



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA RITA FERREIRA BARBOSA

***CONSEQUÊNCIAS DA PREMATURIDADE NO
SISTEMA RESPIRATÓRIO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR CARLOS GONÇALVES**

MARÇO 2015

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	A PREMATURIDADE	3
2.1	Definição	3
2.2	Incidência em Portugal e Mundial	4
2.3	Causas.....	6
3	DESENVOLVIMENTO PULMONAR.....	8
3.1	O pulmão	8
3.2	O surfactante pulmonar	12
3.3	Função Pulmonar.....	13
4	CUIDADOS NEONATAIS	16
4.1	Perspetiva histórica	16
4.2	Os cuidados respiratórios	18
5	CONSEQUÊNCIAS RESPIRATÓRIAS	21
5.1	Neonatais.....	21
5.1.1	Síndrome de dificuldade respiratória neonatal	21
5.1.2	Displasia broncopulmonar	23
5.2	Consequências na infância/adolescência/adulto.....	28
5.2.1	Bronquiolite	29
5.2.2	Asma	32
5.2.3	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	34
6	Perspectivas futuras	37
7	Conclusões	39
8	Bibliografia	41

Resumo

Todos os anos nascem cerca de 15 milhões de crianças prematuras em todo o mundo e mais de 1 milhão morre no primeiro mês devido a várias complicações.

A sobrevivência de um prematuro é cada vez maior devido aos avanços nos cuidados perinatais, contudo estas crianças sofrem frequentemente de morbidade respiratória crónica. Os recém-nascidos prematuros têm um risco aumentado de possuírem alterações na função pulmonar durante a infância, adolescência e idade adulta, bem como um risco aumentado de infeções respiratórias, asma e doença pulmonar obstrutiva crónica. Estes problemas respiratórios são particularmente evidentes quando estas crianças prematuras desenvolvem displasia broncopulmonar.

O objetivo deste trabalho passa deste modo por destacar quais as principais complicações a nível do sistema respiratório dos nascimentos pré-termo, salientando a importância de um correto desenvolvimento do aparelho respiratório na fase pré-natal e pós-natal.

Abstract

An estimated 15 million of babies are born too early every year around the world and over 1 million die in the first month due to various complications.

Recent advances in perinatal care have increased the survival rates of preterm birth however, this improved survival has led to an increase in significant chronic respiratory morbidity.

The children born preterm have an increased risk of abnormal lung function during childhood, adolescence and adulthood, as well as respiratory infections, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. These respiratory problems are particularly evident when these preterm birth develop bronchopulmonary dysplasia (BDP).

The purpose of this work is thus to highlight what are the main complications in the respiratory system due to preterm birth emphasizing the importance of a correct development of the respiratory system in prenatal and postnatal phase.

Palavras-chave/Keywords

Neonatologia; Prematuridade; Cuidados perinatais; Doença pulmonar; Sistema respiratório/
Neonatology; Prematurity; Perinatal Care; Pulmonary Disease; Respiratory System

1 INTRODUÇÃO

No âmbito do Trabalho Final do 6º Ano Médico com vista à atribuição do Grau de Mestre no âmbito do Ciclo de Estudos de Mestrado Integrado em Medicina foi escolhido o tema “Consequências da prematuridade no sistema respiratório”.

Neste contexto, o aumento de nascimentos de recém-nascidos prematuros e sua crescente importância como causa da mortalidade infantil constitui uma preocupação em saúde pública. A prematuridade, isto é, os eventos que a provocam e as intervenções que dela decorrem alteram de maneira permanente, em maior ou menor grau, o desenvolvimento do sistema respiratório. No entanto, a prematuridade continua a ser um dos maiores desafios da neonatologia, em crescimento nas últimas duas décadas, persistindo como a maior causa de morbidade e mortalidade neonatal.

Com os avanços tecnológicos e o melhoramento dos cuidados obstétricos e neonatais, muitos recém-nascidos marginalmente viáveis (peso ao nascer <500 g) e os recém-nascidos no limiar da viabilidade (22 a 25 semanas) conseguem sobreviver em maior número. No entanto, a sobrevivência de neonatos, cada vez mais prematuros, tem conduzido a um aumento significativo do número de sequelas graves, nomeadamente a incidência de doenças pulmonares crônicas, tais como, a displasia broncopulmonar. Torna-se, assim, pertinente entender que sequelas a nível respiratório atingem este grupo mais desfavorecido de recém-nascidos. É ainda mais imperativo e de extrema importância que se reconheça a prematuridade como causa chave para o aparecimento de algumas patologias respiratórias na criança e também no adulto e, como tal, da necessidade do reconhecimento por parte de qualquer médico que uma doença pulmonar possa ter origem no início da vida de um paciente.

Por outro lado, o maior conhecimento da fisiologia e da patologia neonatal, a utilização rotineira de corticoterapia em gestantes em iminência de trabalho de parto prematuro, a introdução da terapêutica com surfactante exógeno e de novas linhas de antimicrobianos, além de novos métodos de ventilação assistida, fazem com que prematuros cada vez mais extremos sobrevivam à infância e alcancem, com sucesso, a vida adulta. Consequentemente, estes factos têm aumentado a preocupação e criado dilemas éticos relativos aos cuidados neonatais no limiar de viabilidade.

Desta forma, o presente trabalho está direccionado para abordar todos os aspetos relacionados com a prematuridade, nomeadamente o desenvolvimento do pulmão intrauterino/extrauterino, consequências respiratórias nos neonatos, os principais cuidados neonatais e algumas medidas preventivas e terapêuticas mais adequadas.

Este trabalho tem como principais objetivos:

- Abordar de uma maneira geral a prematuridade e dar a conhecer que impacto a curto e longo prazo acarreta a nível do sistema respiratório;
- Entender e salientar a importância do desenvolvimento do sistema respiratório na fase pré-natal e pós-natal;
- Destacar as principais complicações ou consequências dos nascimentos pré-termo;
- Sublinhar a necessidade de excelentes cuidados pré-natais e neonatais bem como a redução de exposições nocivas ambientais pré e pós natais;
- Destacar a importância das medidas preventivas e terapêuticas atuais e em desenvolvimento.

2 A PREMATURIDADE

2.1 Definição

Um recém-nascido prematuro ou pré-termo é definido como o nascimento que ocorre com menos de 37 semanas completas de gestação. Várias subcategorias de recém-nascidos prematuros podem ser igualmente classificados com base nas semanas de idade de gestação (IG)[1;2].

Pré-termo ou prematuro extremo	<28 semanas
Muito pré-termo	28 a <32 semanas
Pré-termo moderado a tardio	32 a <37 semanas
Termo Precoce	37–38 semanas
Termo	39–41 semanas
Pós-termo	≥ 42 semanas

O nascimento prematuro também pode ser classificado em dois subtipos: nascimentos pré-termo espontâneos e nascimentos pré-termo induzidos [3].

A viabilidade é outro conceito de elevada importância para entendermos a prematuridade. Define-se viabilidade fetal ou limite de viabilidade fetal como o estado de maturidade fetal que garanta a sobrevivência extrauterina sem morbidades severas. Devido a avanços na tecnologia e no tratamento de crianças prematuras, temos assistido a uma mudança do limite de viabilidade em direção a idades de gestação cada vez menores. O limite inferior de viabilidade, o qual se pode situar entre as 22 e as 28 semanas de gestação, depende da capacidade técnica de cuidados perinatais do local onde ocorre o parto. Contudo, segundo a Organização Mundial de Saúde este limite encontra-se na faixa das 20 semanas de gestação uma vez que a mortalidade neonatal antes das 22 semanas é de 100% [4].

2.2 Incidência em Portugal e Mundial

Em Portugal e de acordo com as Estatísticas Demográficas de 2013 do Instituto Nacional de Estatística, entre 2008 e 2013, houve um aumento da percentagem de nados vivos de baixo peso (inferior a 2,5 quilos), que representaram 8,7% do total de nascimentos com vida ocorridos em 2013. No mesmo período, houve um decréscimo de nados vivos prematuros de 8,9% para 7,8% [5] existindo uma maior incidência de nascimentos prematuros no grupo etário de mães com menos de 20 anos e com mais de 40 anos (Fig.1). Contudo, é necessário não esquecer o declínio alarmante da taxa de natalidade portuguesa, que, neste contexto, faz aumentar a prevalência da prematuridade no nosso país.

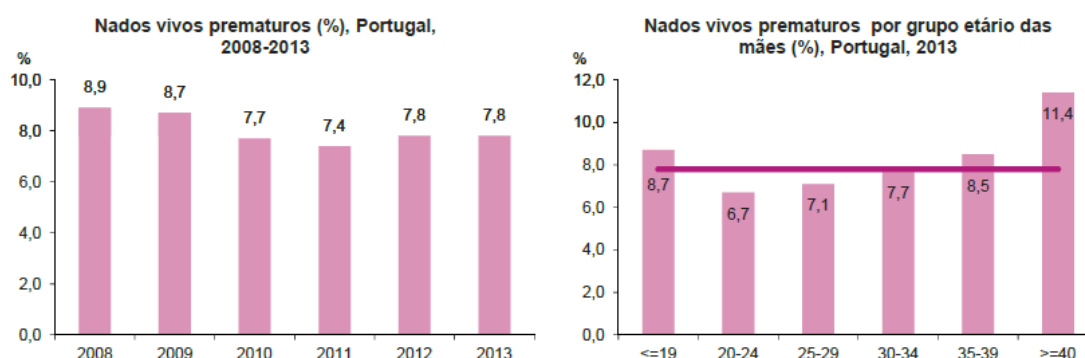


Figura 1- Nados vivos prematuros entre 2008-2013 (adaptado de [5]).

Cerca de 15 milhões de crianças nascem prematuramente em cada ano, correspondendo a 11, 1% de todos os neonatos vivos em todo o mundo, e mais de 1 milhão morre no primeiro mês de vida devido a complicações. Os 10 países com maior número de nascimentos prematuros inclui por exemplo o Brasil, os Estados Unidos, Índia, Nigéria, demonstrando que a prematuridade é de facto um problema global (Fig.2). Mais de 60% das crianças prematuras nasceram no sul da Ásia e na África Subsaariana mas países mais desenvolvidos e ricos são também afetados [2]. Dados relativos aos Estados Unidos da América demonstram que a

prematividade consome 57% (5,8 bilhões de dólares) do custo anual dos cuidados neonatais, e que o custo por cada nascimento prematuro varia consoante a idade de gestação, podendo um prematuro com 25 semanas significar uma despesa de 250 000 dólares [1].

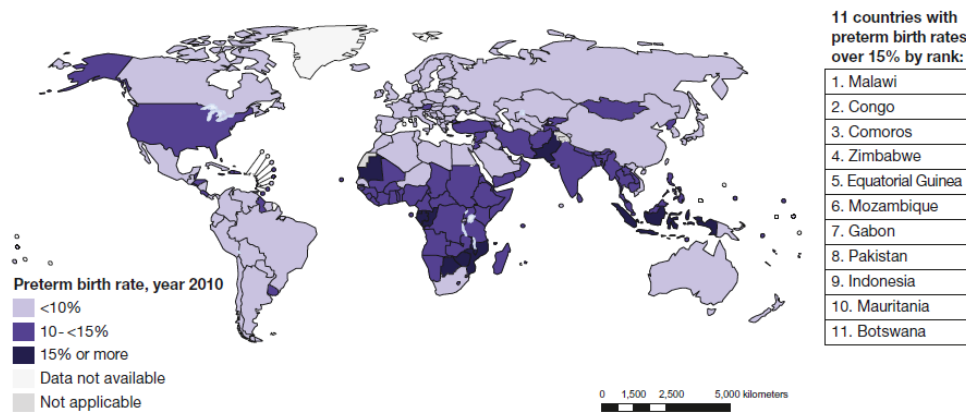


Figura 2- Nascimentos prematuros a nível mundial em 2010 (adaptado de [2]).

Na Europa, o nascimento pré-termo aumentou na maioria dos países [2;6]. O estudo realizado por Zeitlin e seus colaboradores [6] com dados relativos a 19 países europeus descreve um aumento das taxas de nascimento de prematuros em 13 destes países para o período de 1996 a 2008 (Tabela1).

Tabela 1- Taxas de nascimento prematuro em 19 países europeus no período de 1996-2008 (adaptado de [2]).

Country: region/ area	All live births					Singleton live births					Multiple live births				
	<i>n</i> (2008)	1996 %	2000 %	2004 %	2008 %	<i>n</i> (2008)	1996 %	2000 %	2004 %	2008 %	<i>n</i> (2008)	1996 %	2000 %	2004 %	2008 %
Austria	77 720	9.1	10.0	11.4	11.1	75 066	7.9	8.4	9.4	8.7	2654	58.2	67.5	74.6	77.8
Belgium: Flanders	69 187	7.0	7.8	8.1	8.0	66 672	5.2	6.0	6.3	6.2	2515	51.7	55.9	60.4	57.3
Czech Republic	119 455		5.4	7.7	8.3	114 722		4.2	6.0	6.3	4733		42.3	52.7	57.5
Estonia	16 031	5.5	5.9	5.9	6.2	15 506	4.9	5.1	4.9	4.6	525	38.5	46.2	47.6	51.0
Finland	59 486	5.8	6.1	5.6	5.5	57 767	4.5	4.7	4.4	4.3	1719	46.5	49.4	44.5	47.5
France*	14 696	5.4	6.2	6.3	6.6	14 261	4.5	4.7	5.0	5.5	435	40.5	48.2	44.3	42.1
Germany: 3 Länder	215 634		8.8	9.2	9.0	208 383		7.0	7.2	7.0	7251		61.7	61.8	64.2
Ireland	75 246		5.4	5.5	5.9	72 589		4.5	4.4	4.3	2657		41.8	42.3	49.9
Lithuania	31 287	5.3	5.3	5.3	5.9	30 510	4.5	4.6	4.5	4.7	777	41.3	42.6	42.7	49.4
Malta**	4152		6.0	7.2	6.7	4020		5.0	5.8	5.3	132		39.5	51.7	50.0
the Netherlands	175 160	7.8	7.7	7.4	7.4	168 829	6.2	6.0	5.7	5.7	6331	51.1	47.5	48.2	50.6
Norway	60 744	6.4	6.8	7.1	6.7	58 674	5.3	5.4	5.5	5.3	2070	43.4	43.9	49.2	48.3
Poland	414 480	6.8	6.3	6.8	6.6	404 452	6.1	5.5	5.8	5.5	10 028	43.1	44.0	50.2	51.2
Portugal	103 597	7.0	5.9	6.8	9.0	100 705	6.1	4.9	5.4	7.4	2892	45.9	49.6	54.9	63.5
Slovakia	53 624	5.1	5.4	6.3	6.8	52 227	4.4	4.5	5.2	5.6	1397	40.3	46.3	49.8	52.2
Slovenia	21 816	6.0	6.8	7.0	7.4	21 050	4.8	5.1	5.2	5.4	766	54.1	57.4	55.4	62.3
Spain	417 094	7.1	7.7	8.0	8.2	400 474	6.2	6.3	6.4	6.3	16 620	42.2	50.4	53.0	53.9
Sweden**	108 865	6.1	6.4	6.3	5.9	105 799	5.0	5.2	5.2	4.8	3066	44.1	43.4	45.2	43.3
UK: Scotland	58 275	7.0	7.4	7.6	7.7	56 423	5.8	6.1	6.3	6.1	1852	53.1	51.6	55.5	55.0

*Data from France come from a nationally representative sample of births, and the years are 1995, 1998, 2003, and 2010.
**2009, instead of 2008 data.

2.3 Causas

As causas inerentes a um nascimento prematuro são complexas e variadas e consequentemente de difícil prevenção e antevisão. Um grupo de fatores associados ao aumento de prematuridade incluem as gestações múltiplas, um nascimento pré-termo prévio, reduzidas condições socioeconómicas, uso de drogas e reprodução medicamente assistida [1]. Um trabalho recente sugere também que o aumento da incidência de prematuros tardios pode resultar de uma gravidez tardia [7].

Um estudo *cohort* desenvolvido no Canadá com mais de 95000 nascimentos de crianças entre as 33 e as 40 semanas de gestação relaciona outras causas maternas com nascimentos de prematuros tardios como as corioamniotites, hipertensão, diabetes,

trombofilia, primeira gravidez, gravidez na adolescência e ruptura prematura de membranas [8].

Outros fatores maternos e fetais são amplamente abordados na literatura tais como anemia, baixo nível de educação, cuidados pré-natais inadequados, *stress*, tabagismo, raça negra, baixo índice de massa corporal, hiperdistensão uterina, *status* nutricional, proximidade temporal entre partos, obesidade, trabalho físico excessivo, anomalias da continência do colo do útero, patologias deformativas fetais, anomalias da placenta, ruptura prematura de membranas, infecção extrauterina [9-11]. Outras hipóteses inerentes ao início precoce do trabalho de parto podem ser explicadas por uma brusca diminuição dos níveis de progesterona, por um aumento da atividade da ocitocina ou pela ativação prematura dos mecanismos deciduais [4].

3 DESENVOLVIMENTO PULMONAR

3.1 O pulmão

A respiração é um processo fisiológico fundamental dos organismos vivos assegurando o fornecimento de oxigênio aos tecidos e a remoção de dióxido de carbono dos mesmos até ao meio exterior. O processo respiratório desencadeia-se de forma sequencial e cíclica com uma inspiração seguida de uma expiração, designado por ciclo respiratório, mediante compressão e expansão da caixa torácica, respetivamente. Este processo passa pela ventilação pulmonar, trocas gasosas e finalmente pela regularização da ventilação. Para que o sistema respiratório consiga realizar devidamente as suas funções de oxigenação do sangue e eliminação do dióxido de carbono é necessário uma ventilação adequada para renovar o ar alveolar, uma perfusão alveolar em proporção à sua ventilação e uma difusão adequada dos gases entre o alvéolo e o sangue capilar [12].

O desenvolvimento do sistema respiratório passa por importantes alterações estruturais e vasculares no decorrer do seu desenvolvimento intrauterino, fase pré-natal com início por volta das 3 semanas de vida do embrião, que continuam na vida pós-natal até ao início da idade adulta [13-16]. O desenvolvimento pulmonar consiste em cinco etapas classicamente descritas como: a fase embrionária, a fase pseudoglandular, a fase canalicular, a fase sacular e finalmente a fase alveolar (Fig.3) [15].

Cada etapa no crescimento do pulmão é um resultado de vários eventos complexos e fortemente regulados por fatores físicos, ambientais, nutrição, consumo de álcool materno, tabagismo ativo ou passivo, hormonais e genéticos. O líquido pulmonar e os movimentos respiratórios fetais são de longe os mais importantes e determinantes no crescimento do pulmão. Em qualquer fase há possibilidades de ocorrerem malformações congénitas

associadas ao desenvolvimento anormal do pulmão (Tabela 2). Apesar dos avanços na medicina perinatal terem significativamente melhorado a sobrevivência dos prematuros, o nascimento pré-termo que ocorre antes das 37 semanas completas de gestação é talvez ainda o fator mais preocupante devido ao incompleto crescimento do pulmão [17].

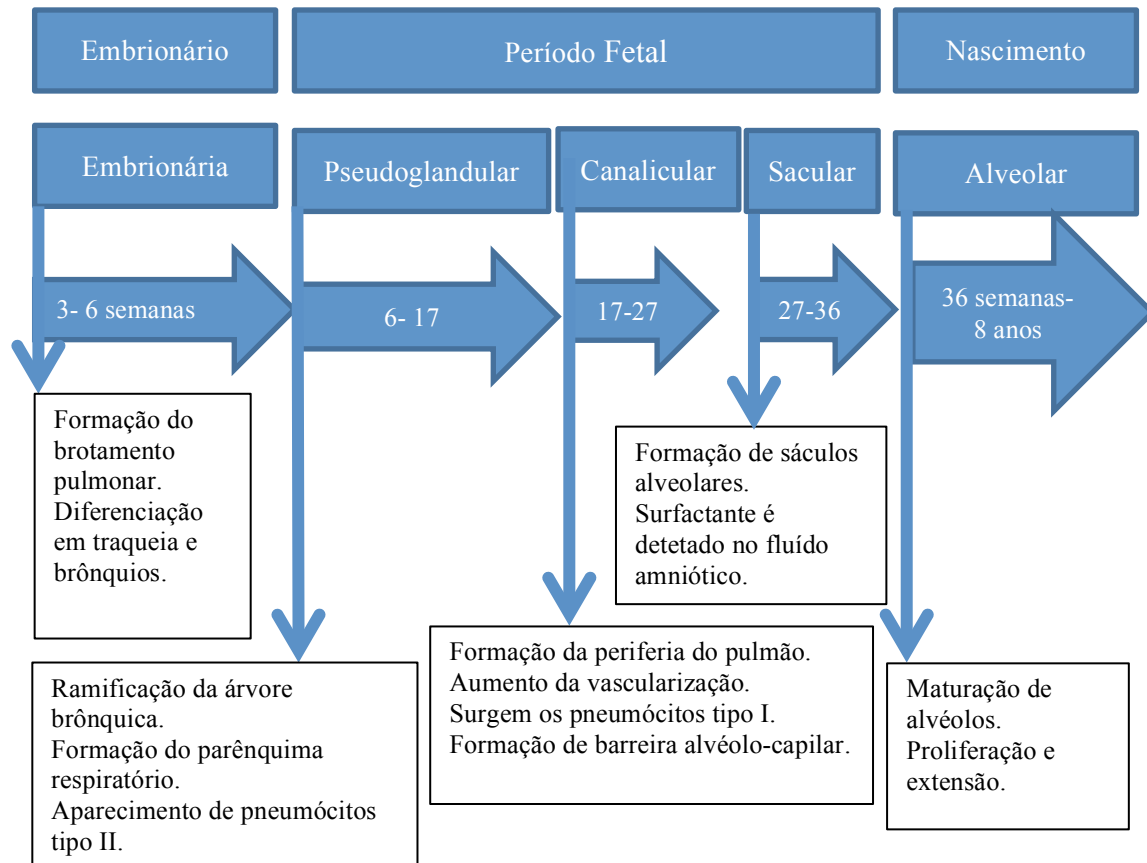


Figura 3- Resumo das diferentes fases e organizações estruturais no desenvolvimento dos pulmões na vida pré-natal e pós-natal (adaptado de [16]).

O início do processo que leva à diferenciação de um pulmão humano faz-se a partir do 22º dia de gestação, sabendo-se hoje que o seu desenvolvimento continua até à adolescência/idade adulta jovem [18].

No período pseudoglandular que na espécie humana ocorre entre a 7ª e a 17ª semana o pulmão humano existe sob a forma de glândula e caracteriza-se pela ramificação das vias respiratórias e da rede vascular e, ainda pela diferenciação das células epiteliais em cartilagem, glândulas submucosas, músculo liso brônquico entre outras. Aos 3 meses de

gestação os pulmões encontram-se na sua forma definitiva. O período canalicular compreendido entre a 17^a e a 27^a semana envolve o desenvolvimento bronquíolos, ductos alveolares, alvéolos primitivos e um aumento da vascularização. Esta fase é também marcada pela diferenciação de células pulmonares tipo I e tipo II (24^a semana), detecção das proteínas do surfactante pulmonar e pela formação da barreira alvéolo-capilar, uma importante plataforma para as trocas gasosas, constituindo um marco fulcral para o aumento da sobrevivência de prematuros extremos [14].

Tabela 2- Malformações congénitas associadas a um desenvolvimento anormal do pulmão (adaptado de [14]).

Embrionária	Pseudoglandular	Canalicular	Sacular/Alveolar
Agenesia pulmonar	Malformação cística adenomatóide	Hipoplasia pulmonar	Hipoplasia pulmonar
Agenesia/estenose traqueal/laríngea	Sequestro Pulmonar	Síndrome de Dificuldade respiratória	Síndrome de dificuldade respiratória
Malformação brônquica	Hipoplasia pulmonar	Displasia Acinar	Doença crónica pulmonar da prematividade
Lobos ectópicos	Cistos pulmonares		Displasia Acinar
Malformações A-V	Linfagiectasia pulmonar congénita		Displasia dos capilares alveolares
Cistos Lobares Congénitos	Hérnia diafragmática congénita		

Num terceiro período, compreendido entre a 26^a e a 36^a semana de gestação, denominado de período sacular, existe um aumento da área superficial de trocas gasosas devido ao alargamento das vias aéreas periféricas com dilatação das estruturas tubulares acinares que formam “sáculos” [14;19].

Apesar da alveologênese ter início pela 29ª semana, o período alveolar corresponde ao intervalo compreendido entre a 36ª semana de gestação até aos 2 anos de idade [19]. Depois do nascimento, um recém-nascido de termo possui apenas 15% da superfície alveolar de um pulmão adulto (entre 100 e 150 milhões de alvéolos) e, esta multiplicação alveolar está praticamente completa por volta dos 2 a 3 anos de idade [20].

Ana S. e Teresa B. [20] consideram que o crescimento pulmonar nos primeiros tempos de vida é “dissinápico”, ou seja, existe um crescimento desproporcionado entre o parênquima pulmonar e as vias aéreas. As vias de condução aérea estão presentes na totalidade no momento do nascimento aumentando apenas em tamanho ao longo do crescimento enquanto que os alvéolos crescem em tamanho e número, podendo atingir cerca de 300-600 milhões de alvéolos valor correspondente ao de um adulto. Após os 2-3 anos de idade o crescimento parenquimatoso deve-se essencialmente ao crescimento alveolar, sendo possível que a partir desta altura as vias de condução aérea e os espaços alveolares apresentem um crescimento “isotrópico”.

O tamanho do pulmão acompanha o crescimento somático, sendo influenciado pela idade, sexo e etnia. Consequentemente, o volume e a função pulmonar em crianças saudáveis, atingem um máximo no final da adolescência / início da idade adulta e, em seguida, começam a diminuir progressivamente com a idade (Fig.4). Desde o nascimento até à segunda década de vida o volume pulmonar aumenta 30 vezes, a área de superfície de trocas gasosas aumenta 20 vezes e o comprimento e o diâmetro das vias aéreas respiratórias duplica. Com o envelhecimento o volume expiratório forçado (VEMS) e a capacidade vital forçada (CVF) diminuem gradualmente devido à perda da elasticidade pulmonar (Fig.4). Apesar destas alterações, na ausência de doença pulmonar, o sistema respiratório continua a manter as trocas gasosas adequadas durante toda a vida [19;21].

No entanto, a lesão pulmonar precoce ou uma malformação pode significar uma redução do pico de crescimento do pulmão e, conseqüentemente, os sintomas respiratórios podem aparecer mais cedo. Os agentes agressores que causam doenças pulmonares, como o tabagismo, podem levar a um declínio ainda mais precoce na função pulmonar [21].

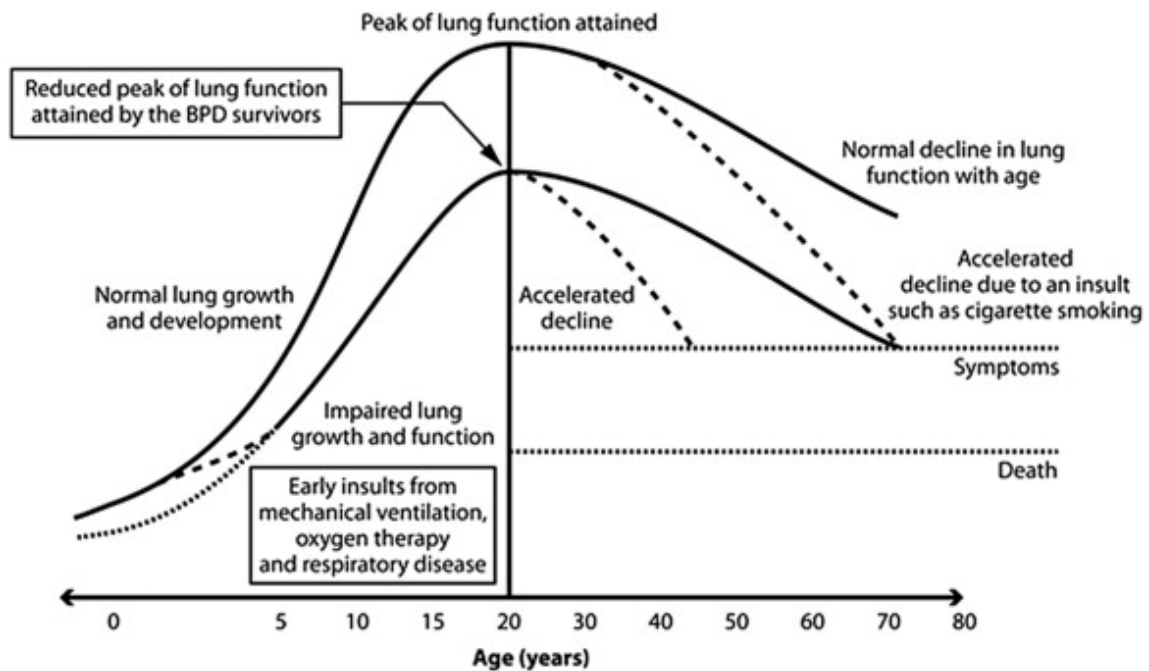


Figura 4- O desenvolvimento normal do pulmão e declínio da função pulmonar em comparação com o desenvolvimento anormal que pode ocorrer após a ventilação mecânica e oxigenoterapia e o desenvolvimento de displasia broncopulmonar (DBP) (adaptado de [21]).

3.2 O surfactante pulmonar

O surfactante é uma complexa mistura de fosfolípidos e proteínas, produzido e segregado pelas células pulmonares tipo II, desempenhando um papel muito importante na função pulmonar. Os pulmões oferecem uma grande área de superfície, onde o ar atmosférico (meio gasoso) entra em contato com os fluidos corporais (meio aquoso) permitindo as trocas gasosas. A presença de surfactante pulmonar na interfase gás-líquido reduz a tensão superficial na interfase alveolar, impede o colapso dos alvéolos durante a expiração e impede

o esvaziamento dos alvéolos de reduzidas dimensões [22;23]. O surfactante é produzido por volta das 26 semanas de gestação e em quantidade crescente até ao final da gestação e, na 35ª semana observa-se um pico no nível de fosfatidilglicerol que pode ser usado como indicador da maturação pulmonar. A manutenção da complacência pulmonar e da capacidade ventilatória é também uma função do surfactante pulmonar bem como a defesa do hospedeiro e outras funções imunoprotectoras. Quaisquer anormalidades genéticas ou metabólicas na homeostase do surfactante pode resultar na sua deficiência de que são exemplos a síndrome de dificuldades respiratórias, doenças pulmonares crónicas, doenças intersticiais entre outras [16].

3.3 Função Pulmonar

A avaliação da função respiratória é fundamental na compreensão da fisiologia respiratória sendo que na prática clínica esta avaliação é feita principalmente através da espirometria e do estudo dos volumes pulmonares. Outros exames podem incluir a avaliação da capacidade dos pulmões para o monóxido de carbono, a eficiência da ventilação do pulmão ou, o teste de exercício cardiopulmonar, que fornecem detalhes adicionais da fisiopatologia do pulmão.

A espirometria é uma prova funcional respiratória que avalia as propriedades mecânicas do sistema respiratório, através da medição de volumes e débitos expiratórios e da observação de ansas débito-volume e curvas volume-tempo. Os componentes de um ciclo respiratório são descritos por volume e capacidade pulmonar, sendo este último a combinação de dois ou mais volumes. Para avaliar a ventilação pulmonar consideramos os seguintes volumes: *o volume corrente (VC)*, *o volume de reserva inspiratório (VRI)*, *o volume de reserva expiratório (VRE)* e *o volume residual (VR)*. A partir destes volumes podemos medir as capacidades pulmonares

que são: a *capacidade inspiratória (CI)*, a *capacidade residual funcional (CRF)*, a *capacidade vital (CV)* e a *capacidade pulmonar total (CPT)* (Fig. 5). Estes parâmetros são influenciados pela etnia, sexo, peso e altura, fatores ambientais, prematuridade, cooperação do paciente e esforço e de fatores técnicos e variam no mesmo indivíduo em função da idade e da existência de doenças [21;24].

Resumidamente, pode-se obter uma espirometria através de uma manobra simples: inspira-se profundamente até encher plenamente os pulmões seguida de uma expiração rápida, eliminando o volume de ar contido nos pulmões o maior tempo possível. Com esta manobra, obtêm-se os diversos parâmetros necessários, principalmente a capacidade vital forçada (CVF) que é o somatório de VRI+VRE+VC e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEMS), sendo que o quociente entre VEMS/CVF define o índice Tiffeneau. Este último tem um valor clínico importante devido à sua suficiente sensibilidade na detecção da obstrução das vias aéreas, que ocorre principalmente em crianças. Alterações no débito expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada ($FEF_{25-75\%}$), outra medida obtida na espirometria quando entre 25% a 75% da CVF foi expirada, refletem possíveis doenças das pequenas vias aéreas [21].

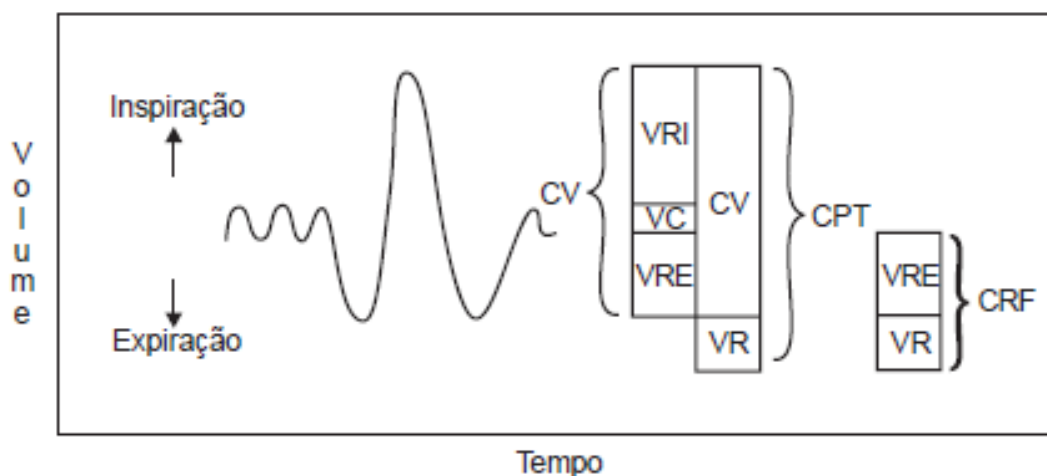


Figura 5- Volumes e capacidades pulmonares.

A avaliação destes débitos requer a colaboração e cooperação do paciente, estando limitada a sua utilização, até recentemente, a crianças com idade inferior a 6 anos, devido à incapacidade destas de realizarem manobras voluntárias. No entanto, inovações durante as duas últimas décadas permitiram que estes testes de função pulmonar fossem aplicadas a crianças com menos de cinco anos. Outros métodos para avaliar a função pulmonar em lactentes e crianças foram desenvolvidos, nomeadamente, a técnica do interruptor, a técnica de oscilações forçadas, técnicas de eliminação de gás, técnicas de respiração das marés, e da manobra rápida de compressão toracoabdominal [24;25].

4 CUIDADOS NEONATAIS

4.1 Perspetiva histórica

A neonatologia é uma especialidade que se dedica à assistência do recém-nascido e que tem como principal objetivo a redução da mortalidade e morbidade perinatais, procurando a sobrevivência do recém-nascido nas melhores condições possíveis [26].

A assistência adequada ao recém-nascido foi um processo que ocorreu muito lentamente ao longo do tempo. No século XVII a obstetrícia emergia nas grandes maternidades sediadas em Londres e Paris enquanto que a medicina neonatal surgia um século antes da criação dos hospitais pediátricos observando-se os primeiros passos do seu desenvolvimento em casas de recolha de recém-nascidos abandonados [27].

Até ao século XIX continuavam a não existir instituições que se dedicassem aos cuidados infantis, à exceção de locais chamados na época de “Fundações” onde as taxas de mortalidade encontravam-se entre os 85% e os 95%. Os cuidados a todos os recém-nascidos centravam-se apenas num adequado envolvimento térmico e no aperfeiçoamento de técnicas apropriadas de alimentação[26;27].

O desenvolvimento de equipamentos para a assistência neonatal iniciou-se só em 1878 com a criação da primeira incubadora por Stéphane Tarnier e Pièrre-Constant Budin. A sua instalação em 1880 na Maternidade de Paris foi responsável por uma grande redução da taxa de mortalidade dos recém-nascidos, de 66% para 38%, com peso inferior a 2000g [28].

Os cuidados aos recém-nascidos ganhavam cada vez mais importância criando-se em 1922 a primeira unidade de assistência a prematuros em Chicago. A Europa seguiu os mesmos passos criando também outros centros para recém-nascidos prematuros e a especialização da enfermagem foi igualmente ganhando notoriedade nesta área. Os partos em meio hospitalar aumentavam de 5% em 1900 para mais de 50% em 1921 assegurando

desta forma a assistência não só ao recém-nascido como também à puérpera reduzindo a taxa de mortalidade materna devido à realização de partos no domicílio [28].

Após a Segunda Guerra Mundial observaram-se significativos avanços na área da neonatologia com a introdução de antibióticos e da terapêutica intravenosa, a modernização das incubadoras, inovações no armazenamento de sangue, introdução da técnica de cateterização da veia umbilical para a realização da exsanguineotransfusão e a criação do *score* de APGAR em 1953 por Virginia Apgar, ainda hoje mundialmente utilizado [29;30].

Assistiu-se igualmente a grandes evoluções nos cuidados respiratórios prestados aos recém-nascidos desde a utilização de amônia e uma pequena dose de *whiskey* no tratamento de cianose e apneia por volta do ano de 1900, à introdução de oxigenoterapia realizada empiricamente em 1930. O uso liberal de oxigênio foi responsável por muitos casos de cegueira, na infância, devido à retinopatia da prematuridade uma vez que a medição da saturação de oxigênio só chegou em 1960 [28].

Em 1959 Mary Ellen Avery e Jere Mead reconheceram que a razão pela qual a doença das membranas hialinas ocorria, hoje conhecida como síndrome de dificuldade respiratória, devia-se à ausência de uma substância no pulmão designada de surfactante. Tal descoberta teria enormes implicações principalmente no desenvolvimento e administração de surfactante a crianças prematuras profilaticamente ou como tratamento precoce e na utilização de injeções de corticoesteróides em grávidas para acelerar a produção de surfactante no feto perante ameaça de parto pré-termo [28].

A monitorização respiratória sofreu igualmente grandes avanços nomeadamente pela avaliação da oximetria de pulso (1980), pela avaliação não invasiva de apneia, tensão arterial e frequência cardíaca. O sistema de ventilação a pressão contínua e positiva das vias respiratórias (CPAP) melhorou drasticamente o suporte ventilatório de crianças prematuras e, em 1975 a utilização da oxigenação por membrana extracorpórea “ECMO” permitiu reduzir

de 80% para 25% a mortalidade de prematuros em estado crítico devido a hipertensão pulmonar persistente, aspiração de mecônio ou sépsis [28].

No final do século XX novos avanços emergiam dando-se início à era pós-surfactante. Os cuidados perinatais assistiam a grandes mudanças, começando por uma melhor oferta de cuidados, mas sobretudo pela introdução de corticoides antenatais na década de 70, com a finalidade de acelerar a maturação pulmonar fetal e pela introdução, no final dos anos 80 início dos anos 90, da administração de surfactante exógeno [21]. Estas mudanças trouxeram um enorme impacto na sobrevivência de prematuros extremos e transferiram a ocorrência de problemas respiratórios agudos para prematuros de idades de gestação inferiores [31].

4.2 Os cuidados respiratórios

A sobrevivência de recém-nascidos prematuros tem vindo a aumentar durante as últimas cinco décadas, devido, em grande parte, aos avanços tecnológicos dos últimos 40 anos nos cuidados intensivos neonatais que proporcionaram uma melhoria no tratamento da falência respiratória dos prematuros. Foi graças ao aparecimento de aparelhos sofisticados e de novos medicamentos que se garantiu a sobrevivência e viabilidade de uma vida humana.

A abordagem terapêutica das complicações respiratórias de um nascimento pré-termo passa fundamentalmente pelo recurso à ventilação mecânica e à utilização de medicamentos do qual se destaca o surfactante [32].

Esta última substância, absolutamente fundamental para eficazes trocas gasosas na superfície pulmonar, é produzida *in útero* pelo feto, podendo a produção desta ser induzida com a administração de corticosteroides (dexametasona ou betametasona) à mãe pelo menos 48h antes do parto. Os corticosteroides, administrados às grávidas, atravessam a placenta e aceleram a produção de surfactante fetal e a maturação pulmonar. A sua utilização comporta

benefícios como a diminuição em 40% do risco de mortalidade, a redução da síndrome de dificuldade respiratória (SDR) e de hemorragia intraventricular. Apesar de alguns estudos de 1970 e 1980 demonstrarem tais benefícios, só nos últimos 20 anos é que o seu uso tem sido generalizado na prática clínica [22;33-35].

A reposição de surfactante pós-natal administrada via endotraqueal está associada a uma redução de 40% na mortalidade neonatal e também a um menor risco de pneumotórax. O surfactante pode ser administrado em prematuros com risco de SDR aquando do parto como medida profilática ou ainda como medida terapêutica. Estudos referem que o tratamento com mais que uma dose de surfactante melhora a sobrevivência de um prematuro comparativamente a uma única administração [22].

As preparações animais de surfactante são extraídas a partir de pulmões bovinos ou suínos e possuem proteínas SP-B e SP-C responsáveis por uma melhoria mais rápida da função pulmonar que os surfactantes sintéticos [36;37]. Os surfactantes de origem animal têm assim um melhor impacto na diminuição da mortalidade do que os surfactantes sintéticos [22;33-35].

A oxigenoterapia é uma prática corrente nos cuidados prestados aos recém-nascidos. O equilíbrio entre a oxigenação tecidual adequada com ausência de toxicidade é um desafio, permanecendo este equilíbrio desconhecido. A oxigenação excessiva pode levar a efeitos tóxicos, incluindo retinopatia e displasia broncopulmonar [34;38]. Mecanismos de toxicidade direta do oxigénio nos pulmões incluem proliferação de células alveolares tipo II (ATII) e fibroblastos, alterações no sistema surfactante, o aumento das células e citocinas inflamatórias, aumento da deposição de colagénio e diminuição da alveolarização e densidade microvascular [39]. Por outro lado, uma oxigenação inadequada contribui para a hipertensão pulmonar [40], diminuição do crescimento [41] e deficiente neurodesenvolvimento [42].

É provável que haja necessidade de diferentes saturações alvo nas diferentes fases de desenvolvimento. Para as crianças que estão próximas de uma gestação de termo, as metas de saturação de oxigênio a aplicar devem ser provavelmente superiores a 93%, enquanto que para crianças com hipertensão pulmonar a saturação pode ser aumentada para 95% [34].

Outras medidas como o suporte ventilatório não invasivo, que é definido como qualquer forma de suporte respiratório que não envolva a colocação de um tubo endotraqueal, desempenha uma importante função na sobrevivência de recém-nascidos. O CPAP e a ventilação de pressão positiva intermitente nasal (NIPPV) são dois tipos de ventilação não invasiva que devem ser preferidos em detrimento da ventilação invasiva uma vez que são menos prejudiciais para o pulmão. Contudo, apesar do maior risco de lesões pulmonares, a ventilação mecânica, sob a forma de ventilação com pressão positiva intermitente convencional (IPPV) ou ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV), deve ser utilizada quando medidas não invasivas falham [34].

Outras estratégias foram empregues para melhorar a ventilação não invasiva e reduzir a duração da ventilação mecânica nomeadamente a inclusão da terapia com metilxantinas, hipercapnia permissiva e o uso de esteroides pós-natal. As metilxantinas são utilizadas há muito tempo no tratamento da apneia da prematuridade e para facilitar a extubação, verificando-se que recém-nascidos ventilados mecanicamente deixaram de o estar uma semana mais cedo relativamente ao grupo ao qual não foi administrado cafeína [34;43].

5 CONSEQUÊNCIAS RESPIRATÓRIAS

5.1 Neonatais

No período neonatal, as crianças prematuras, com ou sem displasia broncopulmonar, possuem uma função pulmonar diminuída nos primeiros meses de vida, com volumes expiratórios forçados (VEMS) diminuídos e um aumento no volume residual pulmonar. Existe igualmente uma frequência respiratória aumentada, um aumento da quantidade de ar mobilizado durante um ciclo respiratório, aumento do espaço morto e aumento da ventilação/minuto, menor complacência e uma maior resistência que os recém-nascidos de termo [44]. Apresentam também um maior risco de síndrome de dificuldade respiratória, taquipneia transitória do prematuro e pneumonia durante este período. A morbidade respiratória neonatal é 4,4 vezes maior e as infecções neonatais são 5,2 vezes mais comuns nos prematuros que nos recém-nascidos de termo. A duração da hospitalização é também superior nos prematuros do que nos recém-nascidos de termo [7].

5.1.1 Síndrome de dificuldade respiratória neonatal

Antes da introdução da ventilação mecânica em 1960, muitos prematuros que morriam com falência respiratória eram diagnosticados na autópsia com doença das membranas hialinas (DMH) [45]. Contudo, a introdução da ventilação mecânica permitiu um aumento da sobrevivência de prematuros e, o antigo diagnóstico histológico de DMH foi substituído pelo diagnóstico clínico de síndrome de dificuldade respiratória (SDR) neonatal [46;47].

A SDR neonatal é uma causa *major* de morbidade e mortalidade em prematuros, sendo que o risco de desenvolver SDR aumenta com a diminuição da idade de gestação e do peso à nascença; a taxa de incidência é de 80% em prematuros com menos de 28 semanas de

gestação, 60% com 29 semanas, 15 a 30% entre as 32 e as 34 semanas, 5% com 35-36 semanas e quase nula às 39 semanas [48]. Esta síndrome resulta da combinação de imaturidade estrutural pulmonar com a deficiência de surfactante pulmonar resultando em atelectasias regionais e em diversos graus de compromisso respiratório [31].

A SDR neonatal é assim definida como uma insuficiência respiratória que ocorre após o nascimento ou pouco tempo depois do nascimento aumentando a sua severidade ao longo dos dois primeiros dias de vida. Clinicamente a SDR é definida como taquipneia (ciclos respiratórios por minuto > 60), gemido, tiragem intercostal ou subcostal e cianose. O diagnóstico de insuficiência respiratória pode ser confirmado pela radiografia do tórax dada a sua aparência clássica em “vidro moído” e presença de broncograma aéreo. Caso não seja tratada eficazmente esta condição pode ser fatal pela instalação progressiva de hipóxia e falência respiratória. Nos sobreviventes a resolução começa a verificar-se após 2 a 4 dias [34].

Quando é utilizado surfactante profilaticamente e ventilação com CPAP a SDR torna-se de difícil definição. Contudo, a definição utilizada pela *Vermont Oxford Neonatal Network* requer que as crianças tenham uma $PaO_2 < 50$ mmHg no ar ambiente, cianose central em ar ambiente ou necessidade de oxigénio suplementar para manter uma $PaO_2 > 50$ mmHg, associado às imagens clássicas na radiografia torácica [34].

Os fatores de risco para SDR são: sexo masculino, raça caucasiana, diabetes materna, asfixia perinatal, hipotermia, gravidez múltipla, parto por cesariana [22].

5.1.2 Displasia broncopulmonar

Doença pulmonar crónica neonatal é a designação dada a qualquer doença pulmonar que surge de uma alteração respiratória neonatal [49]. A displasia broncopulmonar (DBP) corresponde à causa principal de doença pulmonar crónica e para impedir erros de interpretação devemos nomear esta doença pelo seu nome e não como doença pulmonar crónica da prematuridade [50].

A displasia broncopulmonar foi descrita há mais de 40 anos por Northway *et al.* em 1967 [51] como doença pulmonar crónica grave que ocorre em recém-nascidos pequenos e com doença das membranas hialinas grave e que necessitam de ventilação mecânica e oxigénio. A definição exata de DBP sempre foi controversa. Contudo, hoje em dia, a displasia broncopulmonar é definida como a dependência de oxigénio por pelo menos 28 dias após o nascimento em vez da antiga definição “dependência de oxigénio à idade de 36 semanas pós-menstrual” [7;49]. O grau de severidade da DBP foi classificado por Jobe e Bancalari [52] em forma leve, moderada e severa. Da reunião do National Institutes of Health em 2001 surgiram novos critérios para o diagnóstico e severidade da DBP (Tabela 3) [52;53].

As alterações radiológicas não são obrigatórias na definição uma vez que não aumentam a sensibilidade ou especificidade do diagnóstico. No entanto, podem ser usadas na avaliação da severidade da DBP tendo sido concebida uma escala de gravidade capaz de prever a dependência crónica de oxigénio bem como sintomas respiratórios no futuro [50;54-56].

Tabela 3- Critérios de diagnósticos para a DBP (adaptado de [52;53]).

	Ligeira	Moderada	Severa
	Suplementação O₂	Suplementação O₂	Suplementação O₂
	(por 28 dias)	(por 28 dias)	(por 28 dias)
<32 semanas IG ao nascimento	Ar ambiente às 36 semanas de IG corrigida ou à alta	<0,3FiO ₂ às 36 semanas de IG corrigida ou à alta	≥0,3FiO ₂ +/- ventilação a pressão positiva às 36 semanas de IG corrigida ou à alta
≥32 semanas IG ao nascimento	Ar ambiente após 56° dia pós-natal ou à alta	<0,3FiO ₂ após 56° dia pós-natal ou à alta	≥0,3FiO ₂ +/- ventilação a pressão positiva após 56° dia pós-natal ou à alta

Apesar de ter uma etiologia multifatorial, sabe-se que pelo menos a prematuridade, a doença das membranas hialinas, o oxigénio e a ventilação mecânica com pressão positiva são os principais fatores responsáveis por esta doença. No entanto, outros fatores são descritos como a grande imaturidade pulmonar, as infeções pré e pós-natais que determinam lesão das vias aéreas (enfisema e atelectasias), lesão vascular (hipertensão pulmonar) e do interstício pulmonar (fibrose, diminuição do número de alvéolos e capilares) [40;50;57].

Não se pode negligenciar o componente multisistémico desta doença pois podem coexistir outras patologias como por exemplo hipertensão pulmonar, atraso no neurodesenvolvimento e do crescimento, defeitos auditivos e retinopatia da prematuridade. [49].

A incidência da DBP está inversamente relacionada com a idade de gestação pelo que, hoje em dia, as crianças com um risco aumentado de desenvolver DBP nascem com idades de gestação próximas do limite de viabilidade. Devido a tal, é uma doença muito mais prevalente em recém-nascidos com menos de 30 semanas de gestação e que tenham um peso ao nascimento inferior a 1500g [49]. Dados de 2010, retirados de *Vermont Oxford Network* [58] mostram que a taxa de incidência de DBP na Europa varia de 12 a 32% em recém-nascidos

com idade de gestação inferior a 32 semanas. Em Portugal, a incidência de BDP em recém-nascidos com idade de gestação inferior a 30 semanas de gestação é de 13% [50].

Atualmente a DBP pode ser classificada como displasia clássica e nova displasia. A displasia broncopulmonar clássica é descrita originalmente em prematuros moderados com síndrome de dificuldade respiratória que tinham sido expostos a ventilação mecânica agressiva e a altas concentrações de oxigenoterapia. Como resultado, estes recém-nascidos apresentavam danos difusos nas vias aéreas, hipertrofia de músculo liso, inflamação neutrofílica e fibrose do parênquima [49;51;59]. A forma clássica está, deste modo relacionada com a agressão pulmonar pelo trauma da ventilação mecânica e também com a toxicidade do oxigénio.

Contudo, com todos os avanços nos cuidados perinatais, o surfactante exógeno, as formas mais delicadas de ventilação e o uso mais cuidadoso da suplementação de oxigénio, um novo padrão de lesão pulmonar emergiu [44;49;54;59]. Vários estudos demonstram que esta nova forma de displasia broncopulmonar pode ser interpretada como uma doença do desenvolvimento [49]. Nesta nova forma existe uma disrupção da organogénese pulmonar e mais especificamente uma paragem na septação alveolar e desenvolvimento vascular do pulmão profundo [19;59]. A complexa estrutura habitual de um pulmão pode ser totalmente alterada, resultando em alvéolos de maiores dimensões mas em menor número e uma superfície de trocas gasosas reduzida. As vias aéreas, apesar de tudo, são poupadas e o grau de inflamação é muito menos proeminente que na forma clássica desta displasia. Sugere-se que para o desenvolvimento desta nova forma a suscetibilidade genética, a influência hereditária na expressão de genes crucial para a síntese de surfactante, desenvolvimento vascular e a regulação inflamatória desempenham um papel importante [49].

Esta nova forma traduz uma patologia muito menos severa verificando-se um decréscimo da incidência de formas severas de DBP mas a um aumento de formas mais

moderadas com melhores resultados espirométricos a longo prazo com conseqüente melhor prognóstico [49].

A Tabela 4 representa as principais características entre a DBP clássica e a DBP nova [54].

Tabela 4- Principais características da DBP clássica e a DBP nova (adaptado de [54]).

Pré-surfactante (“clássica”)	Pós-surfactante (“nova”)
Hiperinsuflação com telectasias alternantes	Menor heterogeneidade regional da doença pulmonar
Lesões epiteliais severas das vias aéreas (ex: hiperplasia, metaplasia escamosa)	Lesões epiteliais raras das vias aéreas
Hiperplasia marcada do músculo liso das vias aéreas	Hiperplasia ligeira do músculo liso das vias aéreas
Fibroproliferação extensa e difusa	Alterações fibroproliferativas raras
Remodelação hipertensiva das artérias pulmonares	Menos artérias mas “dismórficas”
Diminuição da alveolarização e área de superfície	Alvéolos menores, aumentados e rudimentares

5.1.2.1 DBP: Prevenção

As estratégias de prevenção disponíveis para DBP não são eficazes, não são seguras e não são baseadas numa compreensão completa da patogénese da DBP. Até agora, as estratégias de prevenção disponíveis para DBP são limitadas por falta de compreensão dos processos moleculares envolvidos tanto no desenvolvimento pulmonar normal e anormal. A prevenção primária da DBP através da eliminação do fator de risco prematuridade ainda não foi alcançada e é improvável que tal aconteça num futuro próximo devido à falta de conhecimentos relativos à fisiopatologia do parto pré-termo. As intervenções preventivas, a

maioria de natureza empírica, como corticosteroides pré-natais e pós-natais, ventilação o menos agressiva possível, o encerramento precoce do canal arterial (PCA), o tratamento das infecções pré-natais e pós-natais, a restrição de líquidos, os vários suplementos de nutrientes (vitamina A, inositol, ácidos gordos polinsaturados) e, mais recentemente, a administração de óxido nítrico não são eficazes ou estão associados a efeitos secundários inaceitáveis [40;60].

5.1.2.2 Consequências

A displasia broncopulmonar (DBP), que começa no período neonatal, tem consequências a longo prazo sendo a mais comum a doença pulmonar crónica na infância. Consequentemente, os prematuros com DBP apresentam uma maior incidência de hospitalização nos primeiros dois anos de vida sobretudo por infeções pelo *Vírus Sincicial Respiratório (VSR)* e pelo vírus *Influenza*, uma maior morbilidade respiratória e uma maior necessidade de terapêutica respiratória em comparação com os prematuros sem DBP. Anormalidades da função pulmonar, correlacionadas com o grau de severidade da DBP [61] e evidenciadas por uma diminuição do VEMS e FEF_{25-75%} frequentemente persistem até à idade adulta. A hiper-reactividade das vias aéreas é uma alteração comum e as alterações estruturais nas pequenas vias aéreas conduzem a uma persistência da obstrução do fluxo aéreo passados vários anos [62;63].

Mesmo na ausência de sintomas clínicos, os sobreviventes de DBP apresentam alterações radiológicas persistentes como, por exemplo, a presença de enfisema em tomografia computadorizada. A tolerância ao exercício físico continua a gerar muita controvérsia e devido a tal são necessários mais estudos para compreender o impacto da DBP no exercício físico [64;65].

Apesar dos estudos já realizados é difícil comparar dados e afirmar que as crianças nascidas prematuramente com DBP na era pós-surfactante tenham melhores resultados

espirométricos durante a idade escolar que as crianças nascidas prematuramente durante a era pré-surfactante [49]. Outros estudos revelam a existência de uma grande prevalência de sintomas respiratórios como a limitação do fluxo aéreo durante a idade escolar, em crianças nascidas prematuramente na era pós-surfactante [66-68].

É prudente monitorizar rigorosamente a função pulmonar destas crianças durante toda a infância uma vez que a totalidade dos efeitos a longo prazo da DBP ainda são desconhecidos e porque existe um declínio mais rápido da função pulmonar havendo uma maior suscetibilidade para desenvolver doença pulmonar obstrutiva crónica com o envelhecimento [64].

5.2 Consequências na infância/adolescência/adulto

Muitos estudos indicam que as crianças nascidas prematuramente têm um risco aumentado de sintomas respiratórios como tosse, pieira e ainda asma [44].

A avaliação da função pulmonar durante a infância demonstra que a prematuridade é um fator de risco para obstrução do fluxo aéreo conduzindo a uma diminuição do VEMS, FEV_{25-75%}, capacidades pulmonares e a um aumento do volume residual. A capacidade de realização de exercício físico fica também comprometida surgindo uma frequência cardíaca máxima mais reduzida, uma frequência respiratória aumentada, redução do volume corrente, do consumo máximo de oxigénio e da ventilação máxima por minuto e, ainda tempo de exercício e distâncias percorridas mais curtos [44;69;70].

As crianças nascidas prematuramente têm também um risco aumentado para infeções do trato respiratório inferior durante a infância causadas especialmente por vírus [7].

Os estudos realizados em adolescentes e adultos-jovens nascidos prematuramente durante a era pré-surfactante, especialmente aqueles com DBP, descrevem uma persistência de

sintomas respiratórios existindo uma maior ocorrência de tosse, pieira e asma relativamente a um grupo da mesma faixa etária nascido a termo [71-73]. Há 30 anos atrás, Burrows e colegas [74] mostraram que os adultos com história de doença respiratória pediátrica tinham níveis reduzidos da função pulmonar e eram mais propensos a desenvolver doença pulmonar obstrutiva relativamente aqueles sem história.

No entanto, até à data não existem dados descritos relativos ao estudo funcional pulmonar de adolescentes e adultos-jovens nascidos prematuramente na era pós-surfactante. Consequentemente torna-se pertinente a realização de mais estudos longitudinais de seguimento deste grupo de prematuros para um melhor entendimento dos efeitos pulmonares a longo prazo, uma vez que os primeiros prematuros a serem tratados com surfactante exógeno estão agora a entrar nesta faixa etária [44].

5.2.1 Bronquiolite

A bronquiolite é uma infeção aguda do trato respiratório inferior que afeta sobretudo as crianças com idade inferior a 2 anos existindo um pico durante os primeiros 3 a 6 meses de vida [75]. Não existe uma definição uniforme de bronquiolite nem uma idade limite para o seu aparecimento. A bronquiolite é geralmente sazonal, aparecendo com mais frequência nos meses de inverno sob a forma epidémica e, é uma doença com alta morbilidade mas baixa mortalidade [76].

O VSR é o agente etiológico mais comum de bronquiolite embora muitos outros vírus possam causar infeção como o bocavírus, metapneumovírus humano, adenovírus, influenza, parainfluenza, coronavírus e enterovírus [77]. Em diversos estudos o VSR é responsável por 60-80% dos casos de bronquiolite em crianças com menos de 12 meses de idade [78-80].

Clinicamente, a bronquiolite inicia-se com rinorreia e febre aumentando gradualmente os sinais de infecção do trato respiratório inferior incluindo taquipneia, pieira e tosse. As crianças muito pequenas, principalmente as prematuras, podem apresentar como sintoma principal apneia [76].

Os principais fatores de risco descritos na literatura são: sexo masculino, prematuridade, idade jovem, doença pré-existente como displasia broncopulmonar, doença pulmonar crónica subjacente, doença neuromuscular, doença cardíaca congénita, exposição ao tabaco, idade materna jovem, curta/sem amamentação, asma materna e baixos rendimentos [81;82].

O internamento é necessário em menos de 2% dos casos sendo a maioria das crianças geralmente tratadas em ambulatório [75]. As taxas de internamento para crianças com bronquiolite variam entre 1 e 3% e, estima-se que aproximadamente 10% das crianças hospitalizadas exigirá admissão nos cuidados intensivos [77]. Embora a mortalidade global associada a bronquiolite permaneça baixa, a taxa de mortalidade para crianças nascidas prematuramente, especialmente quando associada a infecção por VSR, pode ser consideravelmente alta [83].

A prematuridade é o fator de risco que está mais implicado na severidade da infecção por VSR. As taxas de hospitalização foram relacionadas com a diminuição da idade de gestação, o que indica que a prematuridade *per se* está associada a um aumento da gravidade das infeções pelo VSR. O estudo CASTOR francês mostrou que prematuros com menos de 33 semanas de gestação sem DBP apresentavam um risco quatro vezes maior de hospitalização por bronquiolite por VSR em comparação com crianças nascidas a termo [75]. Outro estudo revelou que as crianças nascidas prematuramente eram mais novas e mais leves no momento da infecção, tinham uma maior propensão para apresentar apneia com necessidade de apoio respiratório invasivo e reposição volémica do que as crianças nascidas a termo [83].

A relação entre a bronquiolite pelo VSR e a pieira na infância têm sido consistentemente demonstradas em diversos estudos clínicos. Existem até evidências de que a pieira associada ao VRS pode estar ligado a alterações da função pulmonar na vida adulta [84].

A hospitalização por bronquiolite pelo VSR de crianças saudáveis nascidas prematuramente entre as 32 e as 35 semanas de gestação está associada a um aumento da utilização dos serviços de saúde bem como a um aumento da mortalidade. Relativamente aos prematuros nascidos com menos de 32 semanas de gestação com doença pulmonar crónica, dados retrospectivos demonstraram que um internamento por VSR nos primeiros 2 anos de vida causam um aumento de morbilidades respiratória pelo menos até aos 5 anos de idade (Fig. 6) [85].

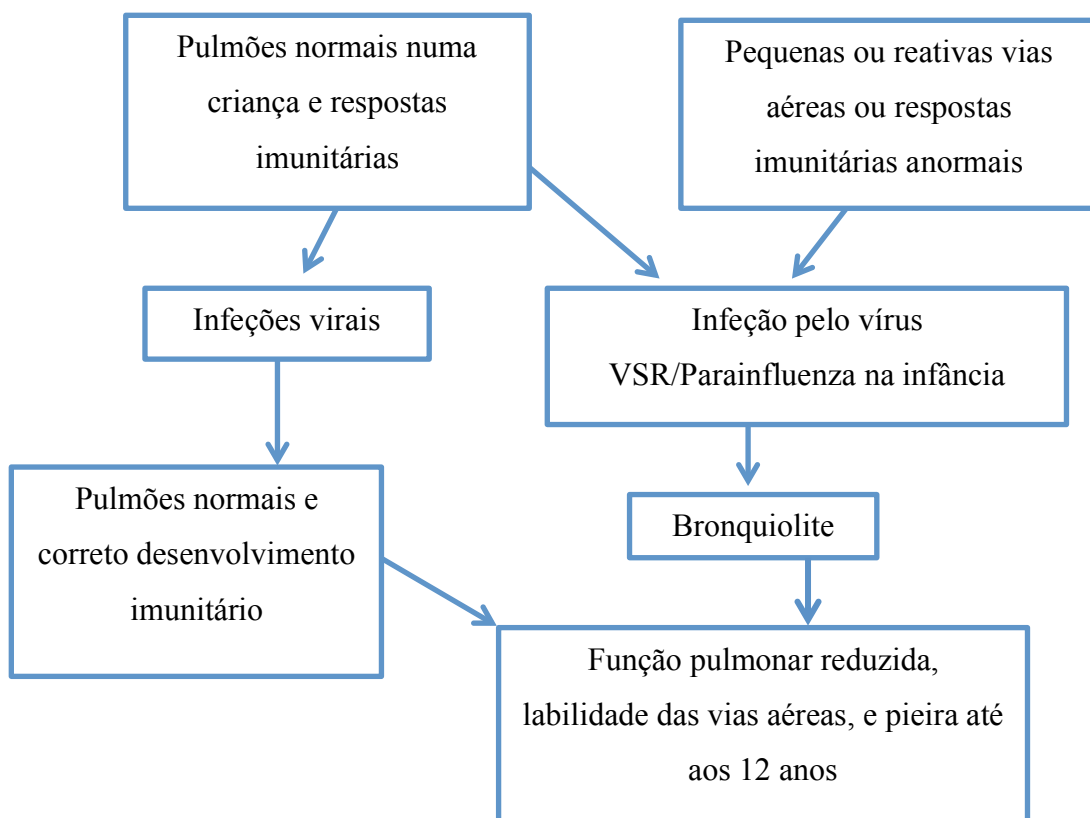


Figura 6- Diagrama para ilustrar a relação entre a infecção viral na infância e o risco de pieira (adaptada de [84]).

A introdução de *palivizumab* para evitar bronquiolite por VSR tem sido aclamado como um grande avanço no controle da doença. O *palivizumab* é o primeiro anticorpo monoclonal humanizado a ser utilizado e aprovado para a prevenção de doenças graves do trato respiratório inferior pelo VSR em crianças de alto risco com uma injeção mensal administrada antes e durante toda a época do VSR. Nos prematuros, a profilaxia para o VSR é recomendada pela Academia Americana de Pediatria (AAP) para lactentes com ≤ 28 semanas de gestação que têm idades inferiores a 12 meses no início da época do RSV e também para os prematuros nascidos com 29 a 31 semanas de gestação que têm menos de < 6 meses de idade no início da época do VSR [86].

5.2.2 Asma

Durante a última década o conhecimento dos fatores que influenciam o desenvolvimento da asma na infância ganhou elevada importância uma vez que os mecanismos inerentes a esta doença permanecem pouco claros.

A asma em crianças e adultos é uma doença crónica muito comum com efeitos significativos na saúde e em termos socioeconómicos [87]. Fatores genéticos e ambientais desempenham um importante papel no desenvolvimento da asma.

A relação entre o parto pré-termo e o risco de asma pode ser consistente com a hipótese de que o período fetal desempenha um papel essencial no desenvolvimento de asma. O reconhecimento da prematuridade como um determinante da asma pode ter importância clínica, pois favorece o seu tratamento ativo [88].

Alguns estudos sobre a relação entre o parto prematuro e asma têm proporcionado resultados controversos. Uma revisão sistemática e uma meta-análise baseadas em 19 estudos epidemiológicos publicados, realizados por Jaakkola *et al.*[88], concluiu que as crianças pré-

termo têm um risco aumentado em cerca de 7% no desenvolvimento de asma comparativamente às crianças de termo e que, o efeito da prematuridade no desenvolvimento desta patologia parece ser mais evidente em idade jovem diminuindo com o aumento da idade.

Um estudo *cohort* com 7925 crianças das quais 7% são prematuros tardios e 21% com idade de gestação entre 37-38 semanas mostrou que existia maior risco de diagnósticos de asma persistente e uso de corticoides inalatórios nos pré-termos tardios comparativamente às crianças nascidas entre as 37-38 semanas [89]. Outros estudos também confirmam a associação entre o parto pré-termo e a asma evidenciando que a magnitude da redução do risco é inversamente proporcional à idade de gestação [31;89-92]. A idade de gestação foi também associada à asma noutros estudos [89;90;93-96] mas, alguns estudos publicados não comprovam esta relação [97-101] possivelmente pelo uso de uma amostra pequena [101-103].

A comparação destes estudos é dificultada pelas diferenças na definição das populações de estudo e do seu tamanho, como por exemplo, crianças nascidas com idade de gestação diferente em diferentes períodos de acompanhamento [104].

Recentes descobertas relacionam o desenvolvimento microbiano intestinal humano com o aparecimento de doenças atópicas e asma. A flora intestinal estabelece-se durante os primeiros anos de vida diferindo a sua composição entre as crianças nascidas pré-termo e as de termo. Os prematuros apresentam uma menor diversidade microbiana intestinal do que as crianças nascidas a termo após a primeira semana de vida [105]. Esta redução da diversidade microbiana intestinal durante a infância tem sido associada a um aumento do risco para a sensibilização alérgica [106] e para asma aos 7 anos de idade [107].

5.2.3 Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença crónica de possível prevenção e tratável, que se caracteriza pela obstrução das vias respiratórias limitando o fluxo aéreo. Esta obstrução é progressiva e está associada a um processo inflamatório anormal devido à inalação de partículas ou gases tóxicos causada principalmente pelo tabaco. O processo inflamatório crónico pode produzir alterações dos brônquios (bronquite crónica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e parênquima pulmonar (enfisema pulmonar) [17;108]. A diminuição da razão entre VEMS/CVF é frequentemente usada na prática clínica para o diagnóstico de DPOC cuja severidade é baseada no VEMS. De acordo com as normas da *OMS-Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* a DPOC é definida como uma obstrução das vias aéreas não totalmente reversível, isto é, uma razão VEMS/CVF, pós-broncodilatador, menor do que 70%.

A DPOC afeta mais de 210 milhões de pessoas em todo o mundo aumentando a cada ano que passa. Trata-se da sexta causa de morte em todo o mundo e, apesar disso, é ainda uma doença que é subdiagnosticada, subvalorizada e subtratada. A GOLD prevê que a DPOC seja a terceira causa de morte em todo o mundo em 2020 e, em 2030 a quarta [2].

A prevalência da DPOC é maior em fumadores e ex-fumadores do que em não fumadores, em pessoas com mais de 40 anos e, também no sexo masculino [109;110].

Até muito recentemente o tabagismo era considerado o principal fator para o desenvolvimento desta doença crónica respiratória [17]. No entanto, este não é o único fator de risco, uma vez que estudos recentes demonstraram o aparecimento de DPOC em indivíduos não fumadores [111]. Por isso, outros estudos demonstraram que poluentes do meio interior e do meio exterior, património genético, estilo de vida, prematuridade, tipo de parto, asma na infância entre outros contribuem para o desenvolvimento de DPOC (Fig. 7).

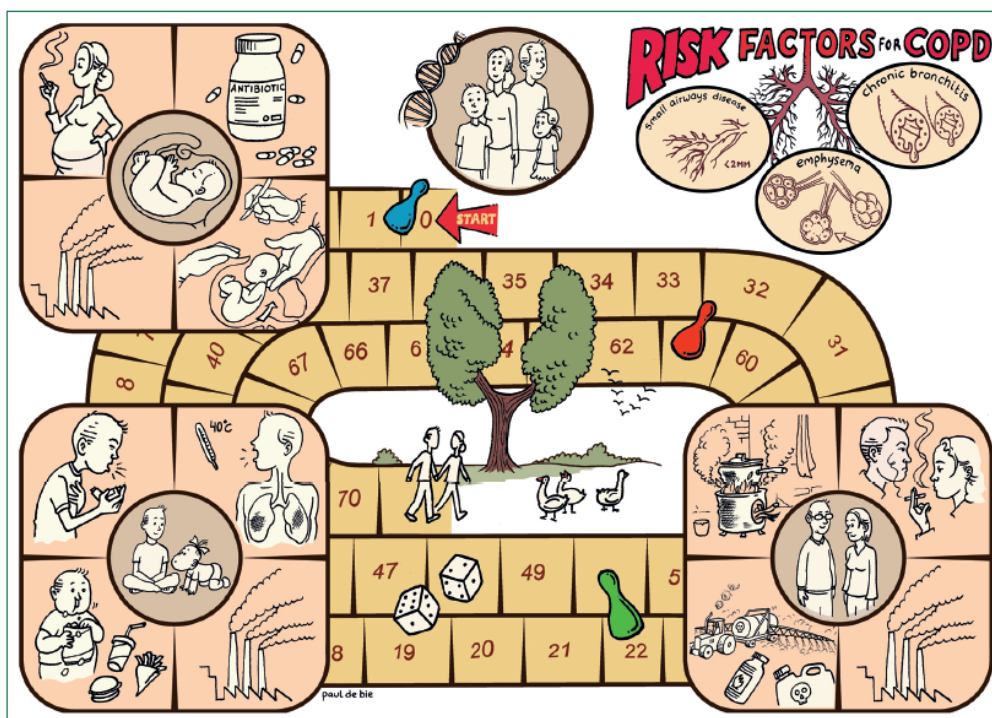


Figura 7-Representação gráfica de fatores de risco para DPOC durante as diferentes etapas da vida. Os fatores de risco são mostrados durante a fase intrauterina e perinatal, durante a infância e na vida adulta (adaptada de [112]).

Alguns autores descrevem que pelo menos uma destas desvantagens (asma na mãe, no pai ou na criança; tabagismo materno; infecções respiratórias na infância) confere um risco de desenvolvimento de DPOC igual ao de um adulto fumador [17;113].

Com as demonstrações destes estudos, nasceu também a consciência de que possivelmente as origens de muitas doenças respiratórias crônicas, como a DPOC, possam resultar de agressões numa fase muito precoce da vida surgindo a hipótese da “origem fetal”. Esta hipótese baseia-se no conceito de que o problema não está na diminuição veloz da função respiratória com a idade mas, sim na dificuldade em atingir um pico ótimo funcional na idade de adulto jovem [17;74;114]. Esta hipótese, já testada em modelos animais, evidência que acontecimentos durante períodos fulcrais de desenvolvimento, nomeadamente pulmonar, podem perpetuar danos estruturais, fisiológicos ou epigenéticos para o resto da vida [17].

A evolução da função pulmonar após o nascimento prematuro é controversa: alguns estudos têm mostrado que a função pulmonar atinge valores normais nos primeiros tempos de vida, enquanto que outros estudos relatam um declínio dessa mesma função. Num estudo *cohort* desenvolvido por Stern *et al.*[115], envolvendo um grande grupo de crianças não selecionadas que participaram no estudo *Tucson Children's Respiratory*, realçou que as crianças que tinham uma função pulmonar num percentil mais baixo, ao iniciar a idade adulta apresentavam valores reduzidos de VEMS, de $FEF_{25-75\%}$ e de VEMS/ CVF. Outros autores também reforçam a ideia de que um *deficit* da função pulmonar durante os primeiros tempos de vida, especialmente se associada a infeções do trato respiratório inferior, aumenta o risco de DPOC na idade adulta [7;97;116].

6 Perspectivas futuras

Não obstante os avanços nos cuidados de saúde neonatais e obstétricos, que permitiram um surpreendente aumento da taxa de sobrevivência de prematuros extremos, a prevalência de sequelas pulmonares é ainda uma realidade sem tendência a diminuir [19].

O grande número de prematuros significa um substancial impacto nos serviços de saúde bem como a nível dos cuidados primários [117].

Um conhecimento aprofundado dos efeitos a longo prazo dos principais fatores de risco no desenvolvimento de doenças respiratórias nos primeiros tempos de vida é imperativo para uma apropriada prevenção e estratégias para redução de doenças respiratórias crónicas.

Os avanços nos cuidados neonatais permitiram um aumento da sobrevivência de prematuros e muitos destes sobreviventes estão agora a atingir a idade adulta. Deste modo médicos de família e/ou pneumologistas começam a verificar um aumento da incidência de novos casos de doença pulmonar crónica com início neonatal. Os médicos devem questionar acerca da história pré-natal e perinatal, reconhecer a prematuridade e outras agressões nos primeiros tempos de vida como potenciais causas para doença pulmonar e consequentemente fazer uma monitorização a longo prazo e aconselhar os adultos mais suscetíveis a preservar as suas reservas pulmonares.

Para reduzir o impacto destes efeitos no sistema de saúde bem como a nível dos cuidados primários, as principais medidas a ter em conta são [19;117]:

- Aumentar o conhecimento dos mecanismos subjacentes ao parto, por forma a reduzir o parto pré-termo;

- Identificar estas crianças nascidas prematuramente, educá-las e informá-las acerca das problemáticas de saúde pública como o tabagismo, evitando ou retardando o desenvolvimento com a idade de doenças pulmonares, nomeadamente a DPOC;

- Melhorar o conhecimento dos mecanismos inerentes a um desenvolvimento pulmonar saudável bem como os seus mecanismos de reparação;
- Reconhecer os fatores que exacerbam a inflamação pulmonar, que inibem o crescimento pulmonar e, que afetam a recuperação pulmonar;
- Desenvolver estudos que permitam a identificação dos eventos nos primeiros tempos de vida que afetam o desenvolvimento pulmonar e que causam um acelerado declínio da função pulmonar;
- Identificar os efeitos da suscetibilidade genética, prematuridade, restrição intrauterina de crescimento, doenças respiratórias neonatais, estratégias de tratamento e o efeito das agressões ambientais precoces no subsequente desenvolvimento pulmonar e os efeitos pulmonares a longo prazo;
- Diminuir a incidência e a severidade da DBP com a utilização de uma ventilação menos invasiva e melhores cuidados neonatais;
- Determinar estratégias de seguimento apropriadas para crianças nascidas prematuramente;
- Avaliar e clarificar o impacto a nível respiratório, a médio e a longo prazo, de um nascimento pré-termo;
- Determinar a contribuição das infeções virais para a morbilidade respiratória crónica em crianças com prematuridade extrema para assegurar uma terapêutica profilática ótima em crianças de alto risco;
- Avaliar se o recurso ao uso de corticosteroides antenatais diminui a morbilidade respiratória neonatal sem consequências adversas a longo prazo;
- Desenvolvimento de novas técnicas para avaliar o crescimento pulmonar e a sua fisiologia nos lactentes e na idade pré-escolar.

7 Conclusões

O nascimento prematuro é um importante problema de saúde pública uma vez que é a principal causa de mortalidade neonatal em todo o mundo.

As etiologias do parto prematuro são complexas e multifatoriais, sendo a síndrome de dificuldade respiratória neonatal a manifestação direta mais óbvia da imaturidade em recém-nascidos pré-termo. A combinação entre imaturidade estrutural pulmonar e a deficiência de surfactante pulmonar resulta num comprometimento da função respiratória com manifestações variáveis. Consequentemente, o suporte ventilatório e o suplemento adicional de oxigénio são necessidades comuns que não são totalmente inócuos uma vez que muitos destes recém-nascidos vêm a desenvolver doença pulmonar crónica.

Existem evidências recentes de que não são apenas os prematuros extremos que sofrem as consequências da prematuridade, mas que também os prematuros tardios correm igualmente o risco de uma série de resultados adversos, incluindo diversas patologias respiratórias. No presente trabalho são evidenciados os dados que suportam que o nascimento prematuro é um importante fator de risco para asma na infância. Tais constatações implicam a necessidade urgente de identificar os mecanismos subjacentes à prematuridade, e explorar o potencial de novas abordagens preventivas e terapêuticas.

Agradecimentos

Um muito obrigado a todos os que me acompanharam, educaram e contribuíram para a minha formação pessoal e profissional durante todos estes anos.

Um agradecimento especial ao Professor Doutor Carlos Alberto Gonçalves pela sua orientação, disponibilidade e apoio na elaboração deste trabalho.

8 Bibliografia

- [1] Moss TJ. Respiratory consequences of preterm birth. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006 Mar;33(3):280-4.
- [2] Howson MVK, Lawn JE. Born too soon: the global action report on preterm birth. WHO; 2012.
- [3] Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Feb;206(2):113-8.
- [4] Graça LM. *Medicina Materno-Fetal*. Lidel; 2010.
- [5] *Estatísticas Demográficas 2013*, INE. 2014.
- [6] Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 2013 Oct;120(11):1356-65.
- [7] Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012 Apr;17(2):77-81.
- [8] Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):109-13.
- [9] Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr* 2001 Feb;131(2S-2):581S-9S.
- [10] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
- [11] Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006 Apr 19;295(15):1809-23.
- [12] Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. USA:Saunders; 2006.
- [13] Tschanz SA, Burri PH. Postnatal lung development and its impairment by glucocorticoids. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:247-9.
- [14] Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev* 2007 Dec;83(12):789-94.
- [15] Ranganathan S. Lung development, lung growth and the future of respiratory medicine. *Eur Respir J* 2010 Oct;36(4):716-7.
- [16] Hameed A, Sherkheli MA, Hussain A, Ul-haq R. Molecular and Physiological Determinants of Pulmonary Development Biology: a Review. *american journal of biomedical research* 1, 13-24. 2013.

- [17] Stocks J, Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2013 Jun;7(3):161-73.
- [18] Harding R, Maritz G. Maternal and fetal origins of lung disease in adulthood. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012 Apr;17(2):67-72.
- [19] Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med* 2013 Nov;1(9):728-42.
- [20] Saianda A, Bandeira T. Estudo funcional respiratório do lactente-estado da arte e aplicabilidade clínica. *Sociedade Portuguesa de Pediatria*; 2009. Report No.: 40.
- [21] Gibson AM, Doyle LW. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014 Apr;19(2):105-11.
- [22] Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 2004 Oct 23;329(7472):962-5.
- [23] Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders. *Indian J Exp Biol* 2013 Jan;51(1):5-22.
- [24] Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J* 2013 Jun;22(2):221-9.
- [25] Larsen GL, Kang JK, Guilbert T, Morgan W. Assessing respiratory function in young children: Developmental considerations. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Apr;115(4):657-66.
- [26] Tragante CR, Ceccon MEJ, Falcão MC. Desenvolvimento dos cuidados neonatais ao longo do tempo. 32 ed. *Pediatria, SP*; 2015. p. 121-30.
- [27] Gonçalves CA. Surfactante Pulmonar. Edição para L.Lepori-Empresa do grupo Angelini; 2002.
- [28] Joegensen A. Born in the USA – the history of neonatology in the United States: A century of caring. 2010. Report No.: 1.
- [29] Lussky RC, Cifuentes RF, Siddappa AM. A History of Neonatal Medicine-Past Accomplishments, Lessons Learned, and Future Challenges: Part II-The 1990s, the New Millennium, Future Challenges. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2005 Jul;10(3):143-58.
- [30] Lussky RC, Cifuentes RF, Siddappa AM. A history of neonatal medicine-past accomplishments, lessons learned, and future challenges. Part 1-the first century. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2005 Apr;10(2):76-89.
- [31] Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014 Jan;11(1):e1001596.
- [32] Gonçalves C. Maturação pulmonar e viabilidade. In: Mendes ML, editor. *Obstétrica*. Livraria ALmedina, 1ª Ed.; 1994. p. 119-22.

- [33] Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Early Hum Dev* 2013 Jun;89 Suppl 1:S22-S24.
- [34] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology* 2013;103(4):353-68.
- [35] Sweet DG, Halliday HL, Speer CP. Surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome in 2013. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 Oct;26 Suppl 2:27-9.
- [36] Ramanathan R, Kamholz K, Fujii AM. Is there a Difference in Surfactant Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Premature Neonates? A Review. *J Pulmon Resp M S13*. 2013.
- [37] Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol* 2008 May;28 Suppl 1:S47-S56.
- [38] Saugstad OD. Optimal oxygenation at birth and in the neonatal period. *Neonatology* 2007;91(4):319-22.
- [39] Halbower AC, McGrath SA. Home oxygen therapy: the jury is still in session. *J Perinatol*. 24, 59-61. 2004.
- [40] Cerny L, Torday JS, Rehan VK. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: Contemporary status and future outlook. *Lung* 2008 Apr;186(2):75-89.
- [41] Higenbottam T, Cremona G. Acute and Chronic Hypoxic Pulmonary-Hypertension. *European Respiratory Journal* 1993 Sep;6(8):1207-12.
- [42] Groothuis JR, Rosenberg AA. Home oxygen promotes weight gain in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1987 Sep;141(9):992-5.
- [43] Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2006 May 18;354(20):2112-21.
- [44] O'Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013 Nov;40(11):765-73.
- [45] Farrell PM, Avery ME. Hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis* 1975 May;111(5):657-88.
- [46] Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr* 2012 Oct;161(4):585-8.
- [47] Jobe AH. What is RDS in 2012? *Early Hum Dev* 2012 May;88 Suppl 2:S42-S44.
- [48] Liu j. Respiratory Distress Syndrome in Full-term Neonates. *Journal Neonatology Biology* , 1-2. 2012.

- [49] Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007 Nov 8;357(19):1946-55.
- [50] Proença E, Vasconcellos G, Rocha G, Carreira ML, Mateus M, Santos ID, et al. *Displasia Broncopulmonar*. 2009.
- [51] Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967 Feb 16;276(7):357-68.
- [52] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163(7):1723-9.
- [53] Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: An update. *Indian Journal of Pediatrics* 2007 Jan;74(1):73-7.
- [54] Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006 Apr 29;367(9520):1421-31.
- [55] Greenough A, Kavvadia V, Johnson AH, Calvert S, Peacock J, Karani J. A simple chest radiograph score to predict chronic lung disease in prematurely born infants. *Br J Radiol* 1999 Jun;72(858):530-3.
- [56] Thomas M, Greenough A, Johnson A, Limb E, Marlow N, Peacock JL, et al. Frequent wheeze at follow up of very preterm infants: which factors are predictive? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Jul;88(4):F329-F332.
- [57] Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Bronchopulmonary dysplasia: a review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2013 Aug;288(2):325-33.
- [58] Trembath A, Laughon MM. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in Perinatology* 2012 Sep;39(3):585-+.
- [59] Merritt TA, Deming DD, Boynton BR. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 Dec;14(6):345-57.
- [60] Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006 Jul 27;355(4):343-53.
- [61] Landry JS, Chan T, Lands L, Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can Respir J* 2011 Sep;18(5):265-70.
- [62] Kennedy JD. Lung function outcome in children of premature birth. *J Paediatr Child Health* 1999 Dec;35(6):516-21.
- [63] ATS. Mechanisms and limits of induced postnatal lung growth. 2004. Report No.: 170.
- [64] Bhandari A, Grath-Morrow S. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013 Apr;37(2):132-7.

- [65] Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008 Aug;32(2):321-8.
- [66] Doyle LW. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992. *Pediatr Pulmonol* 2006 Jun;41(6):570-6.
- [67] Vrijlandt EJLE, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelaar FF, Duiverman EJ. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics* 2007 Mar;150(3):256-61.
- [68] Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Markestad T. Better care of immature infants; has it influenced long-term pulmonary outcome? *Acta Paediatr* 2006 May;95(5):547-54.
- [69] Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics* 2008 Aug;122(2):e287-e293.
- [70] Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010 Feb;65(2):165-72.
- [71] Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Roksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004 Oct;93(10):1294-300.
- [72] Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 2006 Jul;118(1):108-13.
- [73] Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Jul 1;178(1):74-80.
- [74] Burrows B, Knudson RJ, Lebowitz MD. The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1977 May;115(5):751-60.
- [75] Gouyon JB, Roze JC, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L, Di MM, et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm infants at <33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: the CASTOR study. *Epidemiol Infect* 2013 Apr;141(4):816-26.
- [76] Oymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014;22:23.
- [77] Yanney M, Vyas H. The treatment of bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2008 Sep;93(9):793-8.

- [78] Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J* 2012 Feb;39(2):396-402.
- [79] Nagakumar P, Doull I. Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2012 Sep;97(9):827-30.
- [80] Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Apr;28(4):311-7.
- [81] Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010 Mar;11(1):39-45.
- [82] Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One* 2014;9(2):e89186.
- [83] Fleming PF, Richards S, Waterman K, Davis PG, Kamlin CO, Stewart M, et al. Medical retrieval and needs of infants with bronchiolitis: an analysis by gestational age. *J Paediatr Child Health* 2013 Mar;49(3):E227-E231.
- [84] Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006 Jul 22;368(9532):312-22.
- [85] Greenough A, Broughton S. Chronic manifestations of respiratory syncytial virus infection in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Nov;24(11 Suppl):S184-7, discussion.
- [86] Ambrose CS, Anderson EJ, Simoes EA, Wu X, Elhefni H, Park CL, et al. Respiratory syncytial virus disease in preterm infants in the U.S. born at 32-35 weeks gestation not receiving immunoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2014 Jun;33(6):576-82.
- [87] Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ* 2009 Oct 27;181(9):E181-E190.
- [88] Jaakkola JJ, Ahmed P, Jeromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Oct;118(4):823-30.
- [89] Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. *Pediatrics* 2011 Oct;128(4):e830-e838.
- [90] Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e896.
- [91] Vogt H, Lindstrom K, Braback L, Hjern A. Preterm birth and inhaled corticosteroid use in 6- to 19-year-olds: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011 Jun;127(6):1052-9.

- [92] Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Raisanen S, Gissler M, Heinonen S. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. *J Pediatr* 2014 Feb;164(2):295-9.
- [93] Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad OP. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur Respir J* 2013 Mar;41(3):671-6.
- [94] Metsala J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M, et al. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood--a population-based register study in Finland. *Am J Epidemiol* 2008 Jul 15;168(2):170-8.
- [95] Miller JE. Predictors of asthma in young children: does reporting source affect our conclusions? *Am J Epidemiol* 2001 Aug 1;154(3):245-50.
- [96] Yuan W, Fonager K, Olsen J, Sorensen HT. Prenatal factors and use of anti-asthma medications in early childhood: a population-based Danish birth cohort study. *Eur J Epidemiol* 2003;18(8):763-8.
- [97] Abe K, Shapiro-Mendoza CK, Hall LR, Satten GA. Late preterm birth and risk of developing asthma. *J Pediatr* 2010 Jul;157(1):74-8.
- [98] Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Risk of asthma in young adults who were born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2011 Apr;127(4):e913-e920.
- [99] Villamor E, Iliadou A, Cnattingius S. Is the association between low birth weight and asthma independent of genetic and shared environmental factors? *Am J Epidemiol* 2009 Jun 1;169(11):1337-43.
- [100] Katz KA, Pocock SJ, Strachan DP. Neonatal head circumference, neonatal weight, and risk of hayfever, asthma and eczema in a large cohort of adolescents from Sheffield, England. *Clin Exp Allergy* 2003 Jun;33(6):737-45.
- [101] Steffensen FH, Sorensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P, et al. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. *Epidemiology* 2000 Mar;11(2):185-8.
- [102] Leadbitter P, Pearce N, Cheng S, Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, et al. Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood. *Thorax* 1999 Oct;54(10):905-10.
- [103] Gardosi J. Customized fetal growth standards: Rationale and clinical application. *Seminars in Perinatology* 2004 Feb;28(1):33-40.
- [104] Liu X, Olsen J, Agerbo E, Yuan W, Cnattingius S, Gissler M, et al. Birth weight, gestational age, fetal growth and childhood asthma hospitalization. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):13.
- [105] Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N, Mai V. Intestinal Microbial Ecology in Premature Infants Assessed with Non-Culture-Based Techniques. *Journal of Pediatrics* 2010 Jan;156(1):20-5.

- [106] Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Muller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Sep;128(3):646-52.
- [107] Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Bjorksten B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical and Experimental Allergy* 2014 Jun;44(6):842-50.
- [108] Chitkara R, Hurst JR. Chronic obstructive pulmonary disease: aetiology, pathology, physiology and outcome. *Medicine* 40[5], 257-261. 2012.
- [109] Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006 Sep;28(3):523-32.
- [110] Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007 Jan;131(1):29-36.
- [111] Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):733-43.
- [112] Postma DS, Bush A, van den BM. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2014 Aug 11.
- [113] Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010 Jan;65(1):14-20.
- [114] Narang I, Bush A. Early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2012 Apr;17(2):112-8.
- [115] Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007 Sep 1;370(9589):758-64.
- [116] McEvoy C, Venigalla S, Schilling D, Clay N, Spitale P, Nguyen T. Respiratory function in healthy late preterm infants delivered at 33-36 weeks of gestation. *J Pediatr* 2013 Mar;162(3):464-9.
- [117] Harijan P, Boyle EM. Health outcomes in infancy and childhood of moderate and late preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012 Jun;17(3):159-62.