ferramentas de avaliação da atividade do sistema nervoso autônomo na

atualidade (SELIG et al., 2011; TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996; VANDERLEI et al., 2009a).

A redução da VFC (ou seja, redução da atividade parassimpática com ou sem aumento da atividade simpática) está relacionada ao aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010). Contudo, além de ser clinicamente utilizada para investigar doença cardíaca atual ou iminente e como marcador de risco de mortalidade cardiovascular, a redução da VFC também tem sido observada em condições de origem não cardíacas, como em doenças induzidas pelo estresse no trabalho (CHANDOLA; HERACLIDES; KUMARI, 2010), exposição a medicamentos (ERYONUCU et al., 2001), inalação de poluentes (UTELL et al., 2002), exposição ao fumo (POPE et al., 2001), exposição ao álcool (INGJALDSSON; LABERG; THAYER, 2003; RYAN; HOWES, 2002), asma (GUPTA et al., 2012; OSTROWSKA-NAWARYCZ et al., 2006), anorexia nervosa feminina (LACHISH et al., 2009), obesidade em adultos (POIRIER et al., 2003), síndrome da apneia obstrutiva do sono (ROCHE et al., 2003), diabetes (SINGH et al., 2000) e doença renal crônica (DRAWZ et al., 2013), dentre outras. Como todos os sistemas biológicos estão intrinsecamente interligados ao sistema cardiovascular e dependem deste é compreensível que o adoecimento de qualquer órgão afete o coração, podendo se manifestar por uma redução na eficiência dos mecanismos autonômicos e na dinâmica da atividade da frequência cardíaca. Assim, as técnicas de investigação e os índices de VFC revelam-se úteis no diagnóstico e tratamento não apenas de doenças do sistema cardiovascular.

Quando exploramos os estudos sobre VFC na população infantil observamos um cenário muito semelhante, com modificações nos índices de VFC relacionados a situações como exposição fetal ao cigarro (UTELL et al., 2002) e a drogas ilícitas (MEHTA et al., 2001), epilepsia (FERRI et al., 2002), asma (EMIN O, ESRA G, AYSEGÜL D, UFUK E, AYHAN S, 2012), distúrbios de ansiedade (SHARMA et al., 2011), obesidade infantil (SOUZA et al., 2012), sepse neonatal, síndrome da resposta infamatória sistêmica (GRIFFIN et al., 2003; KOVATCHEV et al., 2003), baixo peso (RAKOW et al., 2013) e prematuridade (HENSLEE et al., 1997; SELIG et al., 2011), dentre outras.

O nascimento prematuro resulta em uma maturação prejudicada do componente parassimpático do controle autonômico da FC, mais proeminente naqueles nascidos antes de 32 semanas de IG. Essa imaturidade resultou em desequilíbrio simpático-vagal, com predominância da atividade simpática, em bebês com 2 a 3 meses de vida pré-termo extremos. Controle cardiovascular alterado coincidindo com o período de pico para a ocorrência de Síndrome da morte súbita do lactente (SMSL) pode contribuir para o risco aumentado de

SMLS visto em bebês nascidos com IG menores. No entanto, isso não parece ser exacerbado pela posição prona (FYFE et al., 2015). Em bebês nascidos PTT, a maturação parassimpática também parece comprometida em relação às crianças a termo, com base no reduzido aumento do componente *high frequency* – HF (alta frequência) da VFC durante o sono tranquilo, implicando numa maior suscetibilidade à bradicardia, pelo desbalanço simpático-basal. Tanto a presença quanto a gravidade da apneia da prematuridade, que está diretamente relacionada à imaturidade dos centros de controle respiratório do tronco cerebral, diminuem progressivamente com o aumento da IG. Os recém-nascidos PTT, no entanto, ainda estão em risco de apresentarem apneia da prematuridade, com prevalência de até 10%. A magnitude da imaturidade das funções autonômicas do tronco cerebral pode aumentar o risco de morte súbita (HUNT, 2006). A VFC também se mostrou reduzida em neonatos pré-termo com SDR. A intensidade da redução foi diretamente proporcional à gravidade da doença. À medida que os RN iam superando a SDR, a VFC acompanhava aumentando seus valores (CABAL et al., 1980).

Baixo peso ao nascimento também esteve associado à redução da VFC. Crianças de 9 e 10 anos de idade com histórico de restrição do crescimento intrauterino (RCIT) e baixo peso ao nascer, quando comparadas às crianças com crescimento intrauterino normal, mostraram reduzidos índices de VFC no domínio do tempo e da frequência relacionada ao peso. Aquelas que tinham RCIU, mas peso normal ao nascimento não demonstraram o mesmo comportamento (AZIZ et al., 2012). Rakow et al. (2013) também estudaram a relação entre baixo peso ao nascer e controle autonômico cardiovascular em crianças de 9 e 10 anos de idade. Aquelas com baixo peso ao nascer e/ou pequenas para a IG, independente da IG, apresentaram reduzidos índices de VFC no domínio da frequência. Após exclusão das crianças com sobrepeso e obesidade dos grupos (sobrepeso e obesidade foram identificados em 10 crianças controles, em 5 crianças pré-termo e em 3 PIG) a diferença entre os grupos foi mais expressiva. Os autores ressaltam que a supressão geral do SNA em crianças nascidas com baixo peso, demonstrada pela redução dos índices de VFC nos domínios do tempo e frequência, pode ser um indicador de inabilidade adaptativa às constantes mudanças ambientais predispondo ao desenvolvimento posterior de hipertensão e doença cardiovascular (RAKOW et al., 2013).

A VFC também sofre influência de fatores fisiológicos. Em adultos, as influências da idade e do sexo são bem descritos na literatura: há um declínio com o aumento da idade e menores valores no sexo feminino (SELIG et al., 2011; UMETANI et al., 1998). Em crianças os dados são conflitantes, mas parece também haver diferenças entre as idades e sexo que

dependem das variáveis consideradas, as quais podem se apresentar de forma não linear quando analisadas ano a ano. Em geral, a VFC avaliada é maior em meninos e aumenta com idade. (MICHELS et al., 2013).

As diferenças observadas na VFC com a idade podem refletir as alterações regulatórias ocasionadas pelo desenvolvimento do controle simpático e vagal sobre o coração. As funções autonômicas neurais amadurecem ao longo da infância e atingem valores de pico na adolescência (LENARD, 2004). Há um aumento da modulação colinérgica e redução da adrenérgica nos primeiros 14 anos de desenvolvimento da criança (MASSIN; VON BERNUTH, 1997). Isso resulta numa melhora na função autonômica vagal e estabelecimento de um equilíbrio entre as atividades simpática e vagal.

A relação, porém, se inverte quando caminhamos da idade jovem em direção aos recém-nascidos. (SELIG et al., 2011). A menor variabilidade encontrada em recém-nascidos quando comparados a adultos jovens exprime disfunções autonômicas provavelmente decorrentes de um SNA ainda imaturo (SAHNI et al., 2000), e o padrão de VFC encontrado em recém-nascidos pré-termo reforça essa teoria. A análise da VFC intraútero revelou que o feto pré-termo apresenta valores menores que o feto saudável a termo (VERKLAN; PADHYE, 2004). Neonatos pré-termo de diferentes idades gestacionais exibiram índices de VFC significantemente menores que os recém-nascidos a termo. O balanço simpático-vagal também está comprometido nos recém-nascidos pré-termo, onde há maior influência do sistema nervoso simpático (SELIG et al., 2011). Isso pode fundamentar a ocorrência da apneia da prematuridade, pois, recém-nascidos pré-termo com apneia da prematuridade apresentaram, até seis meses após o nascimento, maior FC e menor VFC que os recém-nascidos saudáveis a termo (HENSLEE et al., 1997). De fato, o SNA sofre maturação significativa entre 31 e 38 semanas de gestação, a qual é representada pela diminuição da frequência cardíaca, com o aumento da influência parassimpática (tônus vagal), aumento da VFC e a aquisição de uma melhor relação simpático vagal (SAHNI et al., 2000).

Partindo do entendimento de que a maior VFC encontrada em recém-nascidos a termo denota amadurecimento do SNA, alguns estudos têm utilizado a VFC como marcador para estudar esse processo e os fatores que poderiam estar influenciando-o. Quando recém-nascidos pré-termo extremo foram reavaliados semanas após o nascimento e ao atingir a IG corrigida não demonstraram melhora significativa dos índices de VFC mensurados, indicando que a disfunção autonômica decorrente da prematuridade pode se prolongar ao longo do tempo (PATURAL et al., 2008). Algumas evidências sugerem que a introdução do método canguru pode acelerar o amadurecimento do SNA visto que os pré-termo submetidos ao

método apresentaram maturação mais rápida da atividade vagal, manifestada pelo maior aumento da VFC. (FELDMAN; EIDELMAN, 2003; MCCAIN et al., 2005). Outras condições que parecem influenciar favoravelmente a VFC em crianças pelo aumento da atividade parassimpática são a AF, o índice de massa isenta de gordura e a aptidão física (tempo de corrida de velocidade) (MICHELS et al., 2013).

Contudo, ainda não está claro se o padrão de imaturidade do sistema nervoso autônomo (SNA) decorrente da prematuridade perdura ou se há recuperação dessa disfunção com o avançar da idade, e, nesse caso, o momento da vida em que ocorreria essa recuperação plena, com os valores se equiparando aos encontrados nos nascidos a termo. Também não se sabe se a presença de comorbidades ou alteração na função pulmonar influenciam o processo de maturação do SNA e a normalização dos índices de VFC.

Capacidade de recuperação da função autonômica em prematuros foi relatada por De Rogalski Landrot et al. (2007). Estes autores encontraram normalização dos índices de VFC antes do segundo ano de vida. Porém, eles usaram uma amostra consideravelmente reduzida e agruparam crianças com idades gestacionais muito diferentes: eles compararam 25 crianças nascidas com IG entre 25 e 37 semanas, na idade de 2 a 3 anos, com apenas 5 crianças nascidas a termo. Apesar de atentarem para outro estudo que não mostrou influência do grau de prematuridade nos valores de VFC, essa informação também precisa ser especificamente estudada (DE ROGALSKI LANDROT et al., 2007; PATURAL et al., 2008). Os autores apontam que houve uma aceleração do processo de maturação do SNA nos pré-termo, durante os dois primeiros anos de vida, que os possibilitou atingir o nível de maturação encontrada nos a termo, e destacaram uma maior velocidade de recuperação para o componente parassimpático. Eles também refletem sobre os possíveis mecanismos envolvidos e os fatores que agem como supressores da atividade do SNA no período neonatal e estimuladores durante os primeiros anos de vida. A influência da exposição ao fumo, à AVM e estímulos ambientais estressantes em neonatos, assim como os benefícios dos cuidados oferecidos em um ambiente extra-hospitalar, pós alta, mais amigável, são colocados com sugestões para investigações futuras (DE ROGALSKI LANDROT et al., 2007).

Embora alguns estudos tenham demonstrado alteração tanto da função pulmonar quanto da VFC em RN e lactentes nascidos pré-termo, não encontramos até o momento estudos relacionando essas duas medidas funcionais. Em adultos, alguns resultados já apontam para uma relação associativa. Em fumantes com função pulmonar comprometida foi encontrada uma associação entre um menor pico de fluxo expiratório (PFE), volume expiratório forçado no primeiro segundo reduzido (VEF_1) e VFC reduzida (BEHERA et al.,

2013). Indivíduos asmáticos, com idade média de 26 anos, exibem desequilíbrio simpático-vagal com predomínio da atividade parassimpática em detrimento da atividade simpática, o que tem sido considerado como um mecanismo para o aumento da resistência das vias aéreas, característica marcante da asma (GUPTA et al., 2012).

O texto a seguir fornece informações sobre a aquisição, análise e interpretação das medidas de VFC utilizadas neste estudo.

2.11 Análise da variabilidade da frequência cardíaca

Os dados que possibilitam a análise da VFC podem ser obtidos por meio de registros eletrocardiográficos, conversores analógicos ou cardiofrequencímetros. Os registros eletrocardiográficos são ainda os mais utilizados no ambiente ambulatorial, mas os cardiofrequencímetros vêm ganhando espaço pela praticidade e possibilidade de uso em estudos de campo e durante a prática desportiva, dispensando a instalação de eletrodos na superfície corporal (PORTO; JUNQUEIRA, 2009).

Os registros podem ser de curta duração (2, 5 e 15 minutos) ou de longa duração (24 horas ou mais) (TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996). Os de curta duração demonstram boa reprodutibilidade (DIETRICH et al., 2010) e, diferente dos registros de longa duração (24 h), podem ser rapidamente obtidos sob condições padronizadas. Contudo, para obter alguns índices específicos de VFC é necessário um registro de maior duração, como descrito a seguir (MCCAIN et al., 2005). A figura 9 apresenta um registro eletrocardiográfico para análise da VFC.

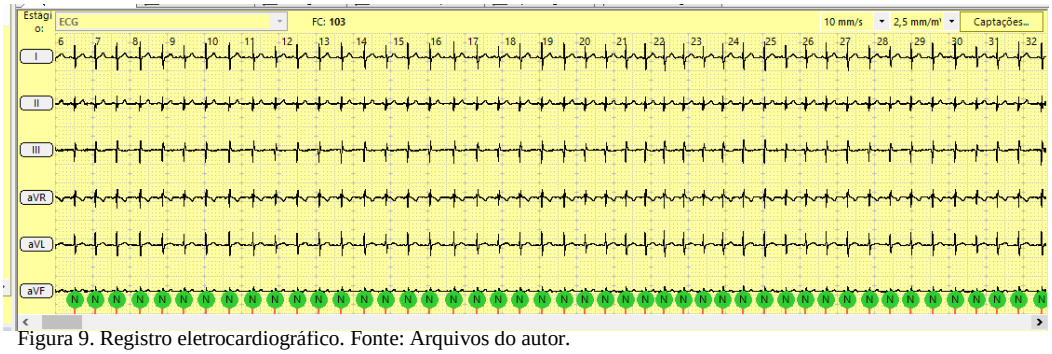

Figura 9. Registro eletrocardiográfico. Fonte: Arquivos do autor.

Os dados de FC e dos intervalos RR obtidos dos registros eletrocardiográficos são armazenados em um computador e analisados por um programa próprio para o estudo da VFC

que apresenta, inicialmente, os resultados como um tacograma (figura 10). Em seguida é analisada por uma série de métodos, divididos em lineares e não lineares (TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996; VANDERLEI et al., 2009). Os métodos lineares permitem a análise no domínio do tempo ou da frequência. Para a análise no domínio do tempo, mede-se cada intervalo RR normal (batimentos sinusais) durante determinado período de tempo, e por meio de métodos estatísticos ou geométricos, extraem-se os índices que expressam as variações de duração do ciclo cardíaco (RASSI, 2000).

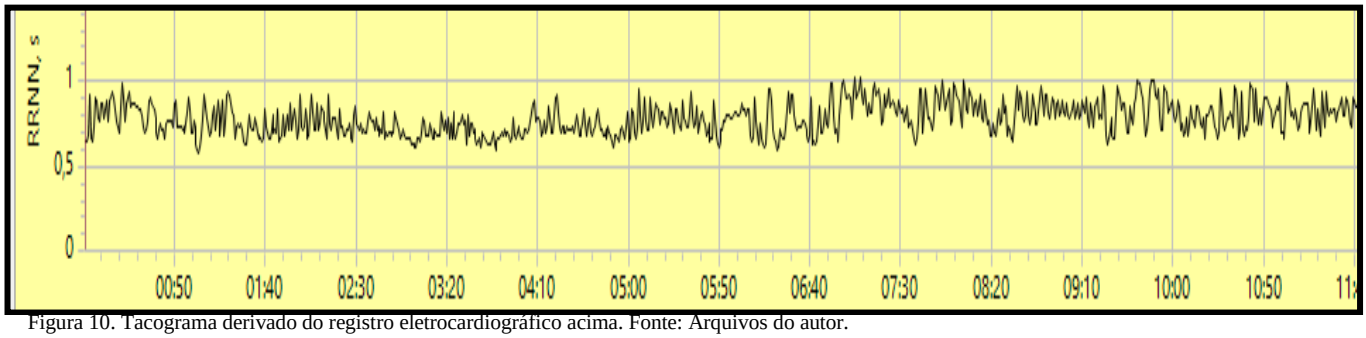

Figura 10. Tacograma derivado do registro eletrocardiográfico acima. Fonte: Arquivos do autor.

Os índices extraídos da análise no domínio do tempo são: SDNN (standard deviation of the N-N interval – desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um período de tempo, expressos em ms); SDANN (standard deviation of the average N-N interval – desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada cinco minutos, em um intervalo de tempo expresso em ms); RMSSD (square root of the mean squared differences of successive N-N intervals – raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo expresso em ms) e pNN50 (proportion derived by dividing NN50 by the total number of N-N intervals – porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms). Os índices SDNN e SDANN representam as atividades simpática e parassimpática na VFC obtidas em registros de longa duração, porém não permitem identificar se as alterações são decorrentes do aumento do tônus simpático ou da redução do tônus vagal. Os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática e podem ser analisados em registros de curta duração (LOPES et al., 2013; TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

Os métodos geométricos utilizam a sequência de intervalos RR normais para construir uma forma geométrica que fornece as medidas de VFC. O índice triangular e a plotagem de Lorenz (ou Plot de Poincaré) são os mais conhecidos (RASSI, 2000).

O índice triangular é obtido pela construção de uma figura semelhante a um triângulo a partir do histograma de densidade dos intervalos RR normais (figura 11). Este índice, que corresponde à base do triangulo, tem uma íntima correlação com o desvio padrão de todos os intervalos RR e não sofre a influência dos batimentos ectópicos e artefatos, pois os mesmos ficam fora do triângulo (VANDERLEI et al., 2009). Contudo, apesar de sua utilidade em mostrar as imperfeições dos registros eletrocardiográficos e atuar como importante preditor de morte súbita após o infarto do miocárdio (valores inferiores a 20-15), ainda é pouco utilizado pela carência de softwares capazes de analisá-lo (RASSI, 2000).

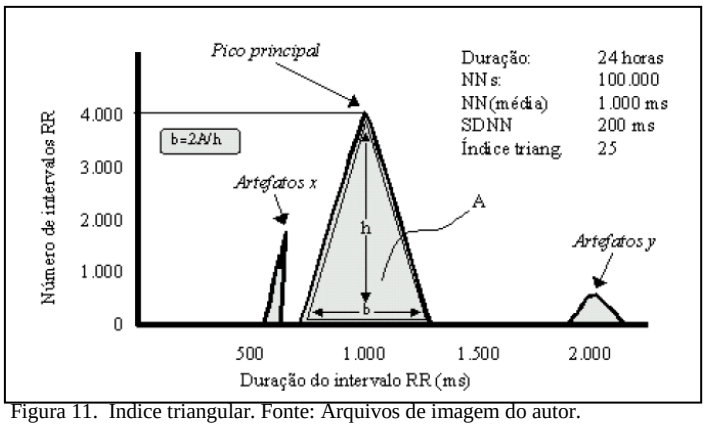

Figura 11. Índice triangular. Fonte: Arquivos de imagem do autor.

O plot de Poincaré (figura 12) é um mapa de coordenadas cartesianas onde cada ponto formado deriva da correlação entre cada intervalo RR e o intervalo adjacente. Ele fornece uma análise da dinâmica da VFC de forma qualitativa (pela análise visual das figuras) ou quantitativa (pelo cálculo de índices de dispersão) (VANDERLEI et al., 2009).

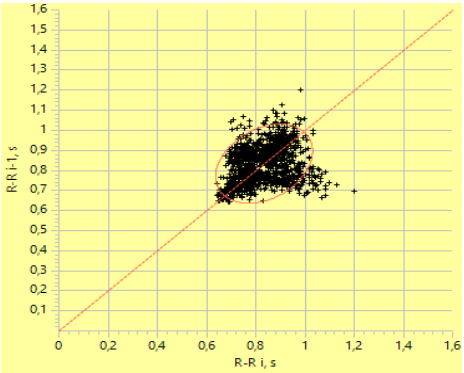

Figura 12: Plot de Poincaré. Fonte: Arquivos de imagem do autor.

A análise no domínio da frequência se dá pela decomposição da complexa série temporal de oscilações do tacograma em seus diferentes componentes de frequência, gerando

bandas espectrais de frequências (figura 13). Para isso utiliza-se algoritmos matemáticos, como a transformação rápida de Fourier ou o modelo auto-regressivo (RASSI, 2000; VANDERLEI et al.,2009).

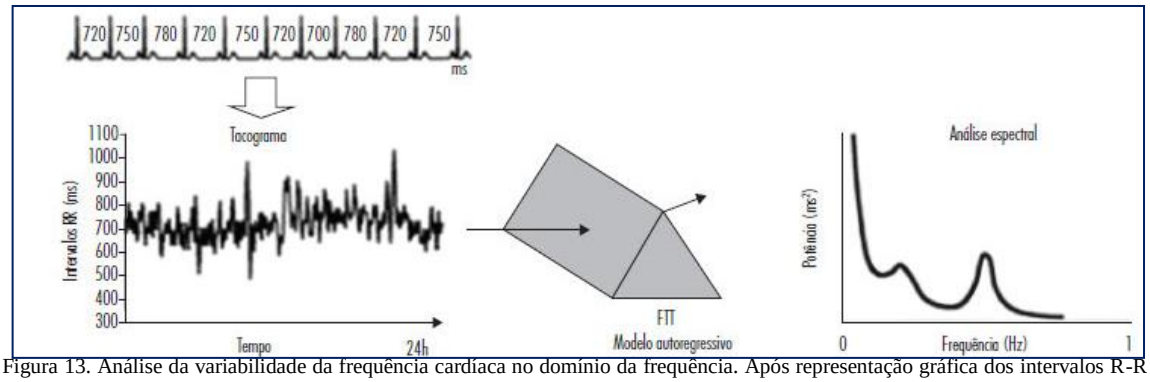

Figura 13. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência. Após representação gráfica dos intervalos R-R em relação ao tempo (tacograma), o sinal eletrocardiográfico é decomposto em seus diferentes componentes de frequência, por meio de algoritmos matemáticos, como o modelo autorregressivo ou transformadarápida de Fourier (FTT). Fonte: (RASSI, 2000).

Os principais componentes da análise no domínio da frequência são: o componente de alta frequência (high frequency – HF), com variação de 0,15 a 0,4 Hz, indicando atuação do nervo vago sobre o coração; componente de baixa frequência (low frequency – LF), com variação entre 0,04 e 0,15 Hz, decorrente da ação conjunta da modulação vagal e simpática, com predomínio do simpático; componentes de muito baixa frequência (very low frequency – VLF), com variação entre 0,003 a 0,04 Hz, dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona, termorreguladores e do tônus vasomotor periférico, também regulados pelo sistema nervoso simpático e parassimpático; e ultrabaixa frequência (ultra low frequency – ULF), com variação menor que 0,003 Hz, que corresponde à maior parte da variância total, mas cujo significado fisiológico ainda não está bem definido (figura 14). Esta banda sofre a influência do parassimpático e simpático e não está presente nos registros de curta duração. Parece estar relacionada com o sistema neuroendócrino e ritmos circadianos, dentre outros. A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpático-vagal sobre o coração (RAJENDRA ACHARYA et al., 2006; TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996).

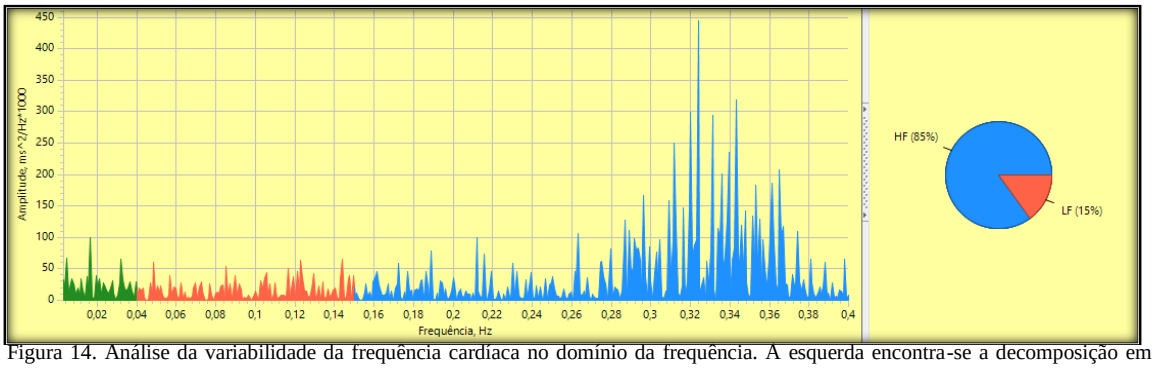

Figura 14. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência. À esquerda encontra-se a decomposição em bandas de frequências representadas em cores, estando a VLF em verde, a LF em vermelho e a HF em azul. À direita a proporção entre as bandas espectrais HF e LF. Fonte: arquivo de imagens do autor

Os índices de VFC derivados dos métodos lineares no domínio do tempo e da frequência e a influência autonômica sobre eles são descritos no quadro a seguir (Quadro 2).

Quadro 2. Medidas da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência e suas influências autonômicas

Domínio do tempo	**Definição**	**Influência autonômica**
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo (ms)	Simpática e parassimpática
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada cinco minutos, em um intervalo de tempo (ms)	Simpática e parassimpática
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo (ms)	Simpático-vagal com predomínio parassimpático
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms	Parassimpática
Domínio da frequência	**Definição**	**Influência autonômica**
HF	Componente de alta frequência com variação de 0,15 a 0,4 Hz	Parassimpática
LF	Componente de baixa frequência com variação de 0,04 a 0,15 Hz	Simpática predominantemente e parassimpática
VLF	Componente de muito baixa frequência com variação entre 0,003 a 0,04 Hz	Simpática e parassimpática
ULF	Componente de ultra baixa frequência com variação <0,003 Hz	Simpática e parassimpática
LF/HF	Razão LF/HF	Balanço simpático-vagal

SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos RR normais; SDANN: desvio-padrão das médias dos intervalos R-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; pNN50: porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms; HF: alta frequência; LF: baixa frequência; VLF: muito baixa frequência; ULF: ultrabaixa frequência.

Os métodos não lineares representam ferramentas promissoras na análise da VFC e têm se mostrado mais sensíveis em descrever os fenômenos biológicos em virtude da natureza dinâmica e comportamento não linear dos sistemas biológicos, os quais não podem ser descritos plenamente pelo método linear. Contudo, há ainda necessidade de aprofundamento científico para padronização do método e interpretação dos resultados viabilizando a aplicabilidade clínica. Análise de flutuações depuradas de tendências, função de correlação, expoente de Hurst, dimensão fractal e o expoente de Lyapunov são alguns dos métodos não lineares de análise da VFC (ACHARYA et al., 2007; TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996; VANDERLEI et al., 2009a)

Para a análise dos índices de VFC por métodos lineares é recomendado um mínimo de 256 intervalos RR, enquanto que por métodos não lineares, um número maior de intervalos RR é requerido (TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996).

Antes de efetuar a análise da VFC, é necessário examinar criteriosamente os registros eletrocardiográficos rastreando batimentos ectópicos prematuros ou artefatos, pois estes alteram os índices obtidos comprometendo a confiabilidade dos resultados. As interferências podem ser removidas por métodos digitais de filtragem, através de *softwares* capazes de detectar intervalos RR anormais e corrigi-los, ou manualmente, pela inspeção visual dos intervalos RR e exclusão de intervalos anormais (figura 15) (LOPES et al., 2014; TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996).

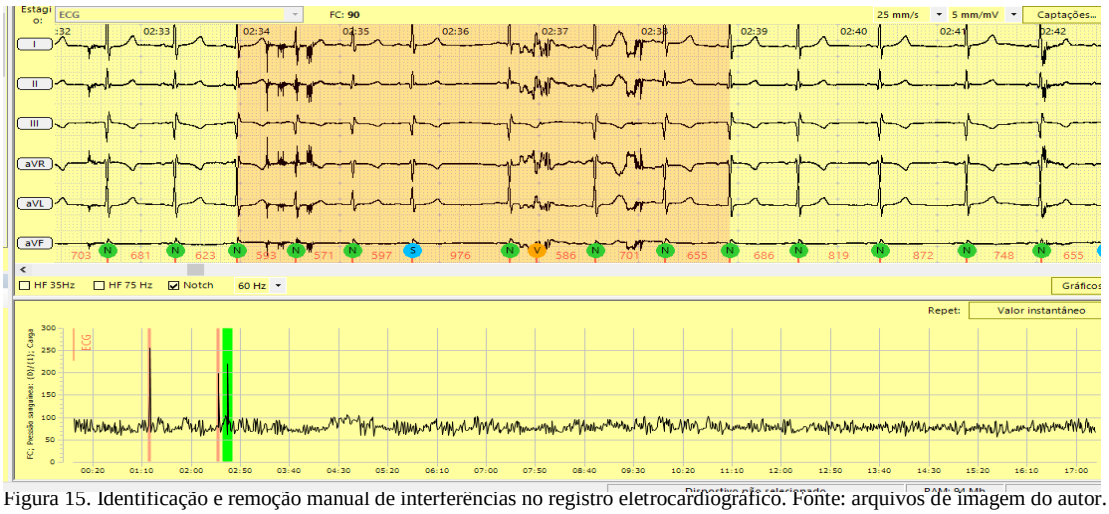

Figura 15. Identificação e remoção manual de interferências no registro eletrocardiográfico. Fonte: arquivos de imagem do autor.

Considerando que alterações da função pulmonar e da função autonômica atuam como fatores de risco isolados para o desenvolvimento de uma variedade de morbidades

respiratórias e cardiovasculares, aumentando a morbimortalidade tardia e que, até o momento, há uma carência de informações sobre essas condições funcionais na população de PTM e PTT após os primeiros anos de vida, este estudo se propõe a avaliar a função pulmonar e a VFC, assim como as morbidades respiratórias e o nível de AF, de crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

O estudo foi observacional analítico do tipo caso-controle e envolveu crianças nascidas pré-termo moderado e tardio (grupo pré-termo) e crianças nascidas a termo (grupo controle).

3.2 População e amostragem

A população do estudo constituiu-se de crianças pré-termo moderado e tardio (nascidas com idade gestacional entre 32 e 37 semanas) com idade de 5 a 10 anos, de ambos os sexos. A amostragem foi por conveniência e obtida do ambulatório de egressos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC - UFPE) e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Crianças nascidas a termo, da mesma faixa etária, compuseram o grupo controle e foram recrutadas dos ambulatórios de puericultura dos referidos hospitais e de uma creche pública local .

3.3 Período e local de estudo

As crianças pré-termo foram recrutadas durante atendimentos médicos de rotina nos ambulatórios de egressos do HC- UFPE e IMIP. Suas mães ou responsáveis eram convidadas, antes ou após o atendimento, a participar da pesquisa e as crianças foram avaliadas quanto ao preenchimento dos critérios de elegibilidade e encaminhadas para avaliação no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC - UFPE). As avaliações ocorreram no período de julho de 2015 a maio de 2017.

O HC-UFPE e IMIP são hospitais de assistência e ensino que oferecem acompanhamento periódico aos prematuros egressos até a adolescência, recebendo, assim, crianças nas idades estabelecidas para o estudo, ao contrário dos outros hospitais públicos da cidade de Recife. A população assistida por esses hospitais é composta por indivíduos de baixa condição socioeconômica residentes na região metropolitana e no interior de Pernambuco, mas atendem também pacientes dos estados vizinhos.

O recrutamento das crianças a termo seguiu o mesmo procedimento das crianças pré-termo, contudo, para obter uma amostra significativa de controles, elas foram também selecionadas da creche Lar Fabiano de Cristo, uma instituição localizada no bairro da Várzea da cidade do Recife que oferece atividades socioassistenciais à crianças e adolescentes em situação de vulnerabilidade e/ou risco pessoal e social, decorrente da pobreza.

3.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos no estudo as crianças que nasceram prematuras, de ambos os sexos, com idade entre 5 e 10 anos e com IG entre 32 e 36 semanas e seis dias.

Foram excluídos do estudo crianças com diagnóstico de displasia broncopulmonar e com sinais e/ou sintomas de doença pulmonar ativa (febre, tosse, dispneia ou desconforto respiratório), com condições extrapulmonares prévias que pudessem afetar a função pulmonar (cardiovascular, reumatológica, osteoarticular, neuromuscular, etc.); sujeitos em uso de medicamentos que interfiram na função autonômica (como atropina, propanolol e antineoplásicos), hipertensos não controlados, portadores de hipertensão pulmonar, cardiopatias congênitas, insuficiência cardíaca, arritmias, diabetes, esclerose múltipla, enfermidade ou lesão da medula espinhal, doença cerebrovascular, portador de marca-passo e transplantado cardíaco; incapazes de realizar as manobras necessárias para os testes de função pulmonar, os que não concordaram em participar do estudo ou declararem indisponibilidade para realização dos exames.

Para avaliação da função pulmonar, os pacientes necessariamente, estavam assintomáticos no dia dos exames e sem relato de infecção respiratória nas últimas três semanas. Os exames de função pulmonar e registros eletrocardiográficos que não atingiram os critérios mínimos de aceitabilidade e reprodutibilidade foram excluídos do estudo.

3.5 Definição das variáveis

As variáveis dependentes estudadas foram as medidas de função pulmonar, obtidas através dos testes de função pulmonar (espirometria e oscilometria de impulso), e as medidas da VFC obtidas dos registros do eletrocardiógrafo digital VNS-Rhythm (Neurosoft Brasil®), descriminadas a seguir:

1. Medidas de função pulmonar avaliada pela Espirometria: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e relação VEF_1/CVF.
2. Medidas de função pulmonar avaliada pela Oscilometria de Impulso: resistência total das vias aéreas (R5Hz); resistência central das vias aéreas (R20Hz); resistência periférica das vias aéreas (R5Hz-R20Hz); frequência de ressonância (FRHz); reatância (X5Hz) – medida dos componentes elásticos do sistema respiratório; área sob a curva de X5HZ (AX5Hz).
3. Medidas da VFC avaliada pelo ECG:

- Variáveis avaliadas no domínio do tempo: RRNN = média de duração dos intervalos RR normais expresso em milissegundos; SDNN = desvio padrão dos intervalos RR normais expresso em milissegundos; RMSDD = raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, pNN50% = porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms;
- Variáveis avaliadas no domínio da frequência: HF = componente de alta frequência expressa em milissegundos e em unidade normalizada; LF = componente de baixa frequência expressa em milissegundos e em unidade normalizada; VLF = componentes de muito baixa frequência; LF/HF = relação entre os componentes de baixa frequência e alta frequência.

As variáveis independentes estudadas foram as variáveis demográficas das crianças (idade, sexo, peso, altura, IMC e classificação nutricional); variáveis sócio demográficas materno-familiares (idade, escolaridade, classificação econômica); variáveis gestacionais (fumo na gravidez, hipertensão gestacional, tipo de parto, uso de corticoide pré-natal) e pós-natais (peso ao nascer, classificação quanto ao peso ao nascimento, adequação do peso à IG, patologias e intervenções neonatais); frequência e presença de morbidades respiratórias e variáveis referentes ao nível de AF (Quadro 3).

QUADRO 3. Descrição as variáveis do estudo e sua caracterização

Variável dependente	Indicador	Definição Operacional	Fonte de Dados	Tipo
Função pulmonar	CVF, VEF_1, VEF_1/CVF	CVF = Capacidade Vital Forçada; VEF_1 = Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF_1/CVF = Relação entre Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo e Capacidade Vital Forçada; Os valores foram comparados aos previstos para idade e sexo e considerados anormais os que estavam abaixo dos limites inferiores percentuais de normalidade em relação aos valores previstos, a saber: CVF < 80%; VEF1< 80%; VEF1/CVF < 80%.	Fonte Primária: Espirometria	Numérica continua
	R5Hz, R20Hz, R5Hz-	R5Hz = Resistência medida a uma frequência de 5HZ (resistência total das	Fonte Primária:	Numérica

	R20Hz, Frequência de ressonância, X5Hz, AX.	vias aéreas); R20Hz = Resistência medida a uma frequência de 20HZ (resistência central das vias aéreas); R5Hz-R20Hz = diferença entre a R5Hz e a R20HZ (Resistência periférica das vias aéreas); Frequência de ressonância = medida que estima a resistência periférica das vias aéreas; X5Hz = Reatância (medida dos componentes elásticos do sistema respiratório); AX = área sob a curva entre a X5HZ (reatância a 5HZ) e a frequência de ressonância. Os valores encontrados foram comparados aos de referência para sexo e idade.	Oscilometria de impulso	continua
Variabilidade da frequência cardíaca	Variáveis avaliadas no domínio do tempo (RRNN, SDNN, RMSDD, pNN50%) e no domínio da frequência: HF, LF, VLF, e LF/HF.	**Variáveis avaliadas no domínio do tempo**: RRNN = média de duração dos intervalos RR normais expresso em milissegundos; SDNN = desvio padrão dos intervalos RR normais expresso em milissegundos; RMSDD = Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacente; pNN50% = Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms. **Variáveis avaliadas no domínio da frequência**: HF = componente de alta frequência expressa em milissegundos e em unidade normalizada; LF = componente de baixa frequência expressa em milissegundos e em unidade normalizada; VLF = componentes de muito baixa frequência; LF/HF = relação entre os componentes de baixa frequência e alta frequência. Os valores encontrados tiveram suas médias comparadas entre os grupos.	Registros eletrocardiográficos (ECG) e análise do Poly-Spectrum (Neurosoft Brasil)	Numérica contínua

Variáveis independentes	**Indicador**		**Definição Operacional**	**Fonte de Dados**	**Tipo**
Idade	Autoexplicativo		Idade em anos	Prontuário e questionário	Numérica discreta
Sexo	Autoexplicativo		Masculino e Feminino	Prontuário e questionário	Categórica dicotômica
Idade Gestacional (IG)	Termo e pré-termo moderado e tardio		Termo = IG $\geq$ 37 e < 42 semanas; Pré-termo moderado = IG $\geq$ 32 e < 34 semanas; Pré-termo tardio = IG $\geq$ 34 e < 37 semanas.	Prontuário e questionário	Categórica
Variáveis referentes ao IMC	Altura e Peso	IMC e classificação nutricional	IMC = Medidas de peso e altura aplicadas na fórmula: peso (Kg) / altura $(m)^2$. Escore Z do IMC para a idade (Escore Z > +2 = obesidade; Escore Z > +1 e < +2 = sobrepeso; Escore Z entre $\geq$ -2 e $\leq$ + 1 = eutrofia; Escore Z < -2 = magreza; Escore < -3 = magreza extrema).	Mensuração de peso e altura e curva de classificação nutricional da OMS	Numérica Discreta e Categórica
Variáveis gestacionais	Fumo na gravidez, hipertensão gestacional, tipo de parto, uso de corticoide pré-natal		Fumo na gravidez = exposição ao fumo durante a gestação; Hipertensão gestacional = hipertensão durante a gravidez; Tipo de parto: transvaginal ou cesáreo; Uso de corticoide pré-natal = administração dessa medicação antes do parto.	Prontuário e questionário	Categórica
Variáveis sobre os dados pós-natais	Peso ao nascer, classificação quanto ao peso ao nascimento, adequação do peso à IG		Classificação quanto ao peso ao nascer: Extremo baixo peso < 1000 g; Muito baixo peso $\geq$ 1000 e < 1500 g; Baixo peso $\geq$ 1500 e < 2500 g; Peso normal $\geq$ 2500 g; Adequação do peso à IG: Adequado para IG (AIG) = entre o percentil 10 e 50, Pequeno para IG (PIG) = abaixo do percentil 10 ou Grande para IG (GIG) = acima do percentil 90.	Prontuário; questionário e curvas de crescimento e desenvolvimento da OMS.	Categórica
Variáveis sobre as patologias e intervenções neonatais;	Morbidades e intervenções sofridas no período neonatal		Morbidades apresentadas no período neonatal e as principais intervenções advindas (uso de surfactante, oxigênio e ventilação mecânica) registradas em prontuário médico.	Prontuário e questionário	Categórica
Morbidades respiratórias	Respostas positivas ao questionário de doenças respiratórias		Presença de sibilos (chiado no peito) e e outros sintomas respiratórios, bronquite, asma, pneumonia; utilização de medicação broncodilatadora; exposição ao fumo; necessidade de serviços de emergência e internamento por doenças respiratórias.	Questionário	Categórica
Variáveis referentes ao nível de atividade física	Somatório dos pontos do questionário sobre o nível de atividade física.		Pontuação das respostas às perguntas do questionário de avaliação de atividade física realizada nos últimos 6 meses.	Questionário	Categórica

3.6 Métodos de coleta de dados

Os pais ou responsáveis legais das crianças do grupo pré-termo foram abordados antes ou após o atendimento ambulatorial dos referidos hospitais e as crianças cujos pais concordaram em participar do estudo tiveram seus prontuários revisados para obtenção de dados epidemiológicos e clínicos e verificação dos critérios de elegibilidade. Informações maternas, pré-natais, perinatais, pós-natais e da criança foram colhidas por meio de interrogatório da mãe e dos registros em prontuário hospitalar por quatro pesquisadores e foram anotadas em um formulário específico (Apêndice 1), e em seguida no banco de dados do estudo. As elegíveis receberam informações sobre o agendamento dos exames e as devidas orientações para a realização destes, como evitar bebidas estimulantes no dia anterior ao exame (café, chá preto e refrigerante), não realizar AF, fazer refeições leves e dormir bem. Os pacientes também foram orientados a suspenderem o uso de broncodilatadores de curta e longa duração por 6 a 12 horas, respectivamente, antes dos testes de função pulmonar (PEREIRA, 2002) que foram realizados e analisados de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement* - ERS/ATS (Diretrizes da Sociedade Torácica Americana e Sociedade Respiratória Europeia) (BEYDON et al., 2007; OOSTVEEN et al., 2003).

No dia agendado para os exames, os responsáveis legais das crianças preencheram um formulário que incluiu interrogatório sobre dados gerais maternos e familiares, gestacionais, pré e pós-natais da criança, social e clínico da criança, histórico de morbidades respiratórias da criança (presença de sibilos/chiado no peito e outros sintomas respiratórios, bronquite, asma, pneumonia, utilização de medicação broncodilatadora, exposição ao fumo, necessidade de serviços de emergência e internamento por doenças respiratórias) – Questionário de morbidades respiratórias (QMR) - (Apêndice 3) e informações sobre o perfil de atividades físicas preferidas e realizadas pela criança – Questionário para avaliar o nível de atividade física – NPAQ - (Anexo 1).

As crianças foram inicialmente submetidas à avaliação antropométrica, onde foram mensurados o peso e a altura e calculado o IMC pela razão entre o peso e o quadrado da altura (peso/altura^2). Com essas informações foram classificadas quanto ao estado nutricional de acordo com as curvas de controle pondero-estatural para crianças de 5 a 19 da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2007), considerando os valores críticos do escore Z do IMC para a idade (Escore Z > +2 = obesidade; Escore Z > +1 e < +2 = sobrepeso; Escore Z entre $\geq$ -2 e $\leq$

+ 1 = eutrofia; Escore Z < -2 = magreza; Escore < -3 = magreza extrema). Na sequência, foram submetidas à avaliação da VFC e, posteriormente, à avaliação da função pulmonar através da oscilometria de impulso (IOS) e espirometria, respectivamente (figura 16).

As medidas antropométricas foram obtidas de acordo com procedimentos descritos por Lohman et al. (1992) em *Anthropometric Standardization Reference Manual* (Manual de Referência de Padronização Antropométrica) (PELLETIET, 1992) utilizando uma balança eletrônica antropométrica Welmy® devidamente calibrada. Para conhecer a classificação econômica foi utilizado o questionário sugerido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) e os critérios ABEP - Brasil 2014 (AMBRÓSIO; IBOPE; IPSOS, 2015).

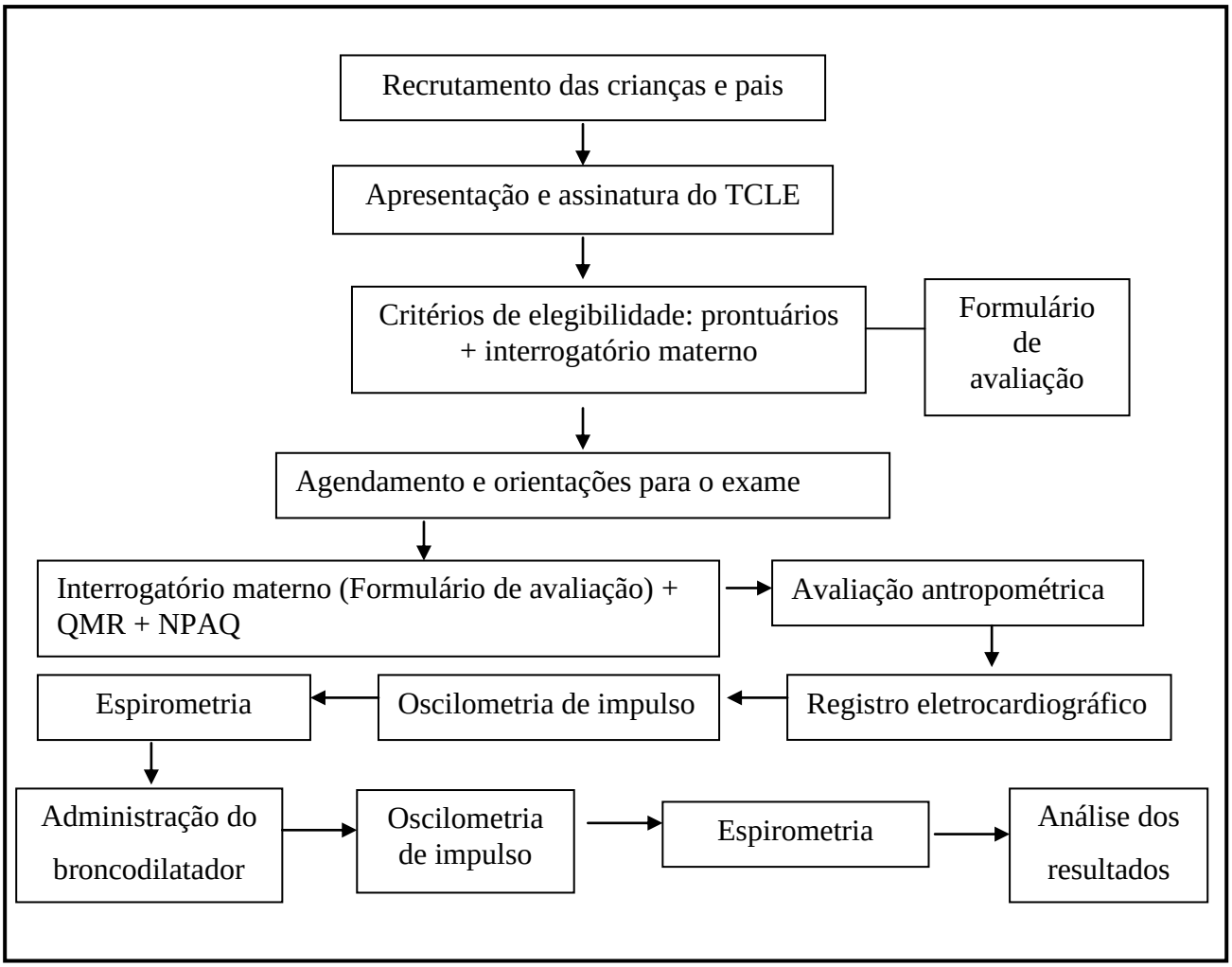

Figura 16: Fluxograma do estudo.

3.7 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca

Todas as crianças foram previamente familiarizadas com os procedimentos para o exame a fim de minimizar a influência de fatores como ansiedade nas variáveis estudadas. Os exames foram realizados sempre pelo mesmo avaliador e no período da tarde evitando possíveis influências das variações circadianas. Inicialmente a criança foi posicionada em decúbito dorsal sobre uma maca onde permaneceu durante 5 minutos em repouso sendo orientada a manter-se em silêncio, evitar movimentos bruscos, não dormir e manter a respiração basal. Em seguida, foram fixados eletrodos autoadesivos descartáveis para eletrocardiograma ((Meditrace®)) sobre o seu tórax (2 eletrodos na derivação do eletrocardiograma em D1, entre o ombro direito e o ombro esquerdo, e 1 eletrodo terra fixado em qualquer outro ponto do tórax) (figura 17) e registrada a atividade elétrica cardíaca por 15 minutos (eletrocardiograma –ECG - de repouso) com o eletrocardiógrafo digital VNS-Rhythm (Neurosoft Brasil®), seguindo as recomendações da *Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology* (Força Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte Americana de Ritmo e Eletrofisiologia) (TASK FORCE OF ESC/NASPE, 1996).

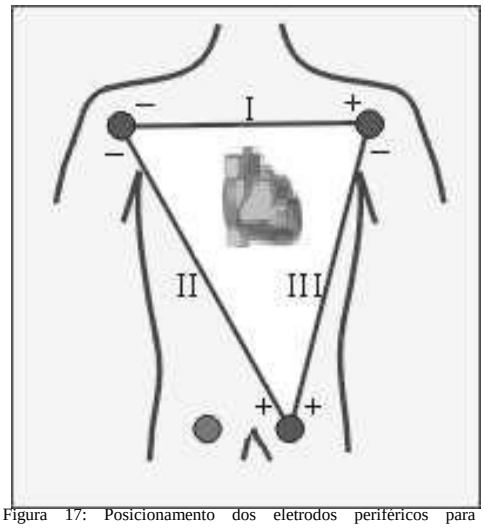

Figura 17: Posicionamento dos eletrodos periféricos para o eletrocardiograma (ECG). Fonte: http://www.neurosoft.com.br/site/produtos/view/427.

Os dados eletrocardiográficos e dos intervalos RR foram captados, processados e filtrados digitalmente e manualmente para eliminação de batimentos ectópicos e ruídos.

Somente as séries temporais com menos de 10% de artefatos foram incluídas e o período de maior estabilidade foi utilizado para a análise dos índices no domínio do tempo e da frequência, que foi realizada pelo Software Poly-Spectrum-Rhythm.NET (Neurosoft Brasil®).

As variáveis analisadas no domínio do tempo foram: RRNN (média de duração dos intervalos RR normais expresso em milissegundos), SDNN (desvio padrão dos intervalos RR normais expresso em milissegundos), RMSDD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes) e pNN50% (porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms). Para o domínio da frequência foram analisados os componentes de alta frequência (HF) e baixa frequência (LF) expressos em milissegundos e em unidades normalizadas, a relação entre os componentes de baixa frequência e alta frequência (LF/HF) e o componente de muito baixa frequência (VLF). As medianas dos valores encontrados foram comparadas entre os grupos. As medidas também foram comparadas aos valores de referência, de registros de curta duração, para crianças de 5 a 10 anos identificados por Michels et al (2013), e aqueles que estavam abaixo do percentil 2,5 foram considerados alterados (MICHELS et al., 2013).

3.8 Avaliação da função pulmonar

A função pulmonar foi avaliada por meio da oscilometria de impulso e espirometria, respectivamente e pelo mesmo pesquisador. Para os dois testes foi utilizado o equipamento Master Screen Spirometry-IOS Digital System (Jaeger, Germany). Imediatamente ao ser ligado, o equipamento tem seu sistema aquecido automaticamente por cerca de 15 a 20 minutos. Em seguida procedeu-se a calibração através do método de fluxos variáveis, utilizando-se uma seringa de três litros (Jaeger®, Wurzburg, Alemanha), e a introdução dos dados de condições ambientais (temperatura e umidade relativa do ar), através de um termo-higrômetro digital. Na sequência a criança recebeu instruções detalhadas sobre as etapas da avaliação da função pulmonar pela oscilometria e espirometria. Os dois testes foram executados com a criança sentada confortavelmente em uma cadeira com encosto e os dois pés apoiados no solo ou superfície elaborada para permitir o apoio adequado dos pés. A interface utilizada foi um bocal plástico. Com o propósito de evitar o fluxo aéreo nasal, foi utilizado também um clipe nasal.

Após a obtenção e registro dos valores oscilométricos e espirométricos basais seguiu-se à prova broncodilatadora (descrita com detalhes adiante) e novos exames e valores foram

obtidos com a sequência oscilometria e espirometria. Um mínimo de três manobras tecnicamente aceitáveis foram extraídas da oscilometria e espirometria antes e após a prova broncodilatadora.

3.8.1 Oscilometria de impulso (IOS)

A avaliação da função pulmonar com o sistema de IOS seguiu as recomendações da *American Thoracic Society* – ATS – (Sociedade Torácica Americana) para Técnica de Oscilações Forçadas - TOF (BEYDON et al., 2007). As crianças foram instruídas a manter a cabeça em posição neutra, colocar a boca bem ajustada em torno do bocal e a respirar calmamente e normalmente por 40 segundos. Durante esse período elas não poderiam falar, tossir nem deglutir. Para minimizar a perda de pressão oscilatória decorrente da elevada complacência das bochechas e das vias aéreas superiores, era solicitado à criança pressionar suavemente suas mãos contra as bochechas.

As variáveis analisadas pela IOS foram a resistência total das vias aéreas (R5Hz), resistência central das vias aéreas (R20Hz), diferença entre R5Hz e R20Hz (R5-R20), a frequência de ressonância (Fres), a reatância capacitiva (X5HZ) e área de reatância (AX). A confiabilidade dos dados obtidos foi assegurada por medidas repetidas até se obter uma coerência a 5Hz e a 20 Hz maior ou igual a 0,8 e 0,9, respectivamente, ou até que atingisse um máximo de cinco manobras (BEYDON et al., 2007; DESIRAJU; AGRAWAL, 2016). O exame que não alcançou a confiabilidade esperada foi descartado.

A média das medidas derivadas de três manobras tecnicamente aceitáveis foi utilizada para cada variável estudada e comparada ao previsto para a idade, sexo, peso e altura, calculados de acordo com as equações de referência para crianças e adolescentes do *software* do equipamento recomendado pelo fabricante, e entre os grupos. As medidas também foram comparadas aos valores de referência para normalidade de R5Hz (< 150% do valor predito) e X5Hz (< valor predito - 0,15) obtidos em alguns estudos (BEYDON et al., 2007; OOSTVEEN et al., 2003; SMITH; REINHOLD; GOLDMAN, 2005).

3.8.2 Espirometria

Para a avaliação da função pulmonar pela espirometria foi utilizada a manobra de capacidade vital forçada (CVF) - volume máximo de ar exalado com máximo esforço, após uma inspiração máxima - seguindo as diretrizes disponíveis para testes de função pulmonar em crianças (BEYDON, 2009; BEYDON et al., 2007; RODRIGUES et al., 2002). O teste foi precedido de um breve treinamento e familiarização da criança com o equipamento, peça bucal, clipe nasal e palavras utilizadas para incentivo (“inspire”, “expire”), que durou em média cinco minutos. A manobra também foi previamente demonstrada pelo examinador. Após este procedimento foi solicitado à criança realizar uma inspiração profunda até o máximo possível (Capacidade pulmonar total - CPT) e depois exalar com o máximo esforço e pelo maior tempo possível. Simultaneamente foram utilizados comando verbal e telas de incentivo visual para auxiliar na melhor execução da técnica. Como esta manobra pode ocasionar algum grau de broncoconstricção em indivíduos susceptíveis e influenciar a mecânica respiratória, a espirometria foi realizada sempre após a oscilometria, como sugerido por KOMAROW et al, 2012.

A manobra de CVF fornece as curvas fluxo-volume e volume-tempo e os parâmetros espirométricos derivados, dentre eles o valor da CVF, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), sua relação percentual com a CVF (VEF_1/CVF), pico de fluxo expiratório forçado (PFE) e os fluxos expiratórios da porção média da CVF ($FEF_{25-75\%}$). Para o estudo foram utilizados a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a relação VEF_1/CVF. As curvas eram visualizadas instantaneamente e aquelas com melhor padrão de fluxo foram selecionadas e analisadas no final da sessão. A técnica foi repetida até a obtenção de três manobras que atendessem aos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade recomendados pela ATS para crianças com o limite máximo de oito repetições (BEYDON, 2009; BEYDON et al., 2007). As curvas que apresentaram um volume retroextrapolado $\leq$ 80 ml ou 12.5% da CVF e sinais de finalização precoce de no máximo 10% do PFE foram consideradas aceitáveis. Destas foram selecionados os dois maiores valores de CVF e $VEF_{1.}$ Quando a variação entre os valores de VEF1 (ΔVEF_1) e CVF (ΔFVC) foi $\leq$ 100 ml ou $\leq$ 10% do maior valor eles foram considerados reprodutíveis. Destes foi utilizado o maior valor de CVF e VEF_1 e comparado ao previsto para a idade, sexo, peso e altura, calculados de acordo com as equações de referência para crianças e adolescentes do *software* do equipamento recomendado pelo fabricante, e

entre os grupos (PELLEGRINO et al., 2005; RODRIGUES et al., 2002). As médias dos valores encontrados foram comparadas entre os grupos. As medidas também foram analisadas quanto aos limites de normalidade sugeridos por Rodrigues et al., (2002), de forma que valores de VEF1 e CVF menores que 80% do predito e de VEF1/CVF% menores que 80% foram considerados alterados (RODRIGUES et al., 2002).

3.8.3 Prova broncodilatadora

Após a obtenção e registro dos valores basais seguiu-se à prova broncodilatadora com salbutamol spray 100mcg. O frasco foi previamente agitado e três "*puffs*" da medicação (300µg) foram administrados por via oral, utilizando espaçador conectado à peça bucal, orientando à criança a adoção de um padrão de respiração oral lenta e profunda por no mínimo 20 segundos (RODRIGUES et al., 2002). As crianças permaneceram na posição sentada e um clipe nasal foi utilizado durante o procedimento. Após 15 minutos da administração do broncodilatador novos exames e valores foram obtidos com a sequência oscilometria e espirometria (BEYDON et al., 2007).

A prova broncodilatadora foi realizada para identificar a variação das medidas espirométricas e oscilométricas em resposta à administração do broncodilatador. Para isso os valores foram expressos como percentual do valor basal [(valor pós – valor pré/valor pré) x 100], diferença entre os valores absolutos pré e pós broncodilatador (Δabsolutos) e percentual do valor predito [(valor pós – valor pré/valor predito) x 100], como sugerido por Rodrigues et al. (2002) e Shin et al. (2012). As médias dos valores encontrados foram comparadas entre os grupos. e submetidos aos critérios para avaliação da resposta broncodilatadora (RODRIGUES et al., 2002; SHIN et al., 2012).

As medidas relacionadas aos valores de R5HZ e VEF1 foram adicionalmente avaliadas quanto ao preenchimento dos critérios utilizados para considerar a resposta broncodilatadora significativa. Assim, foram consideradas como resposta broncodilatadora positiva Δ% basal $\geq$ 20% e Δ% predito $\geq$ 27% para a variável R5Hz (BEYDON et al., 2007), e Δ% basal $\geq$ 8 % e Δ% predito $\geq$ 7% para a variável VEF1 (TSE et al., 2013).

3.9 Avaliação do nível de atividade física

O nível de AF foi avaliado por meio de questionário traduzido e adaptado do *Netherlands Physical Activity Questionnaire* – NPAQ – (Questionário de Atividade Física Holandês) para crianças brasileiras (BIELEMANN et al., 2011; JANZ; BROFFITT; LEVY, 2005). O instrumento avalia o padrão de comportamento de crianças na realização de atividades favoráveis à prática de AF nos últimos seis meses e foi aplicado às mães para colher informações sobre as crianças. A versão original consiste em sete perguntas relacionadas à AF e uma destinada à captação do tempo que a criança destina a assistir à televisão. Já a versão adaptada contém o mesmo número de perguntas para investigação da AF e mais três questões voltadas ao tempo gasto assistindo televisão. Nesse estudo foram aplicadas somente as questões voltadas à mensuração da AF, conforme sugerido por Bielemann et al. (2011) (Anexo 1).

O instrumento utiliza uma pontuação de um a cinco em cada pergunta, sendo que a pontuação mínima foi aplicada à característica comportamental considerada desfavorável para a prática de AF e a pontuação máxima, à característica comportamental considerada favorável. De forma a evitar que sejam obtidas respostas favoráveis e desfavoráveis ao acaso, foram invertidas a pontuação de três características comportamentais na estrutura do questionário, sendo que a determinação da pontuação correta foi conduzida na análise. A estratégia de pontuação admitida pelo instrumento permite que sejam utilizadas duas formas de análise do *escore* para determinar o nível de AF: a média dos pontos das questões e o somatório total dos pontos das questões, de forma que uma maior média ou um maior resultado no somatório de pontos determina um maior nível de AF. Nesse estudo foi utilizado o somatório dos pontos e a mediana do somatório dos pontos foi comparada entre os grupos. Com base nos valores de sensibilidade e especificidade encontrados por Bielemann et al. (2011) foi instituído um ponto de corte para classificar o nível de AF das crianças: aquelas que apresentaram somatório acima de 25 pontos foram consideradas ativas e aquelas que apresentaram somatório abaixo ou igual a 25 pontos, pouco ativas (BIELEMANN et al., 2011).

3.10 Avaliação das morbidades respiratórias

Para avaliar a presença de morbidades respiratórias nas crianças foi elaborado um questionário - Questionário de morbidades respiratórias – QMR - (Apêndice 3) com base em relatos da literatura dos principais desfechos respiratórios frequentemente encontrados ao longo da infância na população de PTM e PTT (COLIN; MCEVOY; CASTILE, 2010;

KOTECHA; DUNSTAN; KOTECHA, 2012; TEUNE et al., 2011; VOHR, 2013). As questões foram respondidas pelas mães ou responsáveis legais das crianças e a média do somatório das respostas positivas para cada pergunta foi comparada entre os grupos. Presença e frequência de sintomas como tosse, sibilos e falta de ar; patologias como bronquite, asma e pneumonia; necessidade de medicamentos broncodilatadores; utilização dos serviços de emergência por crises de sibilância e hospitalizações prévias foram investigadas.

3.11 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando os *softwares* Microsoft Office Excel 2010, STATA/SE 12.0 e SPSS *statistics* 24.0. Para testar a suposição de normalidade foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para as variáveis quantitativas. Para avaliar as diferenças entre as proporções foram utilizados os testes qui-quadrado e exato de Fisher. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste *t* Student de diferença de médias para variáveis de distribuição normal e o Teste de Mann-Whitney para variáveis de distribuição não normal. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. Todas as conclusões foram tomadas com 95% de confiança.

3.12 Aspectos éticos

Este estudo seguiu os princípios da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP), com número de parecer 1.063.394 e na Plataforma Brasil com o CAAE 34622714.0.3001.5201 em 13/05/2015 (Anexo 2). As crianças e seus responsáveis legais foram devidamente informados sobre os procedimentos e objetivos deste estudo com linguagem clara, simples e objetiva e, após concordarem, o responsável assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 2).

4. RESULTADOS

Um total de 136 crianças na faixa etária de 5 a 10 anos e suas mães, ou responsáveis legais, foram recrutadas para o estudo. Destas, 11 foram excluídas por não possuírem informações precisas sobre a idade gestacional (IG) e duas, por haver limitação física e/ou cognitiva para realização das provas de função pulmonar. Foram incluídas 123 crianças, sendo 52/123 com IG $\geq$ 32 e < 37 semanas (grupo de pré-termo) e 71/123 com IG $\geq$ 37 semanas (grupo controle). Todas as crianças foram submetidas à avaliação da função pulmonar pela espirometria e oscilometria de impulso e ao registro eletrocardiográfico para análise da VFC. Alguns exames não atingiram os critérios mínimos de aceitabilidade e reprodutibilidade e foram excluídos.

A oscilometria de impulso foi facilmente executada pelas crianças e apenas 3/52 exames do grupo pé-termo e 1/71 exame do grupo controle foram excluídos, sendo analisados 49/52 exames de oscilometria do grupo de pré-termo e 70/71 do grupo controle. Contrariamente, e apesar de algumas mães de crianças pré-termo terem relatado que estas já haviam realizado anteriormente a espirometria (informações não registradas), houve um elevado grau de dificuldade na execução da manobra de capacidade vital forçada pelas crianças e na aquisição de curvas espirométricas aceitáveis, que resultou em exames excluídos por qualidade técnica ruim nos dois grupos. Assim, 24/52 espirometrias do grupo pré-termo e 32/71 do grupo controle entraram para análise.

Dois registros eletrocardiográficos de cada grupo apresentaram um grande percentual de batimentos ectópicos e ruídos e foram excluídos do estudo. Dois (2/52) questionários de morbidades respiratórias (QMR) do grupo pré-termo e sete (7/71) do grupo controle não foram preenchidos pelas mães/responsáveis legais. O mesmo ocorreu com alguns questionários para avaliação do nível de atividade física (NPAQ), sendo três (3/52) do grupo de pré-termo e seis (6/71) do grupo controle excluídos. Essas informações encontram-se representadas em fluxograma na figura abaixo (figura 18).

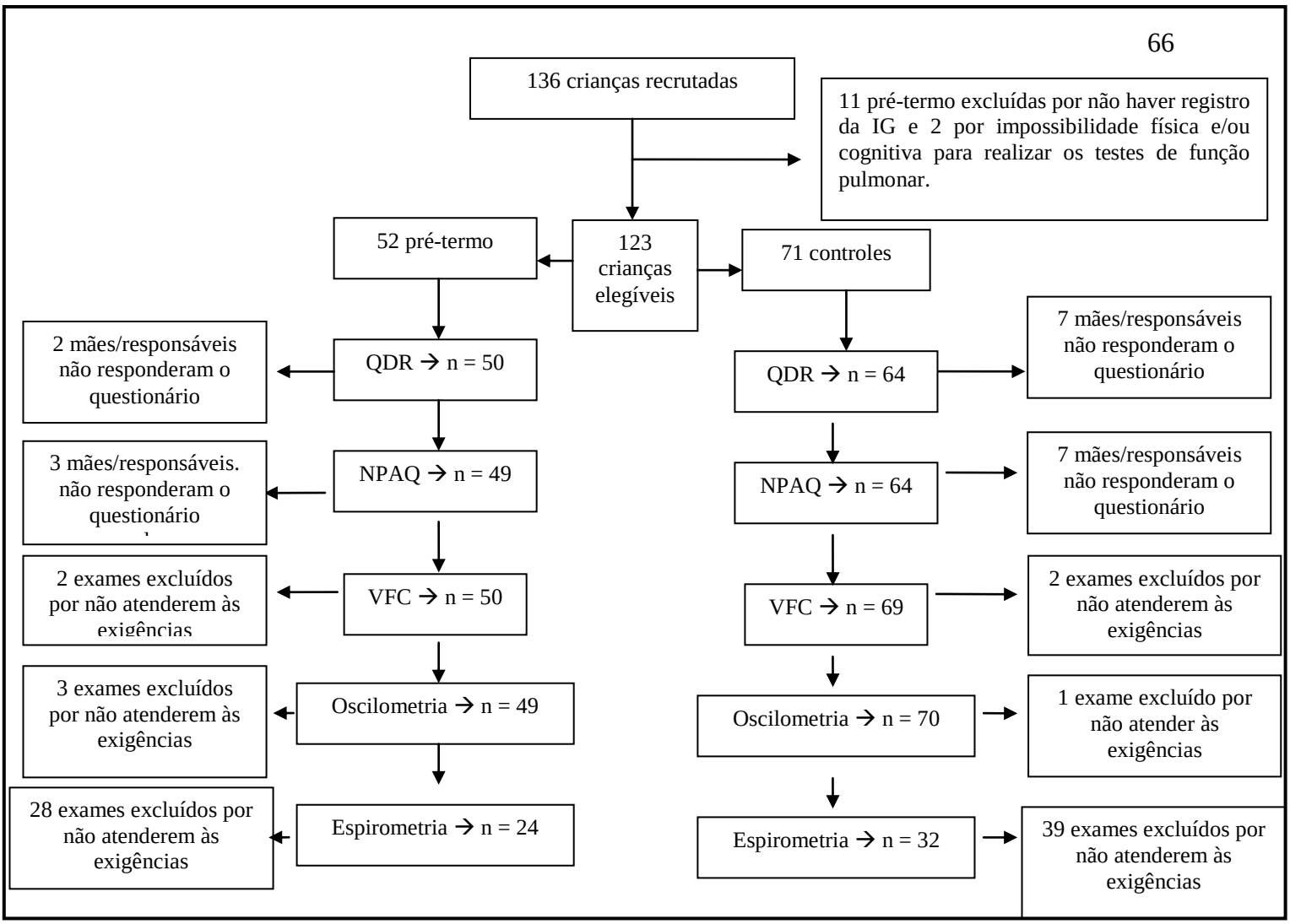

Figura 18. Fluxograma com as informações sobre o recrutamento e inclusão das crianças e suas respectivas avaliações no estudo.

As características demográficas das crianças de cada grupo encontram-se na tabela 1. Os grupos não diferiram estatisticamente para as variáveis idade, peso, altura, IMC e estado nutricional, com percentuais semelhantes de crianças consideradas eutróficas e obesas nos dois grupos. Para a variável sexo, observou-se um percentual estatisticamente maior de crianças do sexo feminino (76,9%) no grupo pré-termo quando comparado ao grupo controle (56,3%).

Tabela 1. Características demográficas das crianças do grupo pré-termo e controle

Dados demográficos	**Pré-termo (n = 52)**	**Controle (n = 71)**	
	Média ± DP	**Média ± DP**	**p-valor**
Idade (anos)	7,86 ± 1,41	7,69 ± 1,61	0,529
Peso (Kg)	26,18 ± 7,83	27,60 ± 9,38	0,374
Altura (m)	1,25 ± 0,13	1,25 ± 0,11	0,970
IMC (Kg/cm^2)	16,47 ± 2,87	17,26 ± 3,12	0,153
Estado Nutricional (*escore* Z)	**n (%)**	**n (%)**	0,856
Eutróficos	35 (67,3)	46 (64,8)	
Obesos	6 (11,5)	8 (11,3)	
Outros	11 (21,1)	17 (23,9)	
Sexo			
Masculino	12 (23,1)	29 (40,8)	0,039
Feminino	40 (76,9)	40 (56,3)	

Teste qui-quadrado.

Na tabela 2 estão listadas as características demográficas, socioeconômicas e gestacionais das mães das crianças do grupo pré-termo e controle. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias de idade das mães, no percentual de fumo durante a gestação e no nível econômico entre os grupos. Os grupos diferiram estatisticamente para as demais variáveis: 57,7% (30/52) do parto foi do tipo cesáreo no grupo pré-termo e 31% (22/71) no grupo controle; o grau de escolaridade materna e o nível socioeconômico também foram estatisticamente maiores no grupo de crianças pré-termo. Corticoide pré-natal foi administrado em 57,7% (30/52) das mães das crianças pré-termo.

Tabela 2. Características demográficas, socioeconômicas e gestacionais das mães das crianças do grupo pré-termo e controle

	Mães de pré-termos (n=52)	**Mães dos controles (n=71)**	**p-valor**
Idade em anos (Média ± DP)	33,78 ± 8,56	32,34 ± 6,17	0,315
	n (%)	**n (%)**	
Fumo na gravidez	2 (3,85)	7 (9,86)	0,181
Uso de corticoide pré-natal	30 (57,7)	---	
Hipertensão materna			
HAS	0 (0)	1 (1,41)	0,001
HIG	17 (32,7)	6 (8,5)	
HÁS superposta	8 (15,4)	3 (4,2)	

Nenhuma	27 (51,9)	52 (73,2)	
Não informado	0 (0)	9 (12,7)	
Escolaridade materna			
Iletrado, Fundamental I ou II	21 (40,3)	45 (63,4)	0,011
Médio ou Superior	29 (55,7)	18 (25,3)	
Não informada	2 (3,8)	8 (11,3)	
Tipo de parto			
Transvaginal	22 (42,3)	42 (59,1)	0,012
Cesáreo	30 (57,7)	22 (31,0)	
Não informado	0 (0)	7 (9,8)	
Nível econômico			
C1, C2, D e E	45 (86,5)	61 (85,9)	0,921
B1 e B2	5 (9,8)	3 (4,2)	
Não informado	2 (3,8)	7 (9,8)	

HAS = hipertensão arterial sistêmica; HIG = hipertensão gestacional; HAS superposta = hipertensão arterial sistêmica prévia + hipertensão gestacional. * $p < 0,05$. Teste qui-quadrado.

A amostra de pré-termo foi representada por 42,3% (22/52) de PTM e 57,7% (30/52) de PTT, com média de IG de 34 semanas. Destes 67,3% (35/52) foram classificados como "baixo peso" e 19,2% (10/52) como "muito baixo peso" ao nascer. Apenas 1/52 (1,92%) criança nasceu com "extremo baixo peso" e 3/52 (5,8%) crianças nasceram com "peso normal". Quando esses pesos foram avaliados de acordo com a IG correspondente, encontrou-se que a maioria dessas crianças (65,4%) tinha o peso adequado para a IG ao nascer, sendo classificadas como AIG. O percentual de crianças com peso baixo para a IG (PIG) foi de 34,6% (18/52). Essas características neonatais, bem como as principais patologias diagnosticadas e intervenções mais frequentemente realizadas no período neonatal nas crianças do grupo pré-termo, encontram-se apresentadas na tabela 3.

Síndrome do desconforto respiratório (SDR) foi a patologia respiratória mais comum, acometendo 32,7% (17/52) das crianças pré-termo. Taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN) foi o segundo diagnóstico mais comum, acometendo 19,2% (10/52). Na sequência encontramos registros de "desconforto respiratório" (DR) em 8 das 52 crianças avaliadas (15,4%); sepse e hipóxia em 5/52 (9,6%); infecção do trato respiratório (ITR) em 3/52 (5,8%); sibilância em 2/52 (3,9%) e apneia da prematuridade em 1 das 52 (1,9%) crianças da amostrada estudada.

Surfactante pulmonar foi administrado em 11,5% (6/52) das crianças pré-termo ao nascer. Do total de crianças avaliadas, 61,5% (32/52) fizeram uso de oxigênio suplementar; 46,1% (24/52), de assistência ventilatória mecânica não invasiva (AVMNI), modo CPAP ou

Bi-nível e 3,85% (2/52) foram intubadas e permaneceram em assistência ventilatória mecânica invasiva (AVMI) por um tempo médio de 7 dias. O tempo médio de uso de oxigênio e AVMNI foi de 2,48 dias e 2,91 dias, respectivamente.

Tabela 3 – Classificação neonatal, morbidades respiratórias e intervenções neonatais das crianças do grupo pré-termo

Características Neonatais	**Pré-termo (n=52)**
Idade gestacional (Média ± DP)	34,03 ± 1,68
Classificação da prematuridade	**n (%)**
Pré-termo moderado (≥ 32 e < 34 semanas)	22 (42,3)
Pré-termo tardio (≥ 34 e < 37 semanas)	30 (57,7)
Peso ao nascer	
Extremo baixo peso < 1000 g	1(1,92)
Muito baixo peso ≥ 1000 e < 1500 g	10 (19,2)
Baixo peso ≥ 1500 e < 2500 g	35 (67,3)
Peso normal ≥ 2500 g	3 (5,8)
Não informado	3 (5,8)
Adequação do peso à IG	
Adequado para IG (AIG)	34 (65,4)
Pequeno para IG (PIG)	18 (34,6)
Patologias respiratórias neonatais	
SDR	17 (32,7)
TTRN	10 (19,2)
Outros	16 (30,8)
Intervenções neonatais	
Uso de surfactante	6 (11,5)
Uso de oxigênio	32 (61,5)
Uso de AVMNI	24 (46,1)
Uso de AVMI	2 (3,85)

SDR = Síndrome do desconforto respiratório; TTRN = Taquipnéia transitória do recém-nascido; AVMNI = Assistência ventilatória mecânica não-invasiva; AVMI = Assistência ventilatória mecânica invasiva.

As médias dos valores das variáveis espirométricas (VEF1, CFV e VEF1/CVF) e oscilométricas (R5Hz, R20Hz, R5-R20, X5, Fres e AX) basais (pré-broncodilatador), e percentuais do valor predito correspondente, estão listadas na tabela 4. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as variáveis estudadas.

Tabela 4. Médias dos valores das variáveis oscilométricas e espirométricas de função pulmonar basal e percentual do predito das crianças do grupo pré-termo e controle

IOS	**Pré-termos (n = 49)**		**Controles (n=70)**		**p**	**p'**
	Basal	**% do predito**	**Basal**	**% do predito**		
	Média (DP)	**Média (DP)**	**Média (DP)**	**Média (DP)**		
R5Hz	0,75 (0,19)	95,2 (21,1)	0,76 (0,2)	96,6 (24,7)	0,901	0,799
R20Hz	0,51 (0,11)	84,9 (18,3)	0,51 (0,12)	85,3 (21)	0,967	0,913
R5-R20	0,24 (0,12)	---	0,25 (0,14)	---	0,827	---
X5	-0,26 (0,09)	105,12 (35,2)	-0,25 (0,1)	103,16 (34)	0,828	0,760
Fres	20,1 (3,7)	---	20,3 (3,4)	---	0,761	
AX	2,4 (2,6)	---	2,2 (1,2)	---	0,626	
	Pré-termos (n = 24)		**Controles (n=32)**			
ESPIROMETRIA	**Basal**	**% do predito**	**Basal**	**% do predito**	**p**	**p'**
	Média (DP)	**Média (DP)**	**Média (DP)**	**Média (DP)**		
VEF1	1,31 (0,36)	92,7 (14,2)	1,45 (0,39)	94,8 (16,3)	0,154	0,617
CVF	1,38 (0,41)	88,6 (18,1)	1,54 (0,46)	91,3 (18,3)	0,185	0,575
VEF1/CVF	95,05 (5,65)	---	95,0 (5,3)	---	0,962	---

R5Hz = Resistência na frequência de 5Hz; R20Hz = Resistência na frequência de 20Hz; R5-R20 = diferença entre R5Hz e R20Hz; X5 = Reatância na frequência de 5Hz, Fres = Frequência de ressonância; AX = área sob a curva de X5. VEF1 = Volume expiratório forçado no primão faz sentido apresentar a eiro segundo; CVF = Capacidade vital forçada; VEF1/CVF = relação entre VEF1 e CVF; p = valore basal pré-termo *versus* controle; p'= % do predito pré-termo *versus* controle. Teste t Student.

Também não foi observada diferença significativa nas médias dos valores das medidas de resposta broncodilatadora entre os grupos, como demonstra a tabela 5.

Tabela 5. Médias dos valores das medidas oscilométricas e espirométricas após a administração do broncodilatador, expressas como diferença do valor absoluto basal, diferença em percentual do valor basal e diferença em percentual do valor predito, das crianças do grupo pré-termo e controle

IOS	**Pré-termo (n = 49)**			**Controle (n=70)**			**p**	**p'**	**p"**
	ΔAbs	**Δ% basal**	**Δ% pred**	**ΔAbs**	**Δ% basal**	**Δ% pred**			
	Média (DP)			**Média (DP)**					
R5Hz	- 0,11 (0,01)	-12,2 (15,8)	-13,8 (14,1)	-0,11 (0,1)	-13,6 (17,3)	-14,6 (18,4)	0,904	0,639	0,789
R20Hz	-0,04 (0,1)	-5,66 (13,5)	-6,14 (11,9)	-0,04 (0,1)	-7,19 (17,5)	-6,9 (14,9)	0,743	0,591	0,748
R5-R20	-0,07 (0,09)	-21,4 (40)	---	-0,07 (0,1)	-21,6 (40)	---	0,923	0,975	---
X5	0,05 (0,06)	-13,8 (19,6)	-20,15 (23,7)	0,05 (0,06)	-15,7 (20,6)	-20,4 (26,6)	0,908	0,625	0,947
Fres	-2,06 (2,3)	-9,7 (10,1)	---	-1,52 (3,4)	-6,2 (16,1)	---	0,090	0,150	---
AX	-0,97 (1,96)	-27,1 (36,9)	---	-0,71 (0,93)	-23,4 (32,4)	---	0,378	0,569	---
Espirometria	**Pré-termo (n = 24)**			**Controle (n=32)**					
	ΔAbs	**Δ% basal**	**Δ% pred**	**ΔAbs**	**Δ% basal**	**Δ% pred**	**p**	**p'**	**p"**
		Média (SD)			**Média (SD)**				
VEF1	0,14 (0,1)	12,1 (10,5)	11,03 (9,25)	0,15 (0,14)	10,9 (9,2)	9,9 (8,43)	0,826	1,000	0,630
CVF	0,13 (0,13)	10,9 (12,6)	9,01 (10,1)	0,16 (0,16)	11,03 (11)	9,4 (9,5)	0,440	0,966	0,886
VEF1/CVF	1,1 (4,0)	1,34 (4,33)	---	-0,06 (5,05)	0,14 (5,5)	---	0,409	0,380	---

R5Hz = Resistência na frequência de 5Hz; R20Hz = Resistência na frequência de 20Hz; R5-R20 = diferença entre R5Hz e R20Hz; X5 = Reatância na frequência de 5Hz, Fres = Frequência de ressonância; AX = área sob a curva de X5. VEF1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = Capacidade vital forçada; VEF1/CVF = relação entre VEF1 e CVF; ΔAbs = diferença entre os valores absolutos encontrados antes e após a administração do broncodilatador; Δ% basal = diferença em percentual do valor inicial entre os valores encontrados antes e após a administração do broncodilatador; Δ% pred = diferença em percentual do valor predito entre os valores encontrados antes e após a administração do broncodilatador; p = ΔAbs pré-termo *versus* controle; p'= Δ% basal pré-termo *versus* controle; p'" = Δ % pred pré-termo *versus* controle. Teste t Student.

Na análise das medidas de resposta broncodilatadora considerada positiva, para as variáveis R5Hz e VEF1, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Esses dados estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6. – Comparação do número de crianças do grupo pré-termo e controle que atingiram os critérios para resposta broncodilatadora positiva, para as variáveis R5Hz e VEF1

Critérios	**Pré-termos (n = 49)**	**Controles (n=70)**	
	n (%)	**n (%)**	**p-valor**
Δ% basal R5Hz ≥ 20%	13 (26,5)	23 (32,9)	0,460
Δ% predito R5Hz ≥ 27%	6 (12,2)	16 (22,8)	0,143
	Pré-termos (n = 24)	**Controles (n=32)**	**p-valor**
Δ% basal VEF1 ≥ 12%	9 (37,5)	11 (34,4)	0,809
Δ% predito VEF1 ≥ 7%	13 (54,2)	19 (59,4)	0,697

R5Hz = Resistência na frequência de 5Hz; VEF1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo. Δ% basal = diferença em percentual do valor inicial entre os valores encontrados antes e após a administração do broncodilatador; Δ% pred = diferença em percentual do valor predito entre os valores encontrados antes e após a administração do broncodilatador. Teste t Student.

A tabela 7 apresenta o número e percentual de crianças com valores considerados normais para as variáveis espirométricas e oscilométricas. Os grupos também não diferiram estatisticamente.

Tabela 7 – Número e percentual de crianças do grupo pré-termo e controle que se encontram abaixo dos valores de normalidade para as variáveis espirométricas e oscilométricas

Oscilometria	**Pré-termos (n = 49) > 150% predito**	**Controles (n=70) > 150% predito**	
R5Hz	0 (0)	2 (28,5)	0,415
	Pré-termos (n = 49) < predito - 0,15	**Controles (n=70) < predito - 0,15**	
X5Hz	4 (8,1)	11 (15,7)	0,223
Espirometria	**Pré-termos (n = 24) < 80% predito**	**Controles (n=32) < 80% predito**	**p-valor**
VEF1	3 (12,5)	4 (12,5)	1,000
CVF	8 (33,3)	8 (25%)	0,498
VEF/CVF	0 (0)	1 (3,1)	0,386

VEF1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = Capacidade vital forçada; VEF1/CVF = relação entre VEF1 e CVF; R5Hz = Resistência na frequência de 5Hz; X5 = Reatância na frequência de 5Hz. Teste t Student.

O tempo de registro eletrocardiográfico, o número de intervalos R-R avaliados e a frequência cardíaca (FC) não houve diferença significativa entre os grupos. Ao comparar as medidas dos índices de VFC nos domínios do tempo e da frequência entre os grupos, também não se observou diferença significativa. Esses resultados estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8 – Comparação das medianas das variáveis de variabilidade da frequência cardíaca das crianças do grupo pré-termo e controle

Índices de VFC	**Pré-termos (n=50)**	**Controle (n=69)**	**p-valor**
	Mediana (Q1;Q3)	**Mediana (Q1;Q3)**	
Tempo de Registro (s) **	874,8 (617,0; 1029,1)	910,2 (732,7; 961,4)	0,771
Número de RR *	1205 (929,5;1539,2)	1272 (1082;1458,5)	0,934
FC média (bpm) *	90,1(83,1;103,9)	91,6(81,7; 97,5)	0,401
Índices no domínio do tempo			
RRNN (ms) *	666 (577,2;721,2)	655(651;734,5)	0,506
SDNN (ms) *	56(41,2;74,2)	59 (42;76,5)	0,441
RMSSD (ms) **	45,5 (28,0; 75,0)	48,0 (32,5; 78,0)	0,385
PNN50 % *	25 (7,05;41,3)	21,7 (10,3;43,3)	0,661
Índices no domínio da frequência			
VLF (ms^2) **	794,0 (494,0; 1352,5)	809,0 (479,5; 1391,0)	0,996
LF (ms^2) **	812,5 (432,5; 1641,5)	1009,0 (578,0; 1427,5)	0,645
HF (ms^2) **	1037,5 (346,0; 2696,5)	794,0 (385,0; 2218,0)	0,957
LF u.n. *	50 (35,1;61,4)	51(37,8;62,2)	0,779
HF u.n. *	50(38,6;4,8)	49 (37,7;62,2)	0,831
LF/HF **	1,0 (0,5; 1,6)	1,0 (0,6; 1,7)	0,781

RR = intervalo R-R; FC = frequência cardíaca; RRNN = média de duração dos intervalos RR normais expresso em milissegundos; SDNN = desvio padrão dos intervalos RR normais expresso em milissegundos; RMSDD = Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacente; pNN50% = Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms; HF = componente de alta frequência expressa em milissegundos e em unidade normalizada; LF = componente de baixa frequência expressa em milissegundos e em unidade normalizada; VLF = componentes de muito baixa frequência; LF/HF = relação entre os componentes de baixa frequência e alta frequência. * Teste t Student, ** Teste de Mann-Whitney ;

A tabela 9 apresenta o número e percentual de crianças com valores considerados alterados (abaixo do percentil 2,5) para as variáveis de VFC. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as variáveis analisadas. Um total de 16/50 (32%) dos pré-termo apresentaram redução de algum dos índices de VFC, contra 15/70 (21,43%) dos controles, mas não houve diferença estatística (p=0,193).

Tabela 9. Número e percentual de crianças do grupo pré-termo e controle que se encontram abaixo dos valores de normalidade para as variáveis de VFC

	Pré-termos (n=50)		**Controle (n=69)**		
	n (%)		**n (%)**		**p-valor**
Índices de VFC	**≤ percentil 2,5**	**> percentil 2,5**	**≤ percentil 2,5**	**> percentil 2,5**	
RRNN (ms)	7 (14)	43 (86)	8 (11,6)	61 (88,4)	0,697
SDNN (ms)	2 (4)	48 (96)	3 (4,35)	66 (95,6)	0,925
RMSSD (ms)	8 (16)	42 (84)	6 (8,7)	63 (91,3)	0,224
PNN50 %	8 (16)	42 (84)	8 (11,6)	61 (88,41)	0,488
LF (ms^2)	1 (2)	49 (98)	1 (1,45)	68 (98,6)	0,818
HF (ms^2)	2 (4)	48 (96)	3 (4,35)	66 (95,6)	0,925
LF u.n.	2 (4)	48 (96)	0 (0)	69 (100)	0,095
HF u.n.	6(12)	44(88)	5(7,25)	64(92,75)	0,378
LF/HF	2(4)	48(96)	0 (0)	69(100)	0,095

RR = intervalo R-R; FC = frequência cardíaca; RRNN = média de duração dos intervalos RR normais; SDNN = desvio padrão dos intervalos RR normais; RMSDD = Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacente; pNN50% = Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms; HF = componente de alta frequência expressa em milissegundos e em unidade normalizada; LF = componente de baixa frequência expressa em milissegundos e em unidade normalizada; VLF = componentes de muito baixa frequência; LF/HF = relação entre os componentes de baixa frequência e alta frequência. Teste qui-quadrado.

A prevalência das morbidades respiratórias investigadas mais relevantes e o percentual em cada grupo estão expostos na tabela 10. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O mesmo ocorreu para " sibilos uma vez na vida"; "sibilos ou bronquite nos primeiros 12 meses de vida"; "Uso de broncodilatadores para aliviar chiado no peito"; "Uso de corticoides inalados (bombinhas)"; "Hospitalização por bronquite" e "Hospitalização por pneumonia".

Tabela 10 – Comparação das morbidades respiratórias do grupo pré-termo e controle

Principais morbidades respiratórias	**Pré-termos (n=50)**	**Controle (n=64)**	**p-valor**
	n (%)	**n (%)**	
Sibilos (chiado no peito) ou bronquite no último ano	9 (18,0)	7 (10,9)	0,281
Despertar noturno por tosse, sufocação ou chiado no peito algumas vezes ou mais no ano.	16 (32,0)	17 (26,6)	0,525
Sibilos (chiado no peito) fortes causando dificuldade para respirar (com falta de ar)	7 (14,0)	8 (12,5)	0,814
Sibilos (chiado no peito) fortes gerando necessidade de um serviço de emergência	10 (20,0)	7 (10,9)	0,178
Diagnóstico médico de asma	1 (2,0)	2 (3,13)	0,710
Diagnóstico médico de pneumonia	7 (14,0)	12 (18,8)	0,499
Fumo passivo	12 (24,0)	23 (35,9)	0,170

Teste qui-quadrado.

Na tabela 11 constam as medianas dos *escores* resultantes do somatório de pontos das 7 questões do Questionário de avaliação do nível de atividade física (NPAQ), o número e percentual de crianças consideradas "pouco ativas" e "ativas" e de respostas "Sempre" (pontuação 5) para as perguntas consideradas favoráveis à prática da AF dos dois grupos. O grupo pré-termo apresentou pontuação total e número de crianças consideradas "ativas" estatisticamente menor que o grupo controle. O número de respostas "Sempre" às perguntas "Prefere brincar com outras crianças" e "É mais ativo fisicamente em comparação às crianças de sua idade" também foi estatisticamente menor no grupo pré-termo.

Sete das 15 (46,7%) crianças pré-termo com *escore* NPAQ abaixo de 25 apresentaram redução de algum parâmetro de função pulmonar (espirométrico ou oscilométrico) e/ou resposta broncodilatadora, contra 5/8 (62,5%) crianças do grupo controle, mas sem diferença estatística (p = 0,478). O mesmo percentual (46,7%), mas não exatamente as mesmas crianças, também apresentou *escore* NPAQ abaixo de 25 e redução de algum índice de VFC, inclusive dos que representam a atividade parassimpática do SNA (RMSSD, pNN50 e HF), contra 1/8 (12,5%) no grupo no grupo controle, porém sem significância estatística (p = 0,109).

Tabela 11. Medidas do nível de atividade física do grupo pré-termo e controle

Nível de atividade física	**Pré-termo (n=49)**	**Controle (n=64)**	**p-valor**
***Score* NPAQ**	**Mediana (Q1;Q3)**	**Mediana (Q1;Q3)**	
Somatório das pontuações das respostas	29 (24,5; 31)	30 (27; 33)	0,020
Classificação	**n (%)**	**n (%)**	
≤ 25 (pouco ativo)	15 (30,6)	8 (12,5)	0,018
> 25 (ativo)	34 (69,6)	56 (87,5)	
Respostas positivas ao NPAQ			
SEMPRE Prefere brincar com outras crianças	25 (51)	49 (76,5)	0,004
SEMPRE Prefere brincadeiras agitadas	22 (44,9)	38 (55,1)	0,128
SEMPRE Gosta de praticar esportes	30 (61,2)	49 (71)	0,079
SEMPRE É mais extrovertido, gosta de sair	24 (49,1)	40 (57,9)	0,152
SEMPRE Gosta de desenhar, pintar ou ver revistas	27 (55,1)	38 (59,4)	0,650
SEMPRE Prefere brincar na rua, no pátio	24 (49,1)	43 (62,32)	0,051
SEMPRE É mais ativo fisicamente em comparação às crianças de sua idade	12 (24,4)	29 (42)	0,023

NPAQ = Questionário de avaliação do nível de atividade física; Teste qui-quadrado.

Ao comparar o número de crianças de cada grupo que apresentou alteração da função pulmonar basal, ou resposta broncodilatadora positiva, para as variáveis espirométricas e oscilométricas, concomitante à redução de alguma medida de VFC, não foi verificada diferença estatística (Tabela 12). No total, 12/73 (16,4%) crianças do grupo pré-termo apresentaram alteração de alguma variável da função pulmonar (espirométrica e/ou oscilométrica) e/ou resposta broncodilatadora simultaneamente à redução de algum dos índices de VFC. No grupo controle isso ocorreu em 14/102 (13,7%) crianças.

Tabela 12. Número de crianças que apresentaram função pulmonar alterada, e/ou resposta broncodilatadora positiva, e variabilidade da frequência cardíaca reduzida

Achados	**Pré-termo** **n = 24** **n (%)**	**Controle** **n = 32** **n (%)**	**Pré-termo + controle** **n = 56** **n (%)**	**p-valor**
Espirometria basal e VFC reduzidas	1 (4,17)	3 (9,38)	4 (7,1)	0,457
Resposta BDL espirométrica positiva e VFC reduzidas	3 (12,5)	6 (18,7)	9 (16,1)	0,532
	n = 49 **n (%)**	**n = 70** **n (%)**	**n = 119** **n (%)**	
Oscilometria basal e VFC reduzidas	1(2,04)	1(1,43)	2 (1,7)	0,799
Resposta BDL oscilométrica e VFC reduzidas	7 (14,29)	4 (5,71)	11 (9,24)	0,126

VFC = variabilidade da frequência cardíaca; Resposta BDL = resposta broncodilatadora.; p = comparação entre pré-termo e a termo. Teste qui-quadrado.

Os resultados, em número e percentual, da análise da amostra total de crianças incluídas no estudo quanto aos critérios de normalidade para as principais medidas de função pulmonar e autonômica estão listados na tabela 13.

Tabela 13. Número e percentual de crianças com medidas consideradas alteradas na amostra total.

Medidas funcionais	**Pré-termo**	**Controle**	**Pré-termo + controle**
VEF1 < 80%	3/24 (12,5%)	4/32 (12,5%)	7/56 (12,5%)
R5 Hz > 150% do predito	0/49 (0%)	2/70 (2,85%)	2/119 (1,6%)
X5 Hz < predito – 0,15	4/49 (8,1%)	11/70 (15,7%)	15/119 (12,6%)
pNN50% < percentil 2,5	8/50 (16%)	8/69 (11,6%)	16/119 (13,4%)
HF u.n. < percentil 2,5	6/50 (12%)	5/69 (7,25%)	11/119 (9,2%)

VEF1 = volume expirado no primeiro segundo; R5Hz = resistência na frequência de 5HZ; X5Hz = Reatância na frequência de 5 Hz; pNN50% = Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms; HF = componente de alta frequência expressa em milissegundos e em unidade normalizada.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliadas a função pulmonar e autonômica de crianças com 5 a 10 anos nascidas com prematuridade moderada e tardia. A função pulmonar foi avaliada através da espirometria e oscilometria de impulso e os valores encontrados comparados aos das crianças nascidas a termo da mesma faixa etárea. Não foi encontrada diferença entre as médias das variáveis de função pulmonar basal e percentuais dos valores preditos entre os grupos, assim como na resposta broncodilatadora, tanto para as variáveis espirométricas quanto para as oscilométricas. As medidas de função autonômica, avaliada pela análise dos índices de variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência, não mostraram diferença significativa entre os grupos pré-termo e a termo. O número de crianças que exibiu valores reduzidos das medidas de função pulmonar e autonômica também não diferiu entre os grupos. Esses achados denotam que, na faixa etária e amostra estudada, as crianças pré-termo moderado e tardio têm função pulmonar e autonômica semelhante às crianças nascidade a termo.

5.1 Função pulmonar de crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar

A maioria dos estudos que avaliou a função pulmonar em crianças pré-termo foi realizada com os subgrupos muito pré-termo e pré-termo extremo, ou envolveram PTM e/ou PTT no período neonatal ou na idade pré-escolar. Poucos estudos com crianças PTM e PTT na idade escolar e adolescência estão disponíveis e mostraram resultados discordantes. Kotecha et al. (2012) realizaram espirometria em crianças com 8 à 9 anos de idade e IG de 25 à 36 semanas, e encontraram valores de VEF1 reduzidos nos PTM, com magnitude semelhante aos valores apresentados pelos pré-termo com IG de 25 a 32 semanas (KOTECHA et al., 2012). No presente estudo, os pré-termo não diferiram dos a termo em relação aos valores espirométricos e oscilométricos, mas a amostra contou com mais de 57% de PTT, o que está de acordo os resultados de Kotecha et al. (2012), que encontrou função pulmonar semelhante entre os PTT e os a termo. Nesse estudo, as crianças que fizeram uso de AVM durante o período neonatal apresentaram valores espirométricos piores que as crianças não submetidas à AVM (KOTECHA et al., 2012). Os autores ressaltam que apesar da diferença pequena, os PTM usaram mais AVM e oxigenoterapia que os PTT (KOTECHA et

al., 2012). O impacto dessas intervenções terapêuticas no crescimento e desenvolvimento pulmonar e, consequente, na função pulmonar está relacionado ao seu potencial efeito inflamatório sobre o tecido pulmonar (CHAKRABORTY; MCGREAL; KOTECHA, 2010). O percentual de uso de AVMNI em nosso grupo de pré-termo foi elevado (46,1%), mas o de AVMI, que tem sido mais associada aos prejuízos na função pulmonar, foi de apenas 3,85%, menos da metade relatada por Kotecha et al. (2012), e não foi observada diferença significativa nos parâmetros de função pulmonar entre as crianças que usaram e não usaram AVM. A taxa de uso de oxigênio do grupo de pré-termo foi de 65,1%, mas a média de tempo de uso desse suporte foi pequeno (2,48 dias) e não influenciou as medidas de função pulmonar obtidas. Sendo assim, ao se observar disfunção pulmonar tardia, é importante investigar o efeito das intervenções terapêuticas utilizadas, especialmente AVM e oxigenoterapia, e não unicamente a prematuridade em si. As influências ambientais, tais como a exposição ao fumo, também precisam ser consideradas.

Er et al (2016) realizaram oscilometria de impulso (IOS) em crianças de 3 a 7 anos nascidas PTM e encontraram significativa redução nos valores de R5Hz e R5-R20 em relação aos a termo. Contudo, os próprios autores relataram que essa diferença pode ter sido superestimada por um viés de seleção presente na amostra de pré-termo e controle, interferindo na extrapolação dos resultados (ER et al., 2016).

Thunqvist et al. (2016), em um grande estudo de coorte, realizaram espirometria em crianças de 8 anos e aos 16 anos essas crianças foram reavaliadas por meio de espirometria e oscilometria. Os autores verificaram nos PTM e PTT reduzidos valores de VEF1 e R5Hz em comparação com os a termo. No sexo masculino esses efeitos foram maiores e também houve redução de R5-R20 e AX. O fato de esta coorte ter iniciado, em média, 16 anos antes das crianças do presente estudo terem nascido, dificulta a comparação por se tratar de populações diferentes. Considerando a evolução tecnológica, o advento de novas terapias e mudanças nas práticas de assistência perinatal, como o uso de estratégias ventilatórias menos agressivas, que aconteceram nos últimos anos, espera-se menos danos à funçao pulmonar (CARVALHO; SILVEIRA; PROCIANOY, 2013). Embora não tenham sido encontrados outros relatos de interação significativa entre sexo e função pulmonar, os autores consideraram a possibilidade de haver diferenças ocasionadas pelo sexo com maior susceptibilidade às alterações estruturais e disfunções no sexo masculino (THUNQVIST et al., 2016). No estudo atual não ficou caracterizada influência do sexo na função pulmonar.

Dos estudos que verificaram a resposta broncodilatadora em pré-termo, a maior parte também avaliou pré-termo extremos, com DBP ou muito/extremo baixo peso ao nascer

(FAWKE et al., 2010; KOTECHA et al., 2015). Apesar dos pré-termos com essas características exibirem uma considerável resposta broncodilatadora, principalmente os com DBP, houve uma grande heterogeneidade no perfil clínico dos pré-termo, na idade gestacional estudada, na dose de broncodilatador administrada e nos critérios utilizados para avaliar a resposta broncodilatadora, prejudicando uma análise comparativa e conclusiva (KOTECHA et al., 2015). Apenas dois estudos incluíram PTM/PTT, mas estes tinham DBP ou peso abaixo de 1,5 Kg, diferindo muito da nossa amostra, onde não há registro de DBP e um menor percentual de crianças com esse peso (19,2%), que não repercutiu nos resultados encontrados.

Os resultados desta pesquisa não revelaram prejuízo na função pulmonar decorrente da prematuridade, intervenções terapêuticas realizadas no período neonatal e/ou das morbidades apresentadas, sugerindo que esses fatores não ocorreram em magnitude suficiente para impactar sobre a função pulmonar ou, se isso ocorreu, as crianças foram capazes de recuperar essa deficiência nos primeiros anos de vida, demonstrando a ocorrência de *catch-up.*

O padrão de crescimento pulmonar pós-natal tem intrigado muitos pesquisadores, e com base em achados pós-morte acredita-se que existe uma grande variabilidade de número de alvéolos em humanos presente não só ao nascimento, mas também na infância (THURLBECK, 1982). Estima-se que o número de alvéolos ao nascimento seja de 20 a 50 milhões, alcançando o total de 300 a 800 milhões na vida adulta, mas o momento em que a multiplicação alveolar termina ainda não está claro (JOSHI; KOTECHA, 2007; MERKUS, 2016; STRANG, 1977; THURLBECK, 1982) Classicamente, muitos autores acreditam que a alveolização está se encerrando por volta dos 2 a 3 anos de idade, enquanto outros defendem a hipótese de que novos alvéolos são formados até pelo menos 8 anos de idade, e que após isso o crescimento pulmonar adicional se dá apenas pelo crescimento dimensional dos alvéolos (STRANG, 1977; THURLBECK, 1982). Contudo, recentes evidências vêm indicando a presença de plasticidade pulmonar com alveolarização acontecendo numa janela de tempo maior, especialmente em prematuros. YAMMINE et al. (2016), estudando a função pulmonar de crianças nascidas prematuras, demonstrou que a alveolarização por catch-up é possível até pelo menos a idade escolar, a despeito de uma angiogênese pulmonar considerada inadequada (YAMMINE et al., 2016). Outros estudos sobre o crescimento pós-natal das vias aéreas distais sugerem que, não só os alvéolos, mas também os bronquíolos crescem em tamanho até a idade aproximada de 22 anos (JOSHI; KOTECHA, 2007). Investigações adicionais são necessários para explicar esse fenômeno.

Apesar de não serem elucidativos, os estudos citados sugerem possibilidade de melhora na função pulmonar ao longo do tempo em pré-termo (KOTECHA et al., 2012;

NARANG; BUSH; ROSENTHAL, 2009; NARAYANAN et al., 2013; YAMMINE et al., 2016). Entretanto, mesmo aqueles pré-termo que parecem demonstrar alguma recuperação/normalização da função pulmonar podem se beneficiar de reavaliações periódicas a fim de detectar um possível envelhecimento precoce da função pulmonar com o aumento da idade (STOCKS; HISLOP; SONNAPPA, 2013) .

5.2 Função autonômica de crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar

Os valores dos índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) apresentados pelas crianças pré-termo deste estudo revelam uma atividade do SNA equivalente à encontrada nas crianças nascidas a termo, indicando ausência de prejuízo da função autonômica associado ao nascimento prematuro na idade avaliada.

Os estudos anteriores que avaliaram a função autonômica de RNs pré-termo destacaram nestes uma imaturidade do controle autonômico, demonstrada pelos menores índices de VFC, e as possíveis implicações dessa disfunção, como apneia da prematuridade, bradicardia durante o sono e risco de Síndrome da morte súbita do lactente (FYFE et al., 2015; HUNT, 2006; SELIG et al., 2011). Quando RNs pré-termo extremo foram reavaliados semanas após o nascimento e ao atingir a idade de termo não foi observada melhora significativa dos índices de VFC mensurados, indicando que a imaturidade do SNA decorrente deste grau de prematuridade pode ser persistente (PATURAL et al., 2008). Contudo, neste estudo, na idade de 5 a 10 anos a função autonômica dos nascidos PTM e PTT mostrou-se equivalente a dos controles. Quando pesquisado entre os pré-termo aqueles que apresentavam valores inferiores aos de referência para a faixa etária (abaixo do percentil 2,5), também foi encontrado um número semelhante ao dos controles. Apenas um estudo avaliando a função autonômica de PTM e PTT após a lactância foi encontrado e mostrou resultados concordantes com o desta pesquisa. De Rogalski Landrot et al. (2007) investigaram a função autonômica de 25 crianças nascidas com IG entre 25 e 37 semanas, na idade de 2 a 3 anos, compararam com outras 5 nascidas a termo e encontraram valores normais de índices de VFC no domínio da frequência, sugerindo que a normalização da função autonômica de prematuros acontecia antes do segundo ano de vida. Esses autores usaram uma amostra consideravelmente reduzida, principalmente no grupo de comparação, agruparam crianças com IG muito diferentes e avaliaram apenas alguns índices de VFC, levando à questionamentos sobre o poder conclusivo do estudo. Apesar de atentarem para outro estudo

que não mostrou influência do grau de prematuridade nos valores de VFC, essa informação não tinha sido ainda especificamente testada (DE ROGALSKI LANDROT et al., 2007; PATURAL et al., 2008). Neste trabalho foi possível avaliar uma amostra maior de crianças, numa faixa de IG mais restrita e analisar também os índices de VFC no domínio do tempo. Na IG de 32 a 36 semanas, não foi encontrada influência significativa da IG sobre os valores de VFC. Fyfe et al. (2015), relataram que a imaturidade do componente parassimpático predominou naqueles com IG inferior a 32 semanas, sugerindo menor comprometimento nos pré-termo moderado e tardio (FYFE et al., 2015). Ademais, e conforme os achados de De Rogalski Landrot et al. (2007), é possível que haja acelerada maturação do SNA nos pré-termo, especialmente do componente parassimpático, durante os primeiros anos de vida, possibilitando-os atingir o nível de maturação apresentada pelos nascidos a termo (DE ROGALSKI LANDROT et al., 2007).

A possível influência de outros fatores como exposição ao fumo, uso de AVM e oxigenoterapia ao nascimento, baixo peso ao nascer, adequação entre peso e idade gestacional, sobrepeso/obesidade e sexo sobre as medidas de VFC foi analisada e não foi verificada associação com os resultados apresentados. Os mecanismos envolvidos no processo de maturação da atividade do SNA e os fatores que agem como supressores no período neonatal e estimuladores durante os primeiros anos de vida vêm sendo investigados por outros autores. Baixo peso ao nascer esteve associado à redução da VFC em crianças de 9 e 10 anos de idade com histórico de restrição do crescimento intrauterino (RCIT). Aquelas que tinham RCIU, mas peso normal ao nascimento não demonstraram o mesmo comportamento (AZIZ et al., 2012). Rakow et al. (2013) também estudaram a relação entre baixo peso ao nascer e RCIU com a função autonômica em crianças de 9 e 10 anos de idade (RAKOW et al., 2013). Aquelas com peso ao nascer abaixo de 1,5 Kg e/ou pequenas para a IG, independente da IG, apresentaram reduzidos índices de VFC. Neste estudo não houve registros de RCIU entre os pré-termo e a amostra foi predominantemente constituída de crianças com peso acima de 1,5 Kg (73,1%) o que pode justificar a ausência de influência dessas variáveis nos achados.

Neste estudo, um total de 16/50 (32%) crianças do grupo pré-termo e 15/70 (21,43%) apresentaram redução de algum dos índices de VFC, mas não houve diferença estatística entre elas. Apesar disso, é relevante ponderar que um percentual considerável das crianças analisadas possui reduzida VFC. Tendo em vista que uma menor VFC denota menor habilidade adaptativa às constantes mudanças ambientais, o que predispõe ao desenvolvimento posterior de hipertensão e doença cardiovascular (RAKOW et al., 2013), a

inclusão do monitoramento da VFC e de fatores de risco para doenças cardiovasculares nos programas de acompanhamento e promoção da saúde poderia beneficiar essas crianças.

5.3 Morbidades respiratórias em crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar

A análise das respostas do "Questionário de morbidades respiratórias (QMR) não mostrou diferença estatística entre os grupos para as morbidades respiratórias investigadas. Os estudos que investigaram as morbidades respiratórias em pré-termo foram realizados no período neonatal e idade pré-escolar ou os pré-termo com extremo ou muito baixo peso, o que prejudica uma análise comparativa (HIBBARD et al., 2010; KOTECHA; DUNSTAN; KOTECHA, 2012; VOHR, 2013). Narang et al (2009), destacaram uma maior frequência de sintomas respiratórios em adultos jovens de 21 anos de idade nascidos com muito baixo peso e idade gestacional de 27 a 37 semanas, dentre eles tosse e chiado (NARANG; BUSH; ROSENTHAL, 2009). No presente estudo, esses sintomas foram investigados e não houve diferença estatística entre os grupos, mas a amostra incluiu os pré-termo com IG maior que 32 semanas e foi predominantemente representada por pré-termo com peso ao nascimento acima de 1,5 Kg (78,9% da amostra), o que pode explicar os achados discordantes.

Er et al. (2016) encontraram um considerável percentual de hospitalização por infecção pulmonar e fumo passivo no grupo pré-termo e ficou caracterizado o impacto negativo desses fatores nos parâmetros de IOS das crianças PTT avaliadas (ER et al., 2016). No presente estudo, a diferença nos percentuais de fumo passivo e de hospitalização por pneumonia entre os grupos não foi significativa e não influenciou as medidas de função pulmonar avaliadas. O comportamento semelhante em relação a prevalência de morbidades respiratórias entre os grupos está em conformidade com os achados de função pulmonar, que também não diferiu entre os grupos. Maior disfunção pulmonar poderia resultar em mais morbidades respiratórias.

5.4 Nível de atividade física e função pulmonar em crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar

As crianças pré-termo moderado e tardio exibiram menor nível de atividade física que as a termo. Também houve um maior percentual de crianças consideradas pouco ativas no grupo pré-termo quando comparado ao controle. Estes achados, porém, não podem ser explicados pelas medidas de função pulmonar, que não diferiu entre os grupos. Contudo, 7/15 (46,7%) das crianças pré-termo e 5/8 (62,5%) crianças do grupo controle com *escore* de NPAQ abaixo de 25, apresentaram redução de algum parâmetro de função pulmonar (espirométrico ou oscilométrico) ou resposta broncodilatadora positiva, mas sem diferença estatística.

Os dados sobre a capacidade para realizar exercício e nível de AF em pré-termo ainda são inconsistentes. Welsh et al (2010) investigaram a função pulmonar e capacidade para o exercício, por meio de ergoespirometria, e o nível de AF, por acelerometria, em crianças de 11 anos que nasceram com prematuridade extrema e compararam com nascidos a termo da mesma faixa etária. Os pré-termo apresentaram redução do VEF1 e da troca gasosa e maior volume residual. O consumo máximo de oxigênio (VO2máx) também mostrou-se reduzido nessas crianças, mas não foi observada diferença no nível de AF entre os grupos. Contudo, entre as crianças pré-termo havia uma autopercepção negativa em relação à prática da AF, elas se consideravam menos aptas a realizar exercícios que seus pares. Como nesse estudo os autores necessitaram estimular as crianças a realizar o exercício, eles levantaram a possibilidade do nível de AF ter sido superestimado (WELSH et al., 2010). Smith et al. (2008) também investigaram função pulmonar e capacidade para o exercício em crianças de 10 anos nascidas muito pré-termo e com extremo baixo peso. Elas exibiram redução de todos os parâmetros de função pulmonar avaliados e praticamente a metade da capacidade de exercício do grupo controle (SMITH et al., 2008). Vrijlandt et al. (2006) pesquisaram os efeitos tardios da prematuridade na função pulmonar e na capacidade de exercício avaliando adultos jovens, com idade em torno de 20 anos, nascidos muito pré-termo e com muito baixo peso. Estes exibiram redução do VEF1 e da capacidade para a realização de exercícios, contudo esta foi melhor correlacionada à carência de AF em si que à função pulmonar reduzida (VRIJLANDT et al., 2006). Outro estudo comparando a função pulmonar, capacidade de realizar exercícios e *performance* durante o exercício em crianças e adolescentes, com idade média de 10 a 17 anos, nascidos pré-termo extremos e com extremo baixo peso ao nascer, também encontrou VEF1 reduzidos nos pré-termo, mas com

capacidade de realizar exercício semelhante aos nascidos a termo. A *performance* durante o exercício (distância percorrida) esteve discretamente reduzida no grupo pré-termo e a adesão ao exercício também foi menor. Apesar de apresentarem maior risco de morbidades e disfunções pulmonares advindas da prematuridade, esses indivíduos apresentaram potencial para alcançar uma capacidade de exercício normal (CLEMM et al., 2012).

Diante do exposto, é possível admitir que mesmo na presença de função pulmonar e capacidade de realizar AF normais haja reduzido nível de AF nos pré-termo, em conformidade com os achados deste estudo. Apesar de não ter sido avaliada a capacidade de realizar exercício e não ter sido encontrado outros estudos com PTM e PTT para comparação, não se pode deixar de considerar que ela seja normal e que o menor nível de AF observado seja devido simplesmente à menor adesão às atividades, o que seria solucionado com maior incentivo e envolvimento dessas crianças em esportes e brincadeiras compatíveis com a faixa etária. Por outro lado, assim como relatado por Welsh et al. (2010), essas crianças podem ter percepções negativas em relação à AF e considerarem-se menos aptas, evitando assim essa prática. As próprias mães podem estar vivenciando conflitos em relação aos benefícios ou segurança da prática de AF por seus filhos, podendo contribuir para que algumas delas sejam menos ativas. Considerando que a AF realizada no dia-a-dia, através da participação em jogos e brincadeiras e o engajamento em atividades esportivas, ou durante a educação física escolar, promove o relacionamento e a inclusão social, melhora a autoestima, além de incentivar a obtenção de um estilo de vida ativa e saudável (LAZZOLI et al., 1998), é essencial que os pais e responsáveis legais de crianças com histórico de prematuridade incentivem seus filhos a participarem de AF regulares e esportes. Diante disso, torna-se necessário que as mães e essas crianças sejam abordadas e suas preocupações exploradas para que um trabalho de educação seja estabelecido com o objetivo de esclarecer os benefícios da prática e aumentar o nível de AF nesse grupo.

5.5 Função autonômica e nível de atividade física em crianças nascidas pré-termo moderado e tardio na idade escolar

Alguns pesquisadores tem demonstrado que o nível de AF pode influenciar a VFC em crianças (GUTIN et al., 2005; MICHELS et al., 2013; MONDONI et al., 2015). A AF tem sido relacionada a melhores índices de VFC, especialmente a maiores índices de atividade

parassimpática (GUTIN et al., 2005), embora às vezes esses achados só aconteçam na presença de atividades vigorosas (BUCHHEIT et al., 2007). Além disso, o treinamento físico parece aumentar a VFC em crianças com reduzida VFC basal (MONDONI et al., 2015). No presente estudo houve um percentual estatisticamente maior de crianças consideradas pouco ativas no grupo pré-termo (30,6%) em comparação ao grupo controle (12,5%). Destas, quase a metade (7/15) apresentou um ou mais índices de VFC abaixo do percentil 2,5, inclusive dos índices que representam predominantemente a atividade parassimpática (RMSSD, pNN50 e HF), principal moduladora do controle autonômico. Embora não tenha sido encontrada diferença significativa em relação ao grupo controle, essas crianças estão mais suscetíveis a desenvolverem doenças cardiovasculares no futuro, e, portanto, se beneficiariam de reavaliações periódicas buscando identificar precocemente as mais suscetíveis.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A problemática acessibilidade às crianças nascidas prematuras na faixa etária do estudo induziu a utilização de uma amostragem por conveniência, e o recrutamento da amostra de pré-termo ocorreu predominante no IMIP. Por ser um dos poucos hospitais que possui ambulatório de egressos de prematuros e assistir atualmente a essa população até a idade de 13 anos, viabilizou a realização da pesquisa, onde o contato com as mães ou responsáveis legais se deu durante as visitas periódicas e eletivas aos profissionais de saúde do serviço e permitiu a realização da entrevista e acesso aos registros médicos para levantamentos das informações adicionais. De forma semelhante, as crianças nascidas a termo foram selecionadas principalmente de uma creche pública local (Lar Fabiano de Cristo) que dispunha de crianças na faixa etária do estudo e concordou em ser instituição participante. Esse tipo de amostragem, a despeito de diminuir o poder de generalização dos resultados com precisão estatística, foi fundamental para a investigação pela impossibilidade de acesso a lista completa de indivíduos que formam a população de prematuros da cidade do Recife e dificuldades operacionais na captação de crianças para formação do grupo de comparação. Contudo, um possível viés de seleção e classificação, com amostras de caso e controle diferentes deve ser considerado. Ademais, a não realização do um cálculo amostral pode ter implicado em erro do tipo II.

A dificuldade observada na execução da manobra de expiração forçada pelas crianças do estudo e obtenção de curvas espirométricas tecnicamente aceitáveis levou a perdas significativas, o que reduziu consideravelmente a amostra para este teste de função pulmonar. Uma amostra mais significativa e representativa aumentaria o poder de validação externa. Contudo, como as alterações da função pulmonar encontradas em pré-termos apontam para a presença de distúrbios obstrutivos e a oscilometria tem se mostrado sensível na detecção dessa condição, essa carência pode ter sido suplantada na medida em que se obteve a inclusão de quase a totalidade dos exames oscilométricos realizados.

A utilização de formulários para aquisição dos dados e avaliação do nível de AF, apesar de apresentar algumas vantagens, como a presença do avaliador no esclarecimento de possíveis dúvidas sobre as questões, possui desvantagens como o viés de memória pela necessidade de os entrevistados recordarem as informações e acontecimentos ao longo de um período. No caso da avaliação da AF, soma-se o fato de não fornecer medidas diretas do gasto energético, porém, pela facilidade de aplicação, baixo custo, validação para crianças brasileiras na faixa etária do estudo e indisponibilidade de outros métodos de avaliação, o questionário ainda continua sendo um dos métodos mais utilizados para avaliação da atividade física em estudos populacionais.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crianças nascidas com prematuridade moderada e tardia apresentam função pulmonar e variabilidade da frequência cardíaca semelhante às crianças nascidas a termo, quando avaliadas na idade escolar. A ocorrência das morbidades respiratórias apresentadas na infância não diferiu entre os pré-termo e os a termo. Esses achados sugerem menor comprometimento do sistema cardiorrespiratório advindo da prematuridade na amostra estudada e/ou um potencial de recuperação das disfunções desses sistemas entre pré-termo com equalização das funções na idade escolar. O nível de AF entre os pré-termo mostrou-se reduzido e pode estar associado à menor adesão à prática de AF, o que seria solucionado com maior incentivo e envolvimento dessas crianças em esportes e brincadeiras compatíveis com a faixa etária.

Apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação às funções pulmonar e autonômica, VEF1 e X5Hz estiveram reduzidos em 12,5% e 12,6% das crianças estudadas, respectivamente; os índices autonômicos pNN50% e

HF, que expressam a atividade parassimpática do SNA, principal modulador da função autonômica, mostraram-se reduzidos em 13,4% e 9,2% do total de crianças do estudo; 16,4% (12/73) crianças do grupo pré-termo e 13,7% (14/102) das crianças do grupo controle apresentaram alteração em alguma medida de função pulmonar e/ou resposta broncodilatadora concomitante à redução de algum dos índices de VFC, totalizando 15% da amostra. Esses achados indicam que essas crianças apresentam comprometimento da função pulmonar periférica e do controle autonômico cardiovascular e maior vulnerabilidade às influências do meio, o que pode predispor à morbidades cardiorrespiratórias futuras. Sendo assim, recomenda-se a inclusão de avaliações periódicas da função pulmonar e da VFC nos programas de acompanhamento da saúde das crianças em idade escolar, buscando identificar precocemente aquelas com alterações funcionais e fatores de risco para doenças cardiorrespiratórias e direcionar as ações de prevenção e controle desses fatores.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, C. G. DE; EDGAR GUIMARÃES VICTOR, J. Â. R. **Resistência De Vias Aéreas Inferiores De Indivíduos Obesos Medida Através Da Oscilometria De Impulso**. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2010.

ALI, K.; GREENOUGH, A. Long-term respiratory outcome of babies born prematurely. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 6, n. 2, p. 115–120, 9 abr. 2012.

AMBRÓSIO, B.; IBOPE, T. W.; IPSOS, S. M. **Alterações na aplicação do Critério Brasil, válidas a partir de 01/01/2015**. Disponível em: <http://www.abep.org/Servicos/DownloadCodigoConduta.aspx?id=11&p=cc.>. Acesso em: 29 abr. 2015.

ASSUMPÇÃO MS, GONÇALVES RM, FERREIRA LG, S. C. Sistema de oscilometria de impulso em pediatria: revisão de literatura. **Medicina**, v. 47, n. 2, p. 131–142, 2014.

AZIZ, W. et al. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children. **Clinical Autonomic Research**, v. 22, n. 2, p. 91–97, 2012.

BALINOTTI, J. E. et al. Growth of Lung Parenchyma in Infants and Toddlers with Chronic Lung Disease of Infancy. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 181, n. 10, p. 1093–1097, 15 maio 2010.

BARLOW, S. M. Central pattern generation involved in oral and respiratory control for feeding in the term infant. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 17, n. 3, p. 187–193, jun. 2009a.

BARLOW, S. M. Oral and respiratory control for preterm feeding. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 17, n. 3, p. 179–186, jun. 2009b.

BARON, I. S. et al. Cognitive deficit in preschoolers born late-preterm. **Early Human Development**, v. 87, n. 2, p. 115–119, fev. 2011.

BARON, I. S. et al. Late Preterm Birth: A Review of Medical and Neuropsychological Childhood Outcomes. **Neuropsychology Review**, v. 22, n. 4, p. 438–450, 7 dez. 2012.

BEHERA, J. et al. Heart rate variability and its correlation with pulmonary function test of smokers. **Heart Views**, v. 14, n. 1, p. 22–25, jan. 2013.

BEYDON, N. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 175, n. 12, p. 1304–1345, 2007.

BEYDON, N. Pulmonary function testing in young children. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 10, n. 4, p. 208–213, 2009.

BHUTTA, A. T. et al. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. **JAMA**, v. 288, n. 6, p. 728–737, 14 ago. 2002.

BIELEMANN, R. M. et al. Validation of the Netherlands physical activity questionnaire in Brazilian children. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 8, n. 1, p. 45–52, 2011.

BLENCOWE, H. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. **The Lancet**, v. 379, n. 9832, p. 2162–2172, 9 jun. 2012.

BLENCOWE, H. et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. **Reproductive Health**, v. 10, n. Suppl 1, p. S2–S15, 2013.

BOYLE, E. M. et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. **BMJ**, v. 344, n. mar01 2, p. e896–e1009, 1 mar. 2012.

BRASHIER, B.; SALVI, S. Measuring lung function using sound waves: Role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. **Breathe**, v. 11, n. 1, p. 57–65, 2015.

BROWN, H. K. et al. Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: The roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. **International**

Journal of Epidemiology, v. 43, n. 3, p. 802–814, 2014.

BUCHHEIT, M. et al. Habitual physical activity, physical fitness and heart rate variability in preadolescents. **International journal of sports medicine**, v. 28, n. 3, p. 204–210, 2007.

CABAL, L. A. et al. Factors affecting heart rate variability in preterm infants. **Pediatrics**, v. 65, n. 1, p. 50–56, jan. 1980.

CARVALHO, C. G.; SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. Lesão pulmonar induzida pela ventilação em recém-nascidos prematuros. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, n. 4, p. 319–326, 2013.

CHAKRABORTY, M.; MCGREAL, E. P.; KOTECHA, S. Acute Lung Injury in Preterm Newborn Infants: Mechanisms and Management. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 11, n. 3, p. 162–170, set. 2010.

CHANDOLA, T.; HERACLIDES, A.; KUMARI, M. Psychophysiological biomarkers of workplace stressors. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 35, n. 1, p. 51–57, set. 2010.

CHYI, L. J. et al. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. **The Journal of pediatrics**, v. 153, n. 1, p. 25–31, jul. 2008.

CLEMM, H. et al. Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm. **Pediatrics**, v. 129, n. 1, p. e97–e105, 2012.

COALSON, J. J. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. **Seminars in neonatology : SN**, v. 8, n. 1, p. 73–81, fev. 2003.

COLIN, A. A.; MCEVOY, C.; CASTILE, R. G. Respiratory Morbidity and Lung Function in Preterm Infants of 32 to 36 Weeks' Gestational Age. **Pediatrics**, v. 126, n. 1, p. 115–128, 1 jul. 2010.

CONDE-AGUDELO, A.; DÍAZ-ROSSELLO, J. L. Kangaroo mother care to reduce

morbidity and mortality in low birthweight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, p. CD002771, 23 ago. 2016.

CRANE, J. et al. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. **Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC**, v. 25, n. 1, p. 45–52, jan. 2003.

DARNALL, R. A.; ARIAGNO, R. L.; KINNEY, H. C. The Late Preterm Infant and the Control of Breathing, Sleep, and Brainstem Development: A Review. **Clinics in Perinatology**, v. 33, n. 4, p. 883–914, 2006.

DE ROGALSKI LANDROT, I. et al. Autonomic nervous system activity in premature and full-term infants from theoretical term to 7 years. **Autonomic Neuroscience**, v. 136, n. 1–2, p. 105–109, 30 out. 2007.

DESIRAJU, K.; AGRAWAL, A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. **Lung India**, v. 33, n. 4, p. 410–416, 2016.

DIETRICH, A. et al. Reproducibility of heart rate variability and baroreflex sensitivity measurements in children. **Biological Psychology**, v. 85, n. 1, p. 71–78, set. 2010.

DRAWZ, P. E. et al. Heart Rate Variability Is a Predictor of Mortality in Chronic Kidney Disease: A Report from the CRIC Study. **American Journal of Nephrology**, v. 38, n. 6, p. 517–528, 2013.

EMIN O, ESRA G, AYSEGÜL D, UFUK E, AYHAN S, R. D. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 183, n. 3, p. 206–210, 2012.

ENGLE, W. A. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. **Seminars in Perinatology**, v. 30, n. 1, p. 2–7, 2006.

ER, I. et al. Evaluation of lung function on impulse oscillometry in preschool children born late preterm. **Pediatrics International**, v. 58, n. 4, p. 274–278, 2016.

ERYONUCU, B. et al. Comparison of the acute effects of salbutamol and terbutaline on heart rate variability in adult asthmatic patients. **The European respiratory journal**, v. 17, n. 5, p. 863–867, maio 2001.

ESCOBAR, G. J.; CLARK, R. H.; GREENE, J. D. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: We need to ask more questions. **Seminars in Perinatology**, v. 30, n. 1, p. 28–33, 2006.

FAWKE, J. et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 182, n. 2, p. 237–245, 15 jul. 2010.

FELDMAN, R.; EIDELMAN, A. I. Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) accelerates autonomic and neurobehavioural maturation in preterm infants. **Developmental medicine and child neurology**, v. 45, n. 4, p. 274–281, maio 2003.

FERRI, R. et al. Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy. **Journal of Sleep Research**, v. 11, n. 2, p. 153–160, jun. 2002.

FLOR-DE-LIMA, F.; ROCHA, G.; GUIMARAES, H. Impact of changes in perinatal care on neonatal respiratory outcome and survival of preterm newborns: An overview of 15 years. **Critical Care Research and Practice**, v. 2012, p. 1–7, 2012.

FRIEDRICH, L. et al. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 173, n. 4, p. 442–447, 15 fev. 2006.

FRIEDRICH, L. et al. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 176, n. 12, p. 1269–1273, 2007.

FYFE, K. L. et al. The Effect of Gestational Age at Birth on Post-Term Maturation of Heart Rate Variability. **Sleep**, v. 38, n. 10, p. 1635–1644, 2015.

GAPPA, M.; STOCKS, J.; MERKUS, P. Lung Growth and Development after Preterm Birth. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 168, n. 3, p. 399–400, 1

ago. 2003.

GOUYON, J. B. et al. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, n. 3, p. 769–776, 2010.

GREENOUGH, A. Late respiratory outcomes after preterm birth. **Early human development**, v. 83, n. 12, p. 785–788, dez. 2007.

GREENOUGH, A. Long-Term Pulmonary Outcome in the Preterm Infant. **Neonatology**, v. 93, n. 4, p. 324–327, 5 jun. 2008.

GRIFFIN, M. P. et al. Abnormal Heart Rate Characteristics Preceding Neonatal Sepsis and Sepsis-Like Illness. **Pediatric Research**, v. 53, n. 6, p. 920–926, jun. 2003.

GUPTA, J. et al. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma patients. **Indian journal of physiology and pharmacology**, v. 56, n. 4, p. 330–336, 2012.

GUTIN, B. et al. Heart rate variability in adolescents: Relations to physical activity, fitness, and adiposity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 37, n. 11, p. 1856–1863, 2005.

HAMILTON, B. E.; MARTIN, J. A.; VENTURA, S. J. Births: preliminary data for 2012. **National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System**, v. 62, n. 3, p. 1–20, set. 2013.

HAROON, A. et al. Short-term neonatal outcome in late preterm vs. term infants. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 24, n. 1, p. 34–38, 2014.

HARRISON, M. S.; GOLDENBERG, R. L. Global burden of prematurity. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 74–79, abr. 2016.

HENSCHEN, M. et al. New aspects of airway mechanics in pre-term infants. **European Respiratory Journal**, v. 27, n. 5, p. 913–920, 2006.

HENSLEE, J. A et al. Developmental patterns of heart rate and variability in prematurely-born infants with apnea of prematurity. **Early human development**, v. 47, n. 1, p. 35–50, 3 jan. 1997.

HERBERT, W. N. P. ACOG educational bulletin. Assessment of fetal lung maturity. Number 230, November 1996. Committee on Educational Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 56, n. 2, p. 191–198, fev. 1997.

HIBBARD, J. U. et al. Respiratory Morbidity in Late Preterm Births. **JAMA**, v. 13, n. 3044, p. 419–425, 2010.

HISLOP, A. A.; HAWORTH, S. G. Airway Size and Structure in the Normal Fetal and Infant Lung and the Effect of Premature Delivery and Artificial Ventilation. **American Review of Respiratory Disease**, v. 140, n. 6, p. 1717–1726, dez. 1989.

HJALMARSON, O.; SANDBERG, K. Abnormal Lung Function in Healthy Preterm Infants. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 165, n. 1, p. 83–87, 1 jan. 2002.

HON, E. H.; LEE, S. T. ELECTRONIC EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE. VIII. PATTERNS PRECEDING FETAL DEATH, FURTHER OBSERVATIONS. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 87, p. 814–826, 15 nov. 1963.

HOO, A.-F. et al. Development of airway function in infancy after preterm delivery. **The Journal of Pediatrics**, v. 141, n. 5, p. 652–658, nov. 2002.

HOWSON, E.; CP, KINNEY MV, LAWN JE. MARCH OF DIMES, P. **Born Too Soon:The Global Action Report on Preterm Birth**. New York: [s.n.]. Disponível em: <http://www.who.int/pmnch/media/>. Acesso em: 15 jun. 2016.

HUNT, C. E. Ontogeny of Autonomic Regulation in Late Preterm Infants Born at 34-37 Weeks Postmenstrual Age. **Seminars in Perinatology**, v. 30, n. 2, p. 73–76, 2006.

HUSAIN, A. N.; SIDDIQUI, N. H.; STOCKER, J. T. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. **Human pathology**, v. 29, n. 7, p. 710–717, jul. 1998.

INGJALDSSON, J. T.; LABERG, J. C.; THAYER, J. F. Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. **Biological Psychiatry**, v. 54, n. 12, p. 1427–1436, dez. 2003.

JAIN, L.; EATON, D. C. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. **Seminars in perinatology**, v. 30, n. 1, p. 34–43, fev. 2006.

JANZ, K. F.; BROFFITT, B.; LEVY, S. M. Validation Evidence for the Netherlands Physical Activity Questionnaire for Young Children: The Iowa Bone Development Study. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, v. 76, n. 3, p. 363–369, 2005.

JOBE, A. H. An Unknown. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 12, p. 1529–1530, 15 dez. 2002.

JOBE, A. H.; BANCALARI, E. Bronchopulmonary dysplasia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, p. 1723–1729, 2001.

JOSHI, S.; KOTECHA, S. Lung growth and development. **Early Human Development**, v. 83, n. 12, p. 789–794, dez. 2007.

KESZLER, M. et al. Severe respiratory failure after elective repeat cesarean delivery: a potentially preventable condition leading to extracorporeal membrane oxygenation. **Pediatrics**, v. 89, n. 4 Pt 1, p. 670–672, abr. 1992.

KOTECHA, S. J. et al. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. **Thorax**, v. 67, n. 1, p. 54–61, 2012.

KOTECHA, S. J. et al. Effect of bronchodilators on forced expiratory volume in 1 s in preterm-born participants aged 5 and over: A systematic review. **Neonatology**, v. 107, n. 3, p. 231–240, 2015.

KOTECHA, S. J.; DUNSTAN, F. D.; KOTECHA, S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 17, n. 2, p. 77–81, 2012.

KOVATCHEV, B. P. et al. Sample Asymmetry Analysis of Heart Rate Characteristics with Application to Neonatal Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome. **Pediatric Research**, v. 54, n. 6, p. 892–898, dez. 2003.

KUROSAWA, T. et al. Interaction between resting pulmonary ventilation function and cardiac autonomic function assessed by heart rate variability in young adults. **Biomedical research**, v. 28, n. 4, p. 205–11, ago. 2007.

KUZNIEWICZ, M. W. et al. Hospital Readmissions and Emergency Department Visits in Moderate Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. **Clinics in Perinatology**, v. 40, n. 4, p. 753–775, 2013.

LACHISH, M. et al. Irreversibility of cardiac autonomic dysfunction in female adolescents diagnosed with anorexia nervosa after short- and long-term weight gain. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 10, n. 4–2, p. 503–511, 8 jan. 2009.

LANSKY, S. et al. Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. suppl 1, p. S192–S207, ago. 2014.

LAWN, J. E. et al. Born Too Soon: Care for the preterm baby. **Reproductive Health**, v. 10, n. Suppl 1, p. S5–S23, 2013.

LAZZOLI, J. K. et al. Atividade Física E Saúde Na Infância E Adolescência. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 4, n. 4, p. 107–109, 1998.

LENARD, Z. Maturation of Cardiovagal Autonomic Function From Childhood to Young Adult Age. **Circulation**, v. 110, n. 16, p. 2307–2312, 19 out. 2004.

LISTA, G. et al. Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: Effects of ventilation with different tidal volumes. **Pediatric Pulmonology**, v. 41, n. 4, p. 357–363, abr. 2006.

LIU, L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. **Lancet**, v. 379, n. 9832, p. 2151–61, 9 jun. 2012.

LIU, L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. **Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 430–40, 31 jan. 2015.

LOPES, P. et al. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. **Revista Neurociências**, v. 21, n. 4, p. 600–603, 5 fev. 2014.

MARGRAF, L. R. et al. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. **The American review of respiratory disease**, v. 143, n. 2, p. 391–400, fev. 1991.

MASSIN, M.; VON BERNUTH, G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. **Pediatric cardiology**, v. 18, n. 4, p. 297–302, 1997.

MCCAIN, G. C. et al. Heart Rate Variability Responses of a Preterm Infant to Kangaroo Care. **Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing**, v. 34, n. 6, p. 689–694, nov. 2005.

MCEVOY, C. et al. Respiratory Function in Healthy Late Preterm Infants Delivered at 33-36 Weeks of Gestation. **The Journal of Pediatrics**, v. 162, n. 3, p. 464–469, mar. 2013.

MEHTA, S. K. et al. Heart rate variability in cocaine-exposed newborn infants. **American Heart Journal**, v. 142, n. 5, p. 828–832, nov. 2001.

MERKUS, P. J. F. M. Catch-up alveolar development into adulthood: Also in those born prematurely? **European Respiratory Journal**, v. 47, n. 3, p. 710–713, 2016.

MERKUS, P. J. F. M.; HAVE-OPBROEK, A. A. W. TEN; QUANJER, P. H. Human lung growth: A review. **Pediatric Pulmonology**, v. 21, n. 6, p. 383–397, jun. 1996.

MICHELS, N. et al. Determinants and reference values of short-term heart rate variability in children. **European Journal of Applied Physiology**, v. 113, n. 6, p. 1477–1488, 27 jun.

2013.

MONDONI, G. H. DE O. et al. Effects of exercise on cardiac autonomic modulation in children: literature update. **Fisioterapia em Movimento**, v. 28, n. 3, p. 627–636, set. 2015.

MORETTI, C. et al. Control of breathing. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 40, n. Suppl 2, p. A33, 2014.

MORSE, S. B. et al. Early School-Age Outcomes of Late Preterm Infants. **PEDIATRICS**, v. 123, n. 4, p. e622–e629, 1 abr. 2009.

MOSTER, D.; LIE, R. T.; MARKESTAD, T. Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 3, p. 262–273, 17 jul. 2008.

MWANSA-KAMBAFWILE, J. et al. Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, n. Supplement 1, p. i122–i133, 1 abr. 2010.

NARANG, I. et al. Airway function measurements and the long-term follow-up of survivors of preterm birth with and without chronic lung disease. **Pediatric Pulmonology**, v. 41, n. 6, p. 497–508, 2006.

NARANG, I.; BUSH, A.; ROSENTHAL, M. Gas Transfer and Pulmonary Blood Flow at Rest and during Exercise in Adults 21 Years after Preterm Birth. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 180, n. 4, p. 339–345, 15 ago. 2009.

NARAYANAN, M. et al. Catch-up alveolarization in ex-preterm children: Evidence from 3He magnetic resonance. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 10, p. 1104–1109, 2013.

OLAGUÍBEL RIVERA, J. M. et al. Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 15, n. 2, p. 102–106, 2005.

OOSTVEEN, E. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. **European Respiratory Journal**, v. 22, n. 6, p. 1026–1041, 1 dez. 2003.

OSTERMAN, M. J. K. et al. Annual Summary of Vital Statistics: 2012-2013. **Pediatrics**, v. 135, n. 6, p. 1115–1125, 2015.

OSTROWSKA-NAWARYCZ, L. et al. The heart rate variability analysis in youth and children with bronchial asthma. **Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego**, v. 20, n. 118, p. 399–403, abr. 2006.

PATURAL, H. et al. Autonomic cardiac control of very preterm newborns: A prolonged dysfunction. **Early Human Development**, v. 84, n. 10, p. 681–687, 2008.

PEI, L. et al. Low birth weight and lung function in adulthood: retrospective cohort study in China, 1948-1996. **Pediatrics**, v. 125, n. 4, p. e899-905, abr. 2010.

PELLEGRINO, R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 5, p. 948–968, 1 nov. 2005.

PELLETIET, D. Anthropometric standardization reference manual: Abridged edition. Edited by T.G. Lohman, A.F. Roche, and R. Martorell. Champaign, IL: Human Kinetics Books. 1991. U.S. **American Journal of Human Biology**, v. 4, n. 3, p. 425–425, 1992.

PEREIRA, C. A. D. C. Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. supl 3, p. S1–S82, 2002.

PETRINI, J. R. et al. Increased Risk of Adverse Neurological Development for Late Preterm Infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 154, n. 2, p. 169–176.e3, fev. 2009.

PETROU, S. et al. Pushing the boundaries of viability: the economic impact of extreme preterm birth. **Early human development**, v. 82, n. 2, p. 77–84, fev. 2006.

PIEPER, C. H. et al. Is nCPAP of value in extreme preterms with no access to neonatal intensive care? **Journal of tropical pediatrics**, v. 49, n. 3, p. 148–152, jun. 2003.

POIRIER, P. et al. Impact of Diet-Induced Weight Loss on the Cardiac Autonomic Nervous System in Severe Obesity. **Obesity Research**, v. 11, n. 9, p. 1040–1047, set. 2003.

POPE, C. A. et al. Acute Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Heart Rate Variability Acute Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Heart Rate Variability. **Environmental Health Perspectives**, v. 104, n. October 2014, p. 711–716, 2001.

PORTO, L. G. G.; JUNQUEIRA, L. F. Comparison of time-domain short-term heart interval variability analysis using a wrist-worn heart rate monitor and the conventional electrocardiogram. **PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 32, n. 1, p. 43–51, jan. 2009.

PRACTICE, G. Committee Opinion No.677. **Obstetrics & Gynecology**, v. 128, n. 4, p. e187–e194, out. 2016.

RAJENDRA ACHARYA, U. et al. Heart rate variability: a review. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031–1051, 17 dez. 2006.

RAJU, T. N. K. et al. Optimizing Care and Outcome for Late-Preterm (Near-Term) Infants: A Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. **Pediatrics**, v. 118, n. 3, p. 1207–1214, 1 set. 2006.

RAJU, T. N. K. Developmental physiology of late and moderate prematurity. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 17, n. 3, p. 126–131, 2012.

RAKOW, A. et al. Decreased heart rate variability in children born with low birth weight. **Pediatric Research**, v. 74, n. 3, p. 339–343, 14 set. 2013.

RAMACHANDRAPPA, A. et al. Morbidity and Mortality in Late Preterm Infants with Severe Hypoxic Respiratory Failure on Extra-Corporeal Membrane Oxygenation. **The Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 2, p. 192–198.e3, ago. 2011.

RASSI, A. J. **Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/269987117_Compreendendo_melhor_as_medidas

_de_analise_da_variabilidade_da_frequencia_cardiaca>. Acesso em: 11 jan. 2016.

REBELLO, C. M. et al. Terapia com surfactante pulmonar exógeno: o que é estabelecido e o que necessitamos determinar. **Jornal de Pediatria**, v. 78, p. 215–226, 2002.

REDDY, U. M. et al. Term Pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 117, n. 6, p. 1279–1287, jun. 2011.

ROCHE, F. et al. Predicting sleep apnoea syndrome from heart period: a time-frequency wavelet analysis. **European Respiratory Journal**, v. 22, n. 6, p. 937–942, 1 dez. 2003.

RODOLFO, K.; PEIRANO, M. Oscilometría de impulso (IOS) en niños. **Revista de Neumologia Pediátrica. Sociedad chilena de neumolo´gia pediátrica.**, v. 5, n. 2, p. 89–95, 2010.

RODRIGUES, J. et al. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. Provas de Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. Supl 3, p. S207–S221, 2002.

RYAN, J. M.; HOWES, L. G. Relations between alcohol consumption, heart rate, and heart rate variability in men. **Heart**, v. 81, p. 641–642, 2002.

SAHNI, R. et al. Maturational changes in heart rate and heart rate variability in low birth weight infants. **Developmental psychobiology**, v. 37, n. 2, p. 73–81, 2000.

SAIGAL, S.; DOYLE, L. W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. **The Lancet**, v. 371, n. 9608, p. 261–269, 19 jan. 2008.

SELIG, F. A. et al. Heart rate variability in preterm and term neonates. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 96, n. 6, p. 443–449, 2011.

SHAPIRO-MENDOZA, C. K. et al. Effect of Late-Preterm Birth and Maternal Medical Conditions on Newborn Morbidity Risk. **Pediatrics**, v. 121, n. 2, p. e223–e232, 28 jan. 2008.

SHARMA, R. K. et al. Heart rate variability study of childhood anxiety disorders. **Journal of**

Cardiovascular Disease Research, v. 2, n. 2, p. 115–122, 2011.

SHIN, Y. H. et al. Oscillometric and spirometric bronchodilator response in preschool children with and without asthma. **Canadian Respiratory Journal**, v. 19, n. 4, p. 273–277, 2012.

SHIRAI, T.; KUROSAWA, H. Clinical Application of the Forced Oscillation Technique. **Internal Medicine**, v. 55, n. 6, p. 559–566, 2016.

SINGH, J. P. et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). **The American journal of cardiology**, v. 86, n. 3, p. 309–312, 1 ago. 2000.

SMID, M.; STRINGER, E.; STRINGER, J. A Worldwide Epidemic: The Problem and Challenges of Preterm Birth in Low- and Middle-Income Countries. **American Journal of Perinatology**, v. 33, n. 3, p. 276–289, 3 fev. 2016.

SMITH, H.; REINHOLD, P.; GOLDMAN, M. D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: **Lung Function Testing**. [s.l.] European Respiratory Society, 2005. v. 31p. 72–105.

SMITH, L. J. et al. Reduced Exercise Capacity in Children Born Very Preterm. **Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. e287–e293, 2008.

SMITH, L. J. et al. Normal Development of the Lung and Premature Birth. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 11, n. 3, p. 135–142, set. 2010.

SOUZA, N. M. DE et al. Variabilidade da frequência cardíaca em crianças obesas. **Journal of Human Growth and Development**, v. 22, n. 3, p. 328, 31 out. 2012.

STOCKER, J. T. Pathologic features of long-standing “healed” bronchopulmonary dysplasia: a study of 28 3- to 40-month-old infants. **Human pathology**, v. 17, n. 9, p. 943–961, set. 1986.

STOCKS, J.; HISLOP, A.; SONNAPPA, S. Early lung development: Lifelong effect on

respiratory health and disease. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 9, p. 728–742, 2013.

STRANG, L. B. Growth and Development of the Lung: Fetal and Postnatal. **Annual Review of Physiology**, v. 39, n. 1, p. 253–276, mar. 1977.

TASK FORCE OF ESC/NASPE. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, 1 mar. 1996.

TEUNE, M. J. et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 205, n. 4, p. 374.e1-374.e9, out. 2011.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International Journal of Cardiology**, v. 141, n. 2, p. 122–131, 28 maio 2010.

THUNQVIST, P. et al. Lung Function at 8 and 16 Years After Moderate-to-Late Preterm Birth: A Prospective Cohort Study. **Pediatrics**, v. 137, n. 4, p. e20152056–e20152056, 1 abr. 2016.

THURLBECK, W. M. Postnatal human lung growth. **Thorax**, v. 37, n. 8, p. 564–571, 1 ago. 1982.

TITA, A. T. N. et al. Timing of Elective Repeat Cesarean Delivery at Term and Neonatal Outcomes. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 2, p. 111–120, 8 jan. 2009.

TSE, S. M. et al. Diagnostic accuracy of the bronchodilator response in children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 132, n. 3, p. 554–559.e5, set. 2013.

UMETANI, K. et al. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 31, n. 3, p. 593–601, 1 mar. 1998.

UTELL, M. J. et al. CARDIOVASCULAR EFFECTS ASSOCIATED WITH AIR POLLUTION: POTENTIAL MECHANISMS AND METHODS OF TESTING. **Inhalation Toxicology**, v. 14, n. 12, p. 1231–1247, jan. 2002.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, jun. 2009.

VERKLAN, M. T.; PADHYE, N. S. Spectral analysis of heart rate variability: an emerging tool for assessing stability during transition to extrauterine life. **Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN**, v. 33, n. 2, p. 256–265, 2004.

VOHR, B. Long-Term Outcomes of Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. **Clinics in Perinatology**, v. 40, n. 4, p. 739–751, dez. 2013.

VOLLSSAETER, M. et al. Adult respiratory outcomes of extreme preterm birth a regional cohort study. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 12, n. 3, p. 313–322, 2015.

VRIJLANDT, E. J. L. E. et al. Lung Function and Exercise Capacity in Young Adults Born Prematurely. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, n. 8, p. 890–896, 15 abr. 2006.

WELSH, L. et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. **Thorax**, v. 65, n. 2, p. 165–172, 2010.

WIGTON, T. R. et al. Neonatal morbidity after preterm delivery in the presence of documented lung maturity. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 169, n. 4, p. 951–955, out. 1993.

WORLD HEALTH ORGANISATION. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 56, n. 3, p. 247–253, 1977.

WORLD HEALTH ORGANISATION. Rules and guidelines for mortality and morbidity

coding. **International Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Volume 2**, p. 31–92, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Growth reference 5-19 years**. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/>. Acesso em: 23 fev. 2016.

YAMMINE, S. et al. Functional evidence for continued alveolarisation in former preterms at school age. **European Respiratory Journal**, v. 47, n. 1, p. 147–155, 2016.

APENDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO

DATA DA AVALIAÇÃO: ____/____/____
Nome do (a) paciente: _____
Médico responsável pela paciente: _____
Pesquisador responsável pela avaliação: _____

IDENTIFICAÇÃO
Serviço de origem:_____ Registro: ☐☐☐☐☐☐☐☐
Nome da mãe/responsável: _____
Telefones: _____ Endereço_____

DADOS PERINATAIS E PÓS-NATAIS:
História pregressa / diagnósticos: _____
Tipo de parto: ☐ Natural ☐ Cesáreo Peso ao nascer: ☐☐☐☐ g IG: ☐☐ semanas
Comprimento: ☐☐☐ cm ☐PIG ☐ AIG ☐ GIG Uso de surfactante: ☐ sim ☐ não
Uso de oxigenoterapia: ☐ sim ☐ não Tempo (dias): ☐☐☐
Uso de suporte ventilatório mecânico: ☐ sim ☐não Tipo: ☐ invasivo ☐ não- invasivo
Tempo (dias): ☐☐☐

DADOS DAS CRIANÇAS
Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino Data de nascimento: ____/____/____ Idade: ☐☐ anos
Etnia: ☐ branco ☐ negro ☐ pardo ☐ outras Medicações em uso? ☐ sim ☐ não
Quais?:_____

Arritmia cardíaca? ☐ sim ☐ não Cardiopatias? ☐ sim ☐ não Diabetes? ☐ sim ☐ não
Medidas antropométricas:
Peso: ☐☐☐ Kg Altura: ☐☐☐ metros IMC: ☐☐☐
DADOS MATERNOS E PRÉ-NATAIS

Idade materna: _____ anos Fumo materno na gestação: ☐ sim ☐ não
Uso de corticoide pré-natal: ☐ sim ☐ não Hipertensão gestacional: ☐ sim ☐não
História de hipertensão arterial: ☐ sim ☐ não Uso de medicações na gestação**:** ☐ sim ☐ não
Quais?_____
Ocupação profissional: _____
Grau de instrução da mãe:
☐ Analfabeto/ Fundamental 1 Incompleto (Analfabeto/ Primário incompleto)
☐ Fundamental 1 Completo / Fundamental 2 Incompleto (Primário completo/ Ginasial incompleto)
☐ Fundamental 2 Completo/Médio Incompleto (Ginasial completo/Colegial incompleto)
☐ Médio Completo/ Superior Incompleto (Colegial completo/ Superior incompleto)
☐ Superior completo

Nível Socioeconômico da família:

Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicilio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.

Vamos começar? No domicílio tem_____ (LEIA CADA ITEM)

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI 1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de *freezers* independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE MORBIDADES RESPIRATÓRIAS

1. Alguma vez na vida seu filho (a) teve sibilos (chiado no peito)?
☐ sim ☐ não
2. Seu filho (a) teve sibilos (chiado no peito) ou bronquite nos primeiros doze meses de vida?
☐ sim ☐ não
3. Nos últimos 12 (doze) meses, seu filho (a) teve sibilos (chiado no peito) ou bronquite?
☐ sim ☐ não
4. Seu filho (a) recebeu medicamentos inalados para aliviar o chiado no peito por nebulizadores ou inaladores?
☐ sim ☐ não
5. Seu filho (a) recebeu tratamento com corticóides inalados (bombinhas)?
☐ sim ☐ não
6. Seu filho (a) acordou a noite por tosse, sufocação ou chiado no peito algumas vezes ou mais no ano?
☐ sim ☐ não
7. Nestes últimos 12 (doze) meses os sibilos (chiado no peito)ou chiado no peito foram tão fortes que você alguma vez o encontrou com muita dificuldade para respirar (com falta de ar)?
☐ sim ☐ não
8. Nestes últimos 12 (doze) meses os sibilos (chiado no peito) foram tão fortes a ponto de ser necessário levá-lo a um serviço de emergência?
☐ sim ☐ não
9. Seu bebê já foi hospitalizado (internado em hospital) por bronquite?
☐ sim ☐ não
10.Algum médico lhe disse alguma vez que seu filho (a) tem asma?
☐ sim ☐ não
11. Seu filho (a) já teve pneumonia?
☐ sim ☐ não
12. Seu filho (a) já esteve hospitalizado por pneumonia?
☐ sim ☐ não
13. Se sim, quantas vezes?
☐☐☐
14. Alguma pessoa fuma na sua casa (avós, tios, pais)?
☐ sim ☐ não
15. Seu filho frequenta escola ou creche?
☐ sim ☐ não

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) como voluntário (a) e responsável legal de_____ para participar e autorizar a participação de seu filho (a) da pesquisa **"FUNÇÃO PULMONAR E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS NA IDADE ESCOLAR QUE NASCERAM COM PREMATURIDADE TARDIA"** , que está sob a responsabilidade da pesquisadora ***FABIANNE MAISA DE NOVAES ASSIS DANTAS, RUA DAVINO PONTUAL, 111, AP.903ª – CEP. 520710-4600 – TEL. 81-92340175 – e-mail.*** *fabianneassis@gmail.com.* e está sob a orientação de ***EMANUEL SÁVIO CANVALCANTI SARINHO Telefone: 81-21268540, e-mail. emanuel.sarinh@gmail.com.*** Também participa desta pesquisa: ***Lívia Barboza de Andrade*** (Telefone 81-91548350) e ***EMILLY CORREIA NEPOMUCENO HORA*** (Telefone 79-88057045).

Este Termo de Consentimento pode conter informações que o (a) senhor(a) não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o (a) senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) e seu filho (a) não serão penalizados de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tenha o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

A prematuridade é uma condição que causa diversos danos, podendo alterar a função pulmonar e o ritmo dos batimentos cardíacos das crianças e interferir na realização de exercícios físicos, nas relações sociais e familiares e no aprendizado escolar.

Queremos saber como se comporta o pulmão e o ritmo dos batimentos cardíacos quando a criança nasce prematura. Para isso será realizado este estudo no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco onde o senhor (a) responderá um questionário que contém perguntas sobre o nascimento, atividades praticadas por seu filho (a) no dia a dia, se ele (a) apresenta asma e sua frequência e se é exposto (a) a cigarro. Além disso, serão verificados o peso, altura e também serão medidos os batimentos cardíacos e feitos alguns testes respiratórios com seu filho (a), que precisará soprar em alguns aparelhos. Esses exames serão realizado em uma única visita e durarão em torno de 40 minutos.

Os riscos da participação da criança na pesquisa são mínimos. Embora não seja comum, os testes respiratórios podem deixar a criança um pouco tonta ou cansada. Caso isso aconteça, a avaliação será imediatamente interrompida e se persistir os sintomas a criança será encaminhado para o Ambulatório de Alergia do Hospital das Clínicas, onde será atendida por um médico.

Os benefícios que esperamos com o estudo são conhecer os fatores de causam as doenças respiratórias e alteração da função pulmonar em crianças prematuras e com isso oferecer prevenção e tratamentos mais adequados.

Caso alguma alteração importante seja verificada em algum dos exames, iremos comunicar ao médico de seu filho (a) e/ou encaminhá-lo para um hospital da rede pública de saúde que ofereça a assistência necessária.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Todos os dados coletados nesta pesquisa (anotados em prontuários, dos questionários e os resultados dos exames) ficarão guardados em pastas de arquivo e no computador pessoal da pesquisadora, no endereço acima mencionado, sob sua responsabilidade, pelo período mínimo de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

_____

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF número_____, responsável por _____ _____, abaixo assinado, após a leitura deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar como voluntário (a) e autorizo a participação de meu filho (o) do estudo **"FUNÇÃO PULMONAR E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS NA IDADE ESCOLAR QUE NASCERAM COM PREMATURIDADE TARDIA"** Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.

Nome:_____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA -

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FUNÇÃO PULMONAR E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS NA IDADE ESCOLAR QUE NASCERAM COM PREMATURIDADE

Pesquisador: Fabianne Maisa de Novaes Assis Dantas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34622714.0.3001.5201

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.063.394

Data da Relatoria: 13/05/2015

Apresentação do Projeto:

O estudo se propõe investigar como se comporta o pulmão e o ritmo dos batimentos cardíacos, quando a criança nasce prematura . É possível que esses dois marcadores estejam associados e contribuam para a maior morbimortalidade encontrada na população de prematuros. A pesquisa será realizada no Ambulatório de Egresso do IMIP e Laboratório de Função Pulmonar do HCUFP. Será do tipo observacional analítica e descritiva, de corte transversal, composta de dois grupos de estudos. O grupo I , com crianças que nasceram prematuras, de ambos os sexos, com idade entre 5 e 8 anos e com IG(índice gestacional entre 32 e 36 semanas e seis dias) recrutadas no Ambulatório de Egresso do IMIP e o grupo II, crianças da mesma faixa etária , com registro de nascimento a termo e parto normal, recrutadas das escolas frequentadas pelos grupos de estudo (grupo de comparação) . Essas crianças elegíveis serão encaminhadas ao Laboratório de Função Pulmonar do HCUFP, onde serão submetidas à avaliação da função pulmonar e da frequência cardíaca. A metodologia está compatível ao tipo de estudo. Será desenvolvido , após a aprovação do CEP-IMIP, até agosto de 2016. A pesquisadora solicitou apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico(CNPq).

Objetivo da Pesquisa:

Investigar se existe relação entre função pulmonar alterada e VFC(variabilidade da frequência

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

cardíaca, em crianças prematuras, na idade escolar

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os procedimentos de avaliação a serem adotados na pesquisa fazem parte da rotina avaliativa. Os riscos para os participantes são mínimos, embora não seja comum, os testes de função pulmonar, podem causar alcalose respiratória e tontura, que é rapidamente revertida com a interrupção do teste. E se persistir a criança será encaminhada para o Ambulatório de Alergia do HC, onde será atendida por um médico. Os benefícios, são conhecer os fatores que causam as doenças respiratórias e alteração da função pulmonar em crianças prematuras e para a comunidade gera satisfação estudos que ofereçam prevenção e tratamentos mais adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto está escrito em linguagem apropriada aos sujeitos em estudo. Estão explícitos os objetivos , esclarecidas as dúvidas, garantia do sigilo assegurando a privacidade e anonimato de todos os sujeitos envolvidos e que esta é voluntária, podendo haver recusa e desistência, sem prejuízo para o participante

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa submetido à avaliação para obtenção do grau de doutor em Saúde da Criança e Adolescente

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

ANEXO B - QUESTIONÁRIO PARA AVALIAR O NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

Agora vamos falar sobre o comportamento da "CRIANÇA" nos últimos 6 meses: Eu vou ler duas frases para a Sra. escolher a que mais se encaixa com o comportamento da "CRIANÇA" . As alternativas de resposta são "sempre", "quase sempre" ou "tanto faz". Por exemplo, eu pergunto: O (a) "CRIANÇA" prefere brincar na rua ou dentro de casa? E a Sra. poderá responder: quase sempre na rua, ou sempre dentro de casa, ou tanto faz.						
	Sempre	Quase sempre	Tanto faz	Quase sempre	Sempre	
Prefere brincar sozinho	1	2	3	4	5	Prefere brincar com outras crianças
Prefere brincadeiras agitadas, como correr, subir em coisas, lutar, saltar e pular corda	1	2	3	4	5	Prefere brincadeiras calmas, como quebra-cabeça, cartas, massinha e brinquedos de encaixar
Gosta de praticar esportes, como jogar bola e andar de bicicleta.	1	2	3	4	5	Não gosta de praticar esportes
É mais introvertido, quieto e gosta de ficar em casa	1	2	3	4	5	É mais extrovertido, gosta de sair
Gosta de desenhar, pintar ou ver revistas.	1	2	3	4	5	Não se interessa por desenhar, pintar ou ver revistas.
Prefere brincar na rua, no pátio.	1	2	3	4	5	Prefere brincar dentro de casa ou da escola
É menos ativo fisicamente em comparação às crianças da sua idade	1	2	3	4	5	É mais ativo fisicamente em comparação ás crianças de sua idade