



EMÍLIA DA SILVA GONÇALVES

**PREVALÊNCIA E VARIÁVEIS CLÍNICAS
RELACIONADAS À ASMA EM ESCOLARES E
ADOLESCENTES NASCIDOS PREMATUROS, COM
MUITO BAIXO PESO, COM E SEM DISPLASIA
BRONCOPULMONAR**

**Campinas
2014**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

EMÍLIA DA SILVA GONÇALVES

**PREVALÊNCIA E VARIÁVEIS CLÍNICAS RELACIONADAS À ASMA EM
ESCOLARES E ADOLESCENTES NASCIDOS PREMATUROS, COM
MUITO BAIXO PESO, COM E SEM DISPLASIA BRONCOPULMONAR**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA EMÍLIA DA SILVA GONÇALVES E ORIENTADA PELO PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

Assinatura do(a) Orientador(a)

Campinas
2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

G586p

Gonçalves, Emília da Silva, 1968-
Prevalência e variáveis clínicas relacionadas à asma em escolares e adolescentes nascidos prematuros, com muito baixo peso, com e sem displasia broncopulmonar / Emília da Silva Gonçalves. -- Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : José Dirceu Ribeiro.
Coorientador : Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Asma. 2. Displasia broncopulmonar. 3. Fatores de risco. 4. Nascimento prematuro. I. Ribeiro, José Dirceu, 1952-. II. Toro, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Prevalence and clinical variables related to asthma in children and adolescents born preterm with very low birth weight with and without bronchopulmonary dysplasia

Palavras-chave em inglês:

Asthma

Bronchopulmonary dysplasia

Risk factors

Premature birth

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

José Dirceu Ribeiro [Orientador]

Maria Ângela Reis de Goes Monteiro Antonio

José Espin Neto

Data de defesa: 29-08-2014

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

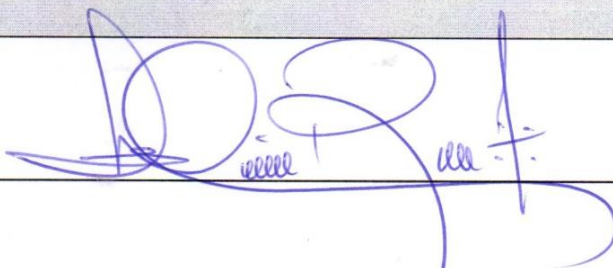
EMÍLIA DA SILVA GONÇALVES

Orientador (a) PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

Coorientador (a) PROF(A). DR(A). ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO



2. PROF(A). DR(A). MARIA ÂNGELA REIS DE GOES M ANTONIO



3. PROF(A). DR(A). JOSÉ ESPIN NETO



Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 29 de agosto de 2014

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Judith e Manuel, que sempre me ensinaram o valor do conhecimento, do respeito, da confiança e do amor. Obrigada por me apoiaram na busca do melhor em minha vida. O amor de vocês será para sempre parte de mim!

Ao Enilson que entrou em minha vida para sempre somar. Presente em cada momento especial desde então. Obrigada por sempre acreditar em mim, incentivar-me e estar ao meu lado. Obrigada pela família linda que construímos. Amo você com todo meu coração!

Aos meus filhos, Rafael e Gabriela, os presentes mais valiosos da minha vida, que fazem cada dia mais feliz e mais belo! Obrigada por toda paciência e incentivo durante a realização da tese.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, meu orientador, professor e amigo. Obrigada pela confiança em meu trabalho, pelas oportunidades de atuar junto à equipe de pneumologia pediátrica da Unicamp e de me inserir no mundo da pesquisa com sabedoria, entusiasmo e dedicação. Obrigada por estar sempre presente e pronto para me ajudar com as dúvidas e enriquecendo meu conhecimento.

À Prof.^a Dr.^a Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro, agradeço toda contribuição desde o início deste trabalho. Amiga especial e pediatra a quem confiei o Rafael e a Gabriela. Agradeço pelo incentivo para meu aperfeiçoamento e carinho em cada momento.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, meu professor de estatística e presente em parte fundamental desta tese. Obrigada pela disposição em fazer a análise estatística, pelo incentivo e paciência em ouvir minhas dúvidas e me impulsionar quando foi preciso.

Ao Prof. Dr. Francisco Mezzacappa Filho, obrigada pelas sugestões, parcerias e ajuda na busca dos meus pacientes.

À Prof.^a Dr.^a Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, amiga e coordenadora do Laboratório de Fisiologia Pulmonar da Pediatria, pela ajuda com os pacientes, coleta de dados e grande incentivo durante a realização da tese.

À Silvana Dalge Severino, enfermeira do Laboratório de Fisiologia Pulmonar do CIPED, que muito contribuiu na coleta de dados e na fase inicial da organização do meu trabalho.

À professora e amiga Claudia Vaccari, Diretora de Ensino da Rede Estadual em Campinas, que me ajudou na localização de grande parte dos meus pacientes.

À Josiane de Souza que, de forma notável e cuidadosa, me ajudou com os pacientes durante a coleta de dados.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do CAISM, Maurício Nogueira e Rogéria Elias Malaquias, pela ajuda na localização dos pacientes e na pesquisa dos prontuários.

Ao novo amigo Fernando Augusto de Lima Marson, pelo envolvimento com a pesquisa e a ajuda com as apresentações.

Às professoras e amigas Dr.^a Celize Cruz Bresciani Almeida e Dr.^a Milena Baptistella Grotta pelas contribuições e sugestões na minha qualificação.

Às minhas queridas afilhadas, Beatriz de Amorim Cerejo e Sofia de Amorim Cerejo que, com muito carinho e competência, me ajudaram nos momentos finais de formatação da tese.

Aos amigos da Prefeitura Municipal de Campinas, em especial à Andréia Nicioli, Salete Castelli Girardi, Camila S. do Couto Caligari e Rosa Neris que agiram como facilitadoras de pesquisa e incentivo ao meu aprimoramento.

Aos meus amigos e minha família que estiveram por perto esse tempo todo. Em especial meus irmãos Manuela Gonçalves Garcia e Manuel Gonçalves Filho, minha amiga Ruth Alves de Amorim Cerejo, meus cunhados Eulalina Martins Gonçalves, Ricardo Gonçalves, Marilena do Amaral M. Cunha e Edimilson Martins Cunha, meus primos Joaquim Sacco, Aline Campoli e Ann Christine Silveira, as amigas Adriana Coutinho Mariuzzo, Giselle Moysés, Cristina Haddad, Mariana Simões e Pricila Oliveira. Vocês que estiveram perto contribuindo, em parte do trabalho, na ajuda com as crianças ou me ouvindo, ato que parece o mais simples e foi certamente, o grande diferencial entre todos que me sustentou durante a realização da tese.

À Maria Delma da Cruz, que cuida de todos em casa com muito carinho, dedicação e competência.

Aos meus filhos Rafael e Gabriela pela paciência com a dedicação à tese e por compreenderem que a “mãmaras” logo terminaria este projeto.

Ao Enilson que com amor e muita paciência sempre me encorajou e me ajudou na realização da tese.

E por fim, um agradecimento especial aos pais e pacientes que generosamente aceitaram em participar desta pesquisa.

.

SUMÁRIO

	Pág.
RESUMO	xxiii
ABSTRACT	xxv
1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 - Considerações iniciais.....	1
1.2 – Displasia broncopulmonar.....	2
1.2.1 - Definição.....	2
1.2.2 - Incidência.....	4
1.2.3 - Fisiopatologia.....	5
1.2.4 - Fatores pré-natais de lesão em recém-nascidos prematturos.....	8
1.2.4.1 – Genéticos.....	8
1.2.4.2 – Corioamnionte.....	8
1.2.5- Fatores pós-natais de lesão em recém-nascidos prematturos.....	10
1.2.5.1 - Ventilação mecânica.....	10
1.2.5.2 - Deficiência do surfactante x surfactante exógeno	10
1.2.5.3 - Toxicidade pelo oxigênio.....	11
1.2.5.4 - Persistência do canal arterial e balanço hídrico.....	12
1.2.5.5 - Infecção neonatal.....	12
1.2.6- Mecanismos moleculares e celulares de doença.....	13
1.2.6.1 - Inflamação pulmonar.....	13
1.2.6.2 - Reparação pulmonar e seus efeitos para o pulmão em desenvolvimento.....	14
1.3 – Asma.....	14
1.3.1 - Prevalência, morbidade e mortalidade.....	14
1.3.2 - Questionários de sintomas.....	15

1.3.3 - Questionário ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood).....	16
1.3.3.1 - FASE I do ISAAC.....	17
1.3.3.2 - FASE II do ISAAC.....	18
1.3.3.3 - FASE III do ISAAC (2002 -2003).....	18
1.3.4 – ISAAC aplicado no Brasil.....	19
2 – JUSTIFICATIVA.....	21
3 - OBJETIVOS.....	23
3.1- Objetivo geral.....	23
3.2- Objetivos específicos.....	23
4 - CASUÍSTICA E MÉTODO.....	25
4.1 - Casuística.....	25
4.2 - Método.....	25
4.2.1 - Critérios de inclusão.....	25
4.2.2 - Critérios de exclusão.....	25
4.2.3 - Delineamento do estudo.....	26
4.2.4 - Seleção da amostra.....	26
4.2.5 - Protocolo Clínico (Coleta de dados).....	27
4.2.6 - Avaliação clínica.....	28
4.2.7 - Diagnóstico de asma e asma grave.....	28
4.2.8 - Fatores de risco.....	29
4.2.9 - TCHI.....	29
4.2.10 - Aspectos éticos.....	30
4.2.11 - Análise estatística.....	30
5 - RESULTADOS.....	31
5.1 - Características gerais da população.....	31
5.2 - Características do grupo de estudo com relação à DBP.....	34

5.3 - Características do grupo de estudo com relação à asma.....	37
5.3 - Fatores de risco associados à asma.....	42
6 - DISCUSSÃO.....	45
7 - CONCLUSÕES.....	51
8 - REFERÊNCIAS.....	53
9 – ANEXOS	71
9. 1 - Protocolo de Coleta de Dados CAISM.	71
9. 2 - Questionário ISAAC.	74
9. 3 - Questionário ISAAC Complementar.	75
9. 4 - Protocolo de coleta de dados Atual.	78
9. 5 - Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata (TCHI).	80
9. 6 - Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.	81
9. 7 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).	84
9. 8 - Certificado do Exame de Qualificação.	85
9. 9 - Participação da 7ª Semana de Pesquisa da FCM/Unicamp.	86
9.10 - Participação do XXXVII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia, XIII Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória e X Congresso Sul americano de Broncologia.	87

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

ATS	American Toracic Society
ATS-DLD	ATS - Division of Lung Disease
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CDC	Centers for disease control and prevention
CIPED	Centro de Investigação em Pediatria
Cm	Centímetros
CMV	Citomegalovírus
CPAP	Pressão positiva contínua na via aérea
DBP	Displasia Broncopulmonar
DMH	Doença de Membrana Hialina
DP	Desvio-padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
Dv	Dias de vida
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FiO₂	Fração Inspirada de Oxigênio
G	Gramas
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
HRB	Hiperreatividade Brônquica
H₂O	Água
IC	Intervalo de confiança
ICAM	Moléculas de adesão intracelular
IG	Idade Gestacional
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
ipc	Idade pós-conceptual
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
LAFIP	Laboratório de Função Pulmonar

Mm	Milímetros
MmHg	Milímetros de mercúrio
N	Número de pacientes
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NICHD	Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano Neonatal
NO	Óxido Nítrico
nº	Número
O₂	Oxigênio
P	Probabilidade do teste estatístico
PA	Pressão arterial
PaCO₂	Pressão parcial de gás carbônico
PaO₂	Pressão parcial de oxigênio
PCA	Persistência do canal arterial
PN	Peso de nascimento
QI	Questionário escrito ISAAC
QIC	Questionário ISAAC Complementar
OR	Razões de chances
RN	Recém-nascido
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso
RNT	Recém-nascido de termo
RA	Rinite alérgica
SatO₂	Saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina
SPSS	Software for the Social Sciences
TCHI	Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USA	United States of América
VCAM	Moléculas de adesão intravascular
VM	Ventilação Mecânica

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 - Critério diagnóstico e de classificação da gravidade da DBP.	4
Tabela 2 - Distribuição da idade (anos), em relação ao sexo, das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.	31
Tabela 3 - Distribuição do peso de nascimento (gramas) em relação ao sexo, das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.	31
Tabela 4 - Distribuição das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP em relação à etnia.	32
Tabela 5 - Caracterização das crianças e dos adolescentes, incluídos no estudo, com relação aos antecedentes de asma, rinite alérgica e eczema nos pais.	32
Tabela 6 - Caracterização das crianças e dos adolescentes incluídos no estudo com relação ao tempo de amamentação, tabagismo materno, tabagismo na residência, contato com irmãos mais velhos e mais novos, idade de início na creche e idade de início no jardim de infância.	33
Tabela 7 - Distribuição das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g com e sem DBP.	34
Tabela 8 - Distribuição da idade (anos) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP PN<1500g, com e sem DBP.	34
Tabela 9 - Distribuição do peso de nascimento (gramas) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.	35
Tabela 10 - Distribuição das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com DBP em relação ao sexo e etnia.	36
Tabela 11 - Distribuição da prevalência de pneumonias nos grupos com e sem DBP de crianças e adolescentes, RNMBP, PN<1500g.	36

Tabela 12 -	Prevalência de positividade do TCHI no grupo de crianças e adolescentes com DBP que nasceram prematuras, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.	37
Tabela 13 -	Distribuição das crianças e adolescentes, nascidas prematuras, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP, em relação à asma.	37
Tabela 14 -	Distribuição da idade (anos) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP com relação à asma.	38
Tabela 15 -	Distribuição do peso de nascimento (gramas) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP com relação à asma.	38
Tabela 16 -	Distribuição das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com asma em relação ao sexo e à etnia.	39
Tabela 17 -	Prevalência de asma nos grupos com e sem DBP.	40
Tabela 18 -	Distribuição da prevalência de pneumonias nos grupos com e sem asma de crianças e adolescentes, RNMBP PN<1500g com e sem DBP.	40
Tabela 19 -	Prevalência de positividade do TCHI no grupo de crianças e adolescentes com asma que nasceram prematuras, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.	41
Tabela 20 -	Distribuição do peso de nascimento (gramas) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g em relação à asma grave.	41
Tabela 21 -	Prevalência de asma grave nos grupos com e sem DBP. ..	42
Tabela 22 -	Associação entre os fatores de risco para asma do ISAAC complementar nas crianças e nos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem asma.....	43

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1- Períodos de maturação pulmonar	6
Figura 2- Fisiopatologia da displasia broncopulmonar (DBP).	7
Figura 3- Principais fatores que contribuem para gênese da displasia broncopulmonar (DBP) ou doença pulmonar crônica (DPC)	7
Figura 4- Fatores de risco para sibilos recorrentes em prematuros.	9
Figura 5- Diagrama de fluxo de inclusão de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP)	27

RESUMO

Introdução: Crianças com displasia broncopulmonar (DBP) têm alta prevalência de sibilância recorrente. A maior causa de sibilância recorrente em crianças é asma atópica. Embora alguns estudos relacionem DBP com atopia e asma a maioria ainda não conseguiu comprovar essa associação. Com base nesses dados e devido a poucos estudos no Brasil, sobre prevalência de asma em pacientes prematuros com e sem DBP, decidimos avaliar a prevalência de asma, atopia e variáveis clínicas relacionadas à asma em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) com e sem DBP na idade escolar e adolescência. **Objetivo:** Determinar e comparar a prevalência e fatores de risco para asma em escolares e adolescentes que foram RNMBP com e sem DBP. **Métodos:** Estudo comparativo, observacional, de corte transversal com componente analítico. Aplicou-se aos pais, o questionário do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) e aos sujeitos o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI). **Resultados:** De 366 RNMBP, nascidos entre 2000 a 2004, foram incluídos no estudo 54 crianças e adolescentes, 33 masculinos (61,1%) ($9,9 \pm 0,92$ anos). Não houve diferença estatística para peso de nascimento entre os gêneros ($p = 0,423$). Caucasoides: 47/54 (87%). A idade na avaliação (DBP: $9,5 \pm 0,85$ anos; sem DBP: $10,1 \pm 0,86$ anos) e o peso de nascimento (DBP: $916,7 \pm 251,2$; sem DBP: $1171,3 \pm 190,5$ gramas) foram menores no grupo com DBP quando comparado ao grupo sem DBP ($p < 0,05$). A prevalência de asma entre os RNMBP foi 17/54 (31,5%), sendo no grupo com DBP de 6/18 (33,3%) (IC95% = 13,3 - 59,0) e no grupo sem DBP de 11/36 (30,6%) (IC95% = 16,3-48,1). Não houve associação entre DBP e gravidade da asma e entre DBP e número de pneumonias ($p > 0,05$). Nos fatores de risco para a asma, houve associação com o uso de cobertor de lã no primeiro ano de vida ($p = 0,026$). O TCHI foi positivo em 13/17 (76,5%) e 23/37 (62,2%) nos grupos com e sem asma, respectivamente. **Conclusão:** Os RNMBP avaliados entre sete e 12 anos de idade, com e sem DBP, tiveram prevalência elevada de asma, porém sem diferença estatística entre os grupos. Os fatores de risco para asma não foram estatisticamente diferentes entre os grupos estudados.

ABSTRACT

Introduction: Children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) have a high prevalence of recurrent wheezing. The biggest cause of recurrent wheezing in children is atopic asthma. Although some studies relate BPD with atopy and asthma most still failed to demonstrate this association. Based on these data and because few studies in Brazil about asthma prevalence in premature infants with and without BPD patients, we decided to assess the prevalence of asthma, atopy and clinical variables related to asthma in infants of very low birth weight (VLBW) infants with and without BPD at school age and adolescence. **Objective:** To determine and compare the prevalence and risk factors for asthma in children and adolescents who were VLBW infants with and without BPD. **Methods:** comparative, observational, cross-sectional with an analytical component. Applied to parents, the questionnaire of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) and the subject of immediate hypersensitivity skin test (SPT). **Results:** Of 366 VLBW infants born between 2000 to 2004, the study included 54 children and adolescents, 33 male (61.1%) (9.9 ± 0.92 years). There was no statistical difference in birth weight between genders ($p = 0.423$). Caucasians: 47/54 (87%). The age at assessment (DBP: 9.5 ± 0.85 years; without BPD: 10.1 ± 0.86 years) and birth weight (BPD: 916.7 ± 251.2 ; without BPD: 1171.3 ± 190.5 grams) were lower in the BPD group compared to the group without BPD ($p < 0.05$). The prevalence of asthma among VLBW infants was 17/54 (31.5%), with the BPD group of 6/18 (33.3%) (95% CI= 13.3 to 59.0) in the group without BPD of 11/36 (30.6%) (95% CI= 16.3 to 48.1). There was no association between BPD and severity of asthma and between BPD and number of pneumonia ($p > 0.05$). In risk factors for asthma was associated with the use of woolen blanket in the first year of life ($p = 0.026$). The skin prick test was positive in 13/17 (76.5%) and 23/37 (62.2%) in the groups with and without asthma, respectively. **Conclusion:** VLBW infants evaluated between seven and 12 years of age, with and without BPD, had a high prevalence of asthma, but without significant differences between groups. Risk factors for asthma were not statistically different between groups.

1 – INTRODUÇÃO

1.1- Considerações iniciais

Os efeitos da DBP no aparecimento de asma e/ou sibilância recorrente, em idades mais avançadas têm sido controverso na literatura se resultam da complicação da doença pulmonar crônica ou da prematuridade por si.

A evolução da assistência perinatal, a partir da década de 60, resultou em redução expressiva da mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) (Bancalari, 2001; Thébaud & Abman, 2007; Field et al., 2008; Van Marter, 2009), aqueles cujo peso de nascimento está abaixo de 1500 gramas (g), acompanhada do aumento na ocorrência de sequelas e repercussões em longo prazo sobre o desenvolvimento neuromuscular, pulmonar, crescimento físico e elevado custo econômico e social (Bancalari, 2006; Baraldi & Filipone, 2007; Pérez & Navarro, 2010). A displasia broncopulmonar (DBP), que é a primeira doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) do ser humano (Carraro et al., 2013), é a mais grave complicação da prematuridade. Acarreta tempo de internação prolongado e aumento do risco de comorbidades do período neonatal decorrentes da maior necessidade de suporte ventilatório, quer por consequência do volutrauma, do barotrauma ou toxicidade pelo oxigênio. A DBP causa inflamação pulmonar crônica e está associada a maior prevalência de sibilância nos dois primeiros anos de vida. (Pérez et al., 2004).

Asma é uma doença com alta prevalência em todo o mundo responsável por cerca de 250 mil mortes por ano. A prevalência de asma no Brasil entre os adolescentes está em torno de 22,7% e nos escolares de 23,3%. (Asher & Weiland, 1998; GINA, 2012; Solé et al., 2014).

Fatores de risco para asma em escolares e adolescentes que foram RNMBP, com e sem displasia broncopulmonar (DBP) têm sido pouco estudados no Brasil.

1.2- Displasia broncopulmonar

1.2.1- Definição

A DBP foi descrita inicialmente por Northway et al., em 1967, a partir de um grupo de 32 recém-nascidos prematuros (RN), com idade gestacional (IG) média de 34 semanas e peso de 2200g. Estes RN apresentaram doença das membranas hialinas (DMH) grave, tratados com ventilação mecânica (VM) e altas concentrações de oxigênio (O_2) por mais de 24 horas (h) e resultou em inflamação, fibrose e hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas. Foram utilizados para diagnóstico de DBP critérios clínicos, patológicos e radiológicos e com estes últimos as alterações foram divididas em quatro estágios progressivos. Nos estágios I e II o aspecto radiológico correspondia à própria DMH e ocorria nos dez primeiros dias, enquanto nos estágios III e IV observava-se o surgimento de áreas de hipotransparência alternadas a outras hiperinsufladas, o surgimento de pequenos cistos e áreas de atelectasia. A observação dos estágios radiológicos mais avançados correlacionava-se com a evolução crônica do quadro respiratório e o estágio IV, o mais grave, constituiu-se na base para a definição da “velha DBP”.

Pursey et al., em 1969, descreveram uma fibroplasia intersticial difusa associada a VM em recém-nascidos que não desenvolveram síndrome do desconforto respiratório sugerindo como causa de DBP o barotrauma.

Em 1979, Bancalari et al. descreveram o diagnóstico de DBP nos RN com insuficiência respiratória e uso de VM com pressão positiva durante a primeira semana de vida, por pelo menos três dias, e que mantivessem dependência de O_2 suplementar até, no mínimo, 28º dia após o nascimento, suficiente para manter um pressão parcial de oxigênio (PaO_2) maior ($>$) que 50 milímetros de mercúrio (mmHg) acompanhado de anormalidades radiológicas pulmonares.

Ainda em 1979, Tooley acrescentou que os RN com DBP tivessem anormalidades radiológicas além de 30 dias de vida, e mais uma das seguintes características: PaO_2 menor ($<$) que 60mmHg em ar ambiente, pressão parcial de gás carbônico ($PaCO_2$) $>$ do que 45mmHg ou necessidade de O_2 suplementar.

Avery et al., em 1987, em estudo com oito centros neonatais, definiram DBP como a necessidade de O₂ suplementar aos 28 dias de idade pós-natal sem relação com os critérios clínicos e radiológicos.

Em um estudo realizado no Canadá, Shennan et al., em 1988, constataram que RNMBP, aos 28 dias de vida, com frequência preenchiam os critérios para o diagnóstico de DBP, e até a alta apresentavam pouca dificuldade respiratória, muitas vezes, até sem uso do O₂. Esse grupo propôs uma nova definição que pudesse identificar os RN prematuros com maior probabilidade de desenvolver doença crônica. Os autores definiram doença pulmonar crônica do prematuro como: a dependência de O₂ suplementar às 36 semanas de idade pós-conceptual, acompanhada do uso de oxigênio complementar e alterações radiológicas.

Porém o avanço da assistência perinatal e a utilização de menores pressões de ventilação, cada vez mais, têm permitido a sobrevida de RNMBP, comprovando que o comprometimento do desenvolvimento pulmonar não tem dependência apenas das concentrações de O₂ para a gravidade das lesões (Pérez & Navarro, 2010).

Na era pós-surfactante, Hussain et al. (1998) caracterizaram a DBP com base nos achados patológicos de crianças que morreram por essa enfermidade. As alterações mostravam ausência de metaplasia epitelial e hipertrofia muscular, presença de menos fibrose e insuflação mais uniforme. O achado mais consistente incluiu a hipoplasia alveolar, associada à fibrose sacular variável e mínima lesão das vias aéreas, ou seja, reflete o comprometimento no desenvolvimento anatômico normal do pulmão que resulta no atraso do seu crescimento. Essa nova forma da doença foi denominada “nova DBP” em que as lesões apresentam-se com menos fibrose, há aeração mais uniforme e, principalmente, diminuição no número de alvéolos e capilares (Jobe & Bancalari, 2001; Bancalari et al., 2003; Monte et al., 2005; Bancalari, 2006).

Foi então, proposto novo critério diagnóstico e de avaliação de gravidade da DBP. Em conferência, no consenso de 2001, no Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano (NICHD) a DBP foi considerada em qualquer neonato que permaneça dependente de O₂ em concentrações acima de 21% por

um período maior ou igual a 28 dias. Esses RN, de acordo com a idade gestacional (IG) ao nascimento, devem ser submetidos à reavaliação diagnóstica às 36 semanas de idade pós-conceptual e à determinação da gravidade da doença, de acordo com a relação entre a IG e a oferta de O₂ no momento da alta, como mostra a tabela 1. Embora usualmente presentes, as alterações radiológicas foram consideradas de interpretação inconsistente, não sendo utilizadas para definição ou avaliação da gravidade da DBP (Jobe & Bancalari, 2001).

Tabela 1. Critério diagnóstico e de classificação da gravidade da DBP (Jobe & Bancalari, 2001)

RN dependente de O ₂ aos 28 dias de vida	IG ao nascimento	
	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Época de avaliação*	36 sem de ipc ou à alta: o que ocorrer primeiro	>28 dv e < 56 dv ou à alta: o que ocorrer primeiro
DBP LEVE	Respiração em ar ambiente	Respiração em ar ambiente
DBP MODERADA	Necessidade de FiO ₂ < 30%	Necessidade de FiO ₂ < 30%
DBP GRAVE	Necessidade de FiO ₂ ≥ 30% em CPAP ou VM	Necessidade de FiO ₂ ≥ 30% em CPAP ou VM

DBP= Displasia Broncopulmonar; RN= Recém-nascido; IG= Idade gestacional; ipc= idade pós-conceptual; dv= Dias de vida pós natal; %= Porcentagem; FiO₂= Fração de Oxigênio; CPAP= Pressão positiva contínua na via aérea; VM= Ventilação Mecânica.*=Considerar os RN que necessitem de oxigênio > 21% por período ≥ 28 dias e excluir aqueles com necessidade de suporte ventilatório de causa não pulmonar ou por evento agudo.

1.2.2- Incidência

A incidência da DBP tem relação com a característica da população estudada, com o tipo de atendimento efetuado e com os critérios diagnósticos utilizados variando, assim, entre os diferentes autores (Bancalari et al., 2003; Van Marter, 2009). Dados de Eunice Kennedy Shriver do NICHD- Rede Neonatal sugerem que as taxas estáveis ou crescentes de DBP estão diretamente relacionadas à progressiva melhora da sobrevida dos RN pré-termo extremos e de muito baixo peso ao nascer (Fanaroff et al., 2007). Os resultados da Rede Neonatal NICHD no período de 1997 a 2002 apontaram: presença de DBP em

57% de RN com peso ao nascer entre 501-750g, 32% de 701-1000g, 14% de 1001-1250g e 6% entre os de 1251-1500g. Estes dados foram semelhantes a outros trabalhos como os de Walsh et al. (2006), em Cleveland, com 42% em RN de 501-750g, 25% em 751-1000g, 11% em 1001-1250g e 5% em 1251- 1500g. Em nosso meio o trabalho de Cunha et al., em 2003, mostrou um incidência de DBP de 26,6% em RNMBP e 71% em RN com peso inferior a 1000g.

Desta forma, o risco de desenvolver a DBP aumenta à medida que diminui a Idade Gestacional (IG) e o peso ao nascer (Cunha et al., 2003; Deakins, 2009; Pérez & Navarro, 2010; Jobe, 2011; Liu et al., 2014).

1.2.3- Fisiopatologia

A DBP é considerada uma doença de etiologia não completamente definida. É consequência de múltiplos fatores que atuam sobre um sistema pulmonar imaturo sujeito a várias agressões e, ao mesmo tempo, com mecanismos de defesa ainda não desenvolvidos (Bancalari, 2006, Haynes et al., 2010).

A DBP se desenvolve a partir de uma lesão pulmonar aguda em um pulmão imaturo durante um período crítico de desenvolvimento pulmonar seguida por uma série de eventos de lesão e recuperação que culminam em uma doença pulmonar crônica (Abman & Davis, 2006; Haynes et al., 2010). O desenvolvimento pulmonar fetal humano ocorre em cinco fases: embrionária (3 a 7 semanas), pseudoglandular (7 a 17 semanas), canalicular (17 a 27 semanas), sacular (27 a 36 semanas) e alveolar com maturação microvascular (36 semanas a 2 anos) (Figura 1) (Kotecha, 2000; Chackraborty et al., 2010).

Os recém-nascidos entre 24 e 28 semanas de gestação encontram-se entre as fases canalicular tardia ou sacular precoce: momento em que ainda não ocorreu a maturação da microvasculatura e dos alvéolos, apresentando afinamento do mesênquima e síntese deficiente de surfactante pelos pneumócitos tipo II (Kotecha, 2000). Desta forma as lesões que ocorrerem em fases bem precoces de crescimento pulmonar podem potencialmente alterar o processo de desenvolvimento e então predispor a sequelas pulmonares em longo prazo (Burón

et al., 1999). O estímulo inicial, que ativa o processo inflamatório, pode ser devido à ação de radicais livres secundários à terapia por O₂, barotrauma, volutrauma, agentes infecciosos ou outros estímulos desencadeantes desta doença sobre um pulmão imaturo (Hulsmann & Van Den Anker, 1997; Bancalari et al., 2003).

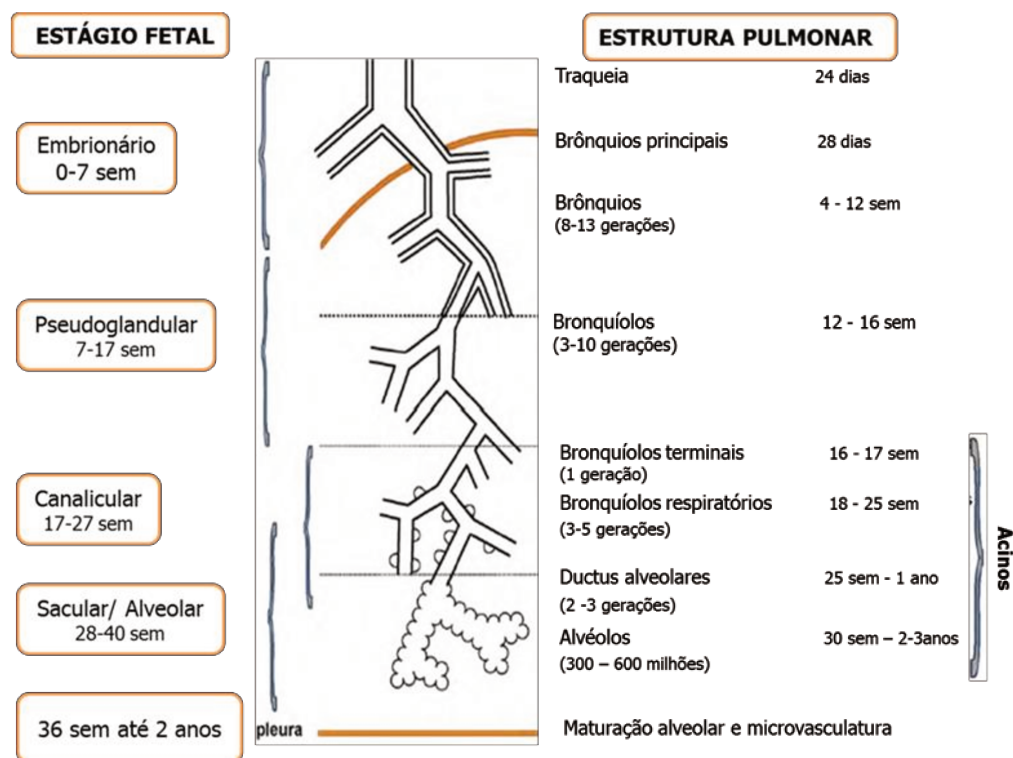


Figura 1. Períodos de maturação pulmonar. sem= semanas
(Modificado de Kotecha, 2000 e Chackraborty et al., 2010)

Com o aumento da permeabilidade alvéolo-capilar ocorre perda de água (H₂O) e proteínas para a luz alveolar com consequente edema pulmonar. Este interfere no sistema surfactante ocasionando obstrução não homogênea de vias periféricas, e como resultado final, temos áreas de colapso e hiperdistensão.

O processo inflamatório exacerbado e a produção alterada de citocinas que, em RN prematuros regulam os processos inflamatórios, podem ser os responsáveis pelo processo crônico. Dependendo do grau de agressão há resposta regenerativa do pulmão com recrutamento de fibroblastos e subsequente

desenvolvimento de fibrose e hiperplasia, com um grande impacto sobre a arquitetura e função pulmonar (Figura 2) (Burón et al., 1999; Kotecha, 2000).

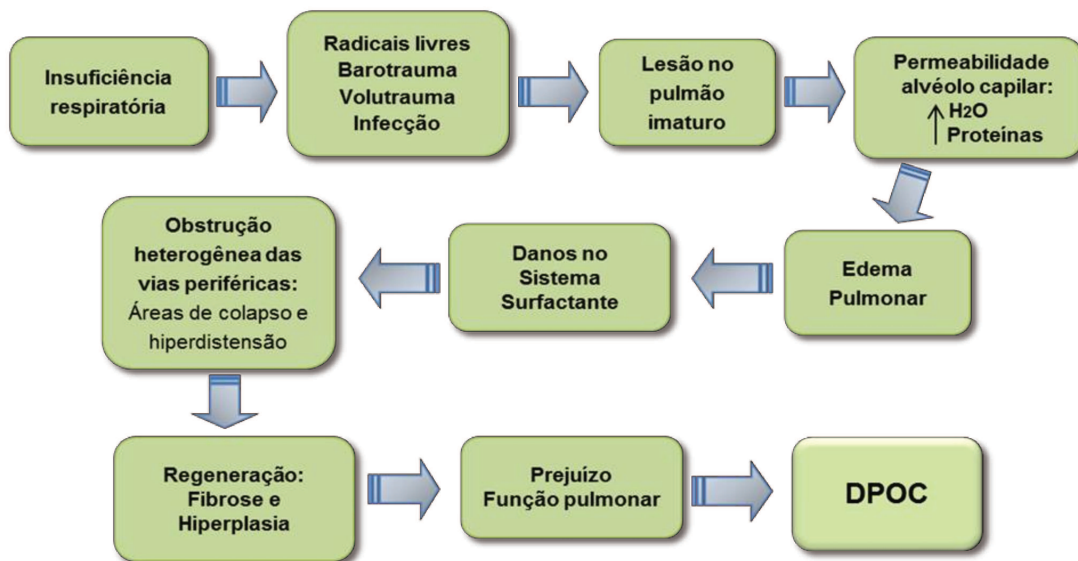


Figura 2. Fisiopatologia da displasia broncopulmonar (DBP).

DPOC= Doença pulmonar obstrutiva crônica, H₂O= água, ↑ = aumento

(Burón et al., 1999; Kotecha, 2000)

Os principais fatores pré e pós-natais relacionados à gênese da DBP estão apresentados na figura 3 e comentados a seguir.

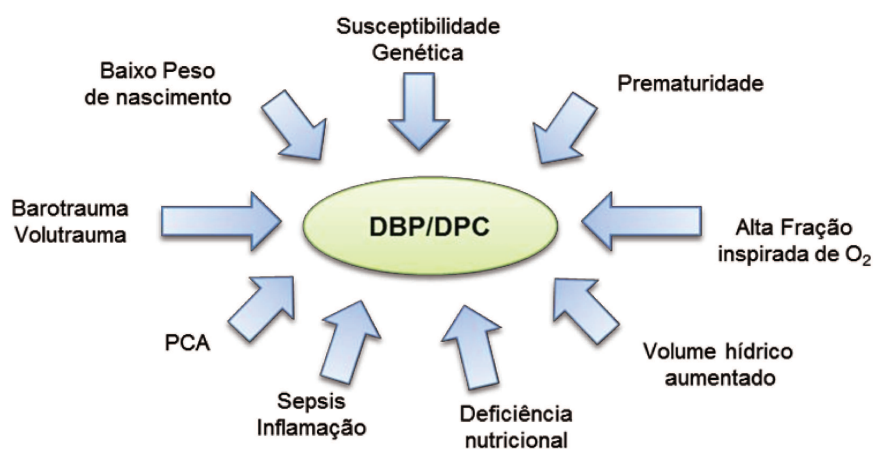


Figura 3. Principais fatores que contribuem para gênese da Displasia broncopulmonar (DBP) ou Doença pulmonar crônica (DPC) do recém-nascido. PCA= Persistência do canal arterial.

O₂= Oxigênio

(Modificado de Cunha et al., 2005 e Martin & Fanaroff, 2013)

1.2.4- Fatores pré-natais de lesão em recém-nascidos prematuros

1.2.4.1- Genéticos

Estudos recentes mostram a relação genética para a DBP (Lavoie & Dubé, 2010; Gien & Kinsella, 2011). Lavoie et al., 2008, confirmaram a susceptibilidade genética para DBP em mais de 79% dos prematuros. Nesse estudo, a DBP leve foi atribuída principalmente a fatores ambientais enquanto a forma moderada e grave foi associada a fatores genéticos. Tem-se observado que os recém-nascidos com uma forte história familiar de atopia e asma possuem maiores chances de desenvolver DBP. Em 1980, Nickerson e Taussing encontraram história familiar positiva de asma em 77% de RN com DMH que desenvolveram DBP comparado com somente 33% do grupo controle.

A base atual das pesquisas se concentra na codificação de genes de defesa imunológica e antioxidante, mecanismo vascular, remodelamento pulmonar e codificação das proteínas do surfactante (Lavoie & Dubé, 2010; Martin & Fanaroff, 2013). Alguns trabalhos descrevem uma associação entre DBP e níveis elevados de TNF-alfa (Chauhan et al., 2009; Haynes et al., 2010; Gien J & Kinsella, 2011) e interleucinas (IL) IL-6 e IL-8 outros apontam dúvidas quanto a IL1-beta e IL-10 (Coalson et al., 1999; Hawwa et al., 2011). Com relação às proteínas do surfactante uma variação de comprimento proteína SP-B com deleção do intron 4 (SP-B i4del) aumenta o risco de DBP em gêmeos (Marttila et al., 2003; Haves et al., 2010). A associação com outras proteínas do surfactante são inconclusivas (Lavoie & Dubé, 2010).

1.2.4.2- Corioamnionite

A presença de corioamnionite tem sido associada a trabalho de parto prematuro e aumento no risco de infecção neonatal. A infecção do trato respiratório alto ou baixo adquirida na gestação pode desencadear inflamação e aumento do risco de DBP (Watterberg et al., 1996; Bancalari et al., 2003; Haynes et al., 2010). Cerca de 50-80% dos trabalhos de parto prematuros espontâneos ocorrem por estímulo de corioamnionite e, na maioria das vezes, por bactérias do trato vaginal alto. Foi demonstrado que existe uma associação inversa de

corioamnionite com síndrome do desconforto respiratório. Porém risco aumentado de desenvolver doença pulmonar crônica com aumento de marcadores inflamatórios pulmonares, hemorragia intraventricular, cistos periventriculares e até paralisia cerebral (Figura 4) (Watterberg et al., 1996; Martin & Fanaroff, 2013).

Em modelos animais a exposição intrauterina às endotoxinas deflagra processo inflamatório. De um a quatro dias após o nascimento prematuro já se pode observar recrutamento de neutrófilos para o pulmão com expressão de mediadores proinflamatórios como: Interleucina (IL) 1-alfa e IL-1beta, moléculas de adesão, citocinas pró e anti-inflamatórias, diminuição do fator de crescimento do endotélio vascular, redução da atividade da síntese do Óxido Nítrico (ON) e proliferação da musculatura lisa que comprometem o crescimento dos alvéolos e alteram a maturação pulmonar (Bose et al., 2008; Paananen et al., 2009).

Os agentes mais comumente associados à corioamnionite e inflamação pulmonar são citomegalovírus (CMV), *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis* e *Chlamydia trachomatis* (Lyon, 2000; Goldenberg et al., 2008).

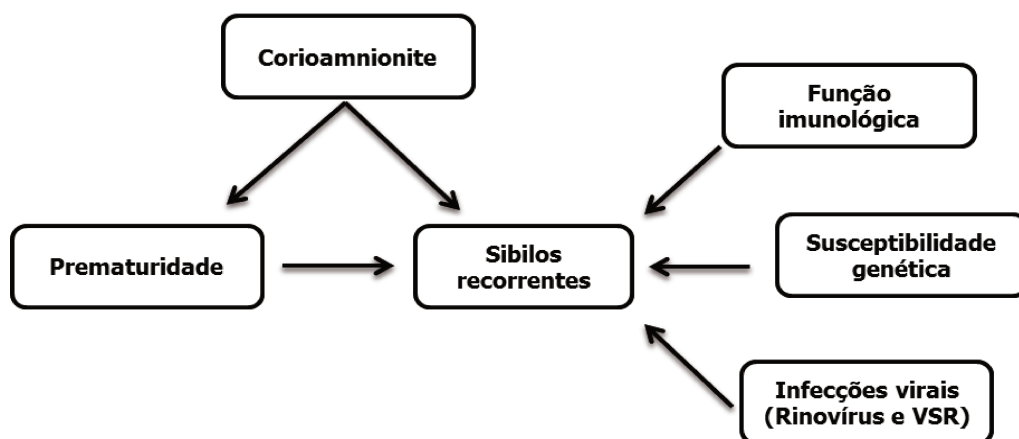


Figura 4. Fatores de risco para síbilos recorrentes em prematuros. VSR= Vírus Sincicial Respiratório.

(Modificado de Martin & Fanaroff, 2013)

1.2.5.- Fatores pós-natais de lesão em recém-nascidos prematuros

1.2.5.1- Ventilação mecânica

Para estabelecer uma capacidade residual funcional adequada no prematuro, muitas vezes, se utiliza a ventilação mecânica, que pode alterar o equilíbrio hídrico, devido ao aumento da permeabilidade endotelial e epitelial e resultar no dano tecidual grave. Em áreas com deficiência de surfactante, com alvéolos pouco distendidos ou até colapsados, a pressão da ventilação mecânica provoca tensão de cisalhamento: lesão denominada “atelectrauma” que na curva pressão-volume é chamada de lesão de baixa pressão (Jobe & Ikegami, 1998; Martin & Fanaroff, 2013). Em momentos onde é preciso usar altos volumes, zona de lesão de alto volume, para expansão dos alvéolos pode ocorrer o “volutrauma”: ruptura de alvéolos por distensão excessiva seguida de extravasamento capilar, edema dos alvéolos e anormalidades na produção e distribuição do surfactante (Laughon et al., 2009). Assim, a aplicação repetitiva de forças de pressão ou distensão excessivas produz distorção arquitetural e inflamação em regiões instáveis do pulmão (Bancalari et al., 2003; Viana et al., 2004).

1.2.5.2- Deficiência do surfactante e surfactante exógeno

O surfactante é uma molécula composta por 90% de lipídeos e 10% de proteínas e sintetizada nos alvéolos pelos pneumócitos tipo II. A ação mais importante é produzir uma interface ar-líquido dentro dos alvéolos, que reduz a tensão superficial e evita o colapso das vias aéreas no final da expiração (Merrill et al., 2004; Chakraborty et al., 2010). Anormalidades em sua produção geram: aumento da tensão superficial, microatelectasias difusas, diminuição da complacência pulmonar e da CRF (Capacidade Residual Funcional), alteração da ventilação/perfusão, *shunt* intrapulmonar, hipoxemia, hipoperfusão pulmonar, extravasamento de plasma sanguíneo e, por fim, formação de fibrinas (membrana hialina). Vários estudos foram feitos sobre RN prematuros com SAR (Síndrome da Angústia Respiratória) e a deficiência de surfactante foi identificada como a principal causa. Desta forma, a reposição de surfactante como tratamento ou profilaxia em RN de risco está bem estabelecida (Sweet & Halliday, 2009) e seu

uso rotineiro levou a um aumento da sobrevivência dos RN prematuros extremos com doença pulmonar crônica como a DBP (Martin & Fanaroff, 2013).

1.2.5.3- Toxicidade pelo oxigênio

A exposição a elevadas concentrações de O_2 induz à produção aumentada de radicais livres de O_2 (íon superóxido, radicais peróxidos, radical hidroxila, oxigênio livre). Estes podem causar efeitos tóxicos por meio de dois mecanismos de ação: direta sobre a célula endotelial ou pela produção de fatores que favorecem a liberação de substâncias quimiotáticas pelos macrófagos alveolares, iniciando uma reação em cadeia que pode resultar em destruição tecidual, com redução de alvéolos, superfície interna pulmonar e desenvolvimento vascular. Os RN prematuros são muitas vezes expostos a altas concentrações de O_2 no suporte respiratório. Porém, ao nascimento, estes RN não possuem concentrações adequadas de enzimas antioxidantes, que inativariam esses metabólitos e tornam-se mais susceptíveis a danos pelos radicais livres (Saugstad, 2003).

É por essa razão que, após a década de 60, com o objetivo de reduzir as lesões pulmonares, passou-se a utilizar com RN prematuros uma ventilação mais gentil, em detrimento da ventilação convencional com altas pressões e volumes. Recentemente admite-se o uso da hipercapnia permissiva, em que se aceita uma pressão parcial de gás carbônico ($PaCO_2$) moderadamente alta, entre 45-65 mmHg e $pH > 7,20$ associado à ventilação com Pressão Positiva Contínua das Vias Aéreas (CPAP) que limita a oferta de O_2 ao mínimo necessário para manter a PaO_2 entre 50-70 mmHg e a saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina ($Sat O_2$) entre 90-94%. Contudo, ainda permanecem controversos os níveis de CO_2 alvo e as formas de intervenção e, portanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar essas estratégias (Suguihara & Lessa, 2005; Ryu et al., 2012; Martin & Fanaroff, 2013; Jobe & Tibboel, 2014).

1.2.5.4- Persistência do canal arterial e balanço hídrico

Nos prematuros, o líquido corporal está, em sua maioria, no compartimento extracelular e o aumento do líquido intersticial no pulmão pode gerar edema, prejudicar as trocas gasosas e manter patente o canal arterial. Este processo resulta na diminuição da complacência pulmonar e prolonga o tempo de ventilação mecânica. Desta forma, o pulmão fica exposto a pressões inspiratórias mais elevadas e maiores frações de oxigênio, que resulta em aumento do risco de DBP (Watterberg et al., 2000; Cunha et al., 2005; Gien J & Kinsella, 2011).

Segundo Cunha et al. (2005), dentre os fatores de risco mais importantes para a gênese da DBP, podem ser citadas: a prematuridade, parâmetros elevados de VM, PCA e balanço hídrico elevado.

1.2.5.5- Infecção neonatal

A ocorrência de infecção nosocomial está associada ao aumento do risco de desenvolver DBP (Paananen et al., 2009). Isto pode ser explicado pelo fato de que a infecção leva a um aumento da necessidade dos padrões ventilatórios e dos níveis de oxigênio que resulta na deterioração da função pulmonar e culmina na DBP.

Infecções de aquisição pré-natal como *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovírus e adenovírus também podem ter participação no desenvolvimento de doença pulmonar por estímulo do sistema imunológico e causar inflamação (Kramer et al., 2002; Kotecha et al., 2004; Martin & Fanaroff, 2013).

Desta maneira, o mecanismo de defesa pouco desenvolvido nos pulmões de RN prematuros torna-os mais suscetíveis à colonização e subsequente infecção. Estes acontecimentos podem contribuir para o agravamento do quadro pulmonar e a ocorrência de DBP (Couroncli et al., 2000; Bancalari et al., 2003).

1.2.6- Mecanismos moleculares e celulares de doença

1.2.6.1- Inflamação pulmonar

O trato respiratório do RN prematuro é incompleto. Assim, os fatores de risco pré e pós-natais, como as alterações genéticas e endócrinas, infecção, volutrauma, barotrauma, toxicidade pelo oxigênio e persistência do canal arterial (PCA), provocam uma resposta inflamatória que pode ser mais importante e afetar o crescimento pulmonar neste grupo (Figura 3).

Na fase aguda do processo de lesão pulmonar neonatal são liberados mediadores celulares e moleculares como IL-6, IL-1beta e TNF-alfa que ampliam a resposta inflamatória (Kotecha et al., 1996) e aumentam a liberação das moléculas de adesão intracelular (ICAM) e das moléculas de adesão intravascular (VCAM). Estas estimulam a migração celular para o local de inflamação e para as células endoteliais. Ocorre também o aumento de IL-8, de anafilatoxina C5, ácido graxo e leucotrieno B4 que fazem a quimiotaxia para os neutrófilos. Porém, quando este recrutamento exacerbado de neutrófilos não for bem controlado pode levar à lesão pulmonar por liberação dos grânulos intracelulares que contêm proteases e enzimas oxidativas (Speer, 2006).

Desta forma, a maior concentração de mediadores inflamatórios leva a broncoconstrição, vasoconstrição e favorece a permeabilidade vascular que provoca aumento do infiltrado inflamatório e edema pulmonar.

O pulmão do prematuro começa a fase de alveolização próxima ao termo e é intensa nos dois primeiros anos de vida. A lesão estimula a migração de neutrófilos e eleva a concentração dos mediadores inflamatórios. Ambos alteram o depósito de actina e elastina que interrompe a septação dos alvéolos e, como consequência, interferem no crescimento pulmonar. Esse mecanismo é potencializado com a ventilação com pressão positiva (Chakraborty et al., 2010).

1.2.6.2- Reparação pulmonar e seus efeitos para o pulmão em desenvolvimento

A capacidade de iniciar a cascata inflamatória para resolução da lesão tecidual pode levar ao dano pulmonar, já que há possibilidade de interferência no desenvolvimento do pulmão do prematuro que ainda não está completo. Sendo assim, vários estudos, em animais, focam a atenção na capacidade destrutiva de células inflamatórias como os neutrófilos e seu conteúdo granular: mediadores, citocinas e fatores de crescimento (Figura 2) (Chakraborty et al., 2010).

1.3- Asma

1.3.1- Prevalência, morbidade e mortalidade

A asma é uma doença inflamatória obstrutiva crônica das vias aeríferas com envolvimento de várias células e elementos celulares. A inflamação crônica está associada à hiperresponsividade, que leva à obstrução do fluxo de ar nos pulmões e resulta em sibilância, dispnéia, desconforto torácico e tosse, especialmente de noite ou de manhã cedo. Estes sintomas podem ser reversíveis espontaneamente ou com tratamento e a interação destes processos repetitivos de obstrução, hiperresponsividade e inflamação pulmonar determinam a intensidade das manifestações clínicas, gravidade da doença e a resposta ao tratamento. (Diretrizes SBPT, 2012; GINA, 2012).

A asma acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. É responsável por 250 mil mortes por ano e é considerada um problema de saúde pública mundial. Afeta de 1% a 18% da população de diferentes países (GINA, 2012). No Brasil, 20% da população é afetada, ocorrem aproximadamente 350 mil internações por ano, o que corresponde a 2,3% das internações pelo SUS. Em 2011, a asma foi classificada como quarta causa de internação com registro de 160 mil hospitalizações em todas as idades. A mortalidade entre 1998 e 2007 foi, em média, 1,52/100000 habitantes (Ministério da Saúde, 2012).

Apesar das centenas de estudos sobre a prevalência da asma, a falta de uma definição precisa e universalmente aceita dessa doença torna as comparações de dados de diferentes partes do mundo problemáticas por

representarem características singulares de cada país. Por isso, foram criados questionários de sintomas que visam eliminar as diferenças socioeconômicas e culturais.

1.3.2- Questionários de sintomas

Em 1960, foi elaborado o questionário “Medical Research Council” (MRC) pelo “British Medical Research Council”, revisto em 1962 pela “American Thoracic Society” (ATS) e já aplicado em algumas partes do mundo (Samet, 1978; Torén et al., 1993). Após nove anos, em 1971, foi novamente modificado pelo “National Heart, Lung and Blood Institute” (NHLBI) com o objetivo de tornar o questionário mais prático, de menor custo e mais confiável, pois eliminou vieses do entrevistador (Samet, 1978).

A ATS criou em 1978 o questionário “ATS-Division of Lung Disease” (ATS-DLD-78) para ser utilizado em indivíduos a partir dos 12 anos. Este foi baseado nos anteriores MRC e NHLBI, com maior rigor técnico e mais completo: com definição de população alvo, treinamento dos entrevistadores, padrão para radiograma de tórax e testes de função pulmonar. A seguir, foi modificado e adaptado para adolescentes e crianças menores de 13 anos, chamado de ATS-DLD-78-C (Ferris, 1978).

Em 1984, foi elaborado um novo questionário cujo critério diagnóstico era baseado nos sintomas da doença: dispnéia, tosse, sibilos e aperto no peito. Posteriormente, foi validado por testes de broncoprovocação e recebeu o nome de “International Union Against Tuberculosis and Lung Disease” (IUATLD) (Burney et al., 1989).

No início da década de 90, surgiram dois novos questionários baseados nos anteriores, ATS-DLD-78-C e IUATLD, para pesquisas em asma, rinite e eczema em crianças de todo o mundo, chamado de ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) e em adultos, chamado de ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) (ISAAC Coordinating Committee, 1993; Burney et al., 1994; Asher et al., 1995; Solé et al., 2014). Com esses questionários

os estudos epidemiológicos passaram a ser mais acurados, de fácil aplicação, comparáveis em tempo e locais diferentes.

Desse modo, os estudos epidemiológicos atuais de prevalência em asma utilizam como instrumento de pesquisa os questionários que apresentam baixo custo, são de fácil aplicação, independem de fatores climáticos, de infecções respiratórias e da fase de tratamento da asma.

Para que um questionário seja aplicado em diferentes países, deve ser traduzido e, então, validado em estudo piloto quanto à sua reprodutibilidade (ISAAC Coordinating Committee, 1993; Asher, 1995).

1.3.3- Questionário ISAAC (INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD)

O ISAAC é um estudo transversal, internacional e multicêntrico, para determinar, de forma padronizada, a prevalência e a gravidade de asma, rinite e eczema em crianças de vários países (ISAAC Coordinating Committee, 1993; Asher et al., 1995). O projeto foi elaborado em 1990 por um comitê, envolvendo pesquisadores de várias nacionalidades e o maior número de centros de pesquisa, realizado em três fases distintas consecutivas, com objetivos específicos (ISAAC Coordinating Committee, 1993; Burney et al., 1994; Asher et al., 1995; Solé et al., 2014):

FASE I: Teve como objetivo descrever a prevalência e a gravidade de asma, rinite e eczema em crianças de vários países e fazer comparações nacionais e internacionais.

FASE II: Teve o objetivo de identificar os fatores etiológicos associados a asma, rinite e eczema, em especial, os que foram sugeridos na primeira fase.

FASE III: Realizada para acompanhar a evolução temporal na prevalência e na gravidade de asma e doenças alérgicas, por meio da repetição da Fase I na mesma população, cerca de três a cinco anos após.

O projeto ISAAC padronizou:

a- A população alvo: Foram escolhidos, para o estudo, adolescentes de 13 e 14 anos e pré-escolares entre seis e sete anos, por representarem,

respectivamente, a faixa etária de maior mortalidade em asma e os primeiros anos da doença, quando a asma é mais frequente (ISAAC Coordinating Committee, 1993; Asher et al., 1995; Solé et al., 2014).

b- O instrumento de pesquisa: Elaborado um questionário escrito de sintomas, com questões fechadas e dividido em três módulos: Questionário “1” para asma ; “2” para rinite e “3” para eczema respectivamente. O projeto também elaborou um vídeo-questionário na tentativa de eliminar os vieses observados na tradução. Porém, este ficou apenas como recomendação e não foi determinado como uso compulsório (ISAAC Coordinating Committee, 1993; Asher et al., 1995) (Anexo 2).

c- Critérios para sua utilização: Normas para a tradução dos questionários para os diversos idiomas, técnicas para sua aplicação, uniformidade no tamanho e seleção da amostra, taxas de retorno >90% para os adolescentes, estudo piloto em cada país e, por fim, definição do diagnóstico de asma, rinite e eczema por meio das respostas obtidas com os questionários (ISAAC Coordinating Committee, 1993; Asher et al., 1995; Solé et al., 2014).

1.3.3.1 - FASE I do ISAAC

Foi realizada de 1992 a 1996. Foram avaliados 463.801 adolescentes de 155 centros de 56 países dos cinco continentes e 257.800 escolares de seis a sete anos de 91 centros em 38 países dos mesmos continentes, exceto África (Solé et al., 2014).

A prevalência de asma nos adolescentes variou de 2,1% na Indonésia a 32,2% no Reino Unido, com média de 13,8%. Na faixa etária entre seis e sete anos, variou de 4,1% na Indonésia a 32,1% na Costa Rica com média global de 11,8%. A prevalência de rinite variou de 1,0% a 45,1%, com média mundial de 14,6% nos adolescentes e nos escolares de 4,2% a 12,7%, com média de 8,5%. A prevalência de eczema foi a que apresentou maior amplitude, variando entre os adolescentes de 0,3% a 20,5%, com média mundial de 8,8% (Asher & Weiland, 1998; ISAAC Steering Committee, 1998).

Os resultados da Fase I do ISAAC e do ECRHS em adultos foram concordantes, confirmando a validade de ambos os projetos. O ISAAC consolidou-se como um instrumento de muito valor para estudos epidemiológicos em crianças e adolescentes (ISAAC Coordinating Committee, 1993; Asher et al., 1995; Solé et al., 2014).

1.3.3.2 - FASE II do ISAAC

Foi realizada de 1998 a 2002 em 30 centros de 22 países com prevalência ou culturas contrastantes para avaliar a associação entre frequência da doença e sensibilização alérgica. Como instrumento de avaliação, foi aplicado o questionário de sintomas (Anexo 3), um questionário complementar sobre fatores de risco, exame físico da pele, realização de TCHI, broncoprovocação, dosagem de imunoglobulina E (IgE) sérica total e específica e quantificação dos ácaros e endotoxinas na poeira do domicílio dos escolares avaliados (ISAAC Manual phase II, 1998; Weiland et al., 2004).

O resultado desta segunda fase evidenciou correlação fraca entre asma e sensibilização alérgica. Contudo, nos centros de maior desenvolvimento econômico, esta relação era maior, indicando que altas prevalências de asma ocorreram devido à asma não alérgica (Weinmayr et al., 2007).

1.3.3.3 - FASE III do ISAAC (2002 -2003)

Realizada entre cinco e dez anos após a fase I, com a proposta de avaliar a tendência temporal da prevalência das doenças alérgicas nos centros que participaram da Fase I (Fase III) e poder descrever melhor a distribuição da asma no mundo, com a inclusão de 128 novos centros de pesquisa e países de interesse (Ellwood et al., 2000; Ellwood et al., 2005).

Os resultados dessa fase, quando comparados aos da Fase I, mostraram que a prevalência da asma está aumentando em alguns países, com mais evidência naqueles onde era relativamente rara, porém não em todas as regiões do mundo. Em alguns centros, não houve mudança na prevalência de asma e outros apresentaram estabilização ou diminuição da doença, principalmente

naqueles que tiveram taxas mais altas na Fase I, como oeste europeu e países de língua inglesa (Asher et al., 2006; Pearce et al., 2007; Laic et al., 2009).

O diagnóstico médico de asma aumentou significativamente, apesar do pequeno aumento na prevalência mundial de 13,8% Fase I para 14,1% na Fase III, o que pode sugerir maior consciência da doença pela população ou melhora em métodos diagnósticos (Asher et al., 2006; Pearce et al., 2007; Laic et al., 2009).

1.3.4 – ISAAC APLICADO NO BRASIL

Após os processos de tradução e retrotradução, os questionários ISAAC (Anexos 2 e 3) foram validados por vários grupos de estudo.

Em 1998, o módulo asma foi validado por Solé et al. em que foi comparado um escore de sintomas com as respostas obtidas no diagnóstico clínico da doença. Concluíram que o questionário ISAAC poderia ser aplicado no Brasil por apresentar-se como um instrumento simples e confiável para determinar a prevalência e a gravidade da asma em estudos populacionais (Solé, 1997; Solé et al., 1998; Solé et al., 2014).

Camelo-Nunes et al. compararam as respostas obtidas às questões do módulo asma do questionário ISAAC com hiperresponsividade brônquica por meio do teste de broncoprovocação com metacolina (tido como padrão áureo para definir asma) em estudo com escolares de 13 e 14 anos. Estes autores observaram que a questão 2 do módulo asma, referente a sibilos nos últimos 12 meses, apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 78%, valor preditivo positivo de 73% e valor preditivo negativo de 100% para o diagnóstico de asma, indicando ser esta questão a de maior utilidade para detectar asma em estudos populacionais (Camelo-Nunes et al., 2001).

Os módulos rinite e eczema foram validados em 2001 por Vanna et al. e em 2002 por Yamada et al.. Como o foco deste estudo é asma, esses questionários não foram incluídos no presente estudo.

A Fase I oficial do ISAAC foi realizada em sete cidades: Recife-PE, Salvador-BA, Uberlândia-MG, Itabira-MG, São Paulo-SP, Curitiba-PR e Porto

Alegre-RS, onde foram avaliados 20.554 adolescentes entre 13 e 14 anos e 13.604 escolares entre seis e sete anos (Solé et al., 2001). Com a média nacional de 22,7% para os adolescentes e 23,3% para os escolares. O Brasil ficou entre os países de maior prevalência de asma no mundo, 8ª colocação (ISAAC Steering Comitee, 1998).

Até 2004, o questionário ISAAC fora aplicado em mais de 40.000 adolescentes e a média nacional de prevalência de asma teve uma pequena variação, caindo para 21,4% (Solé et al., 2004).

No período de 2002-2003, foi realizada a **Fase III** em vinte e um centros dos estados de São Paulo, Bahia, Paraná, Pernambuco e Rio Grande do Sul com a avaliação de 58.144 adolescentes e 23.422 escolares de seis e sete anos (Solé et al., 2006) e a prevalência de asma nos adolescentes apresentou uma redução para 19,9% em comparação com 22,7% na Fase I (Solé et al., 2007). Também ocorreu queda nas prevalências de rinite, de 35% para 34,5% e no eczema, de 10,3% para 8,4% (Solé et al., 2007). Porém o Brasil ainda está entre os países com altas taxas de prevalência dessas doenças (Asher, 2006; Laic et al., 2009).

No Brasil, o ISAAC mostra que a asma é uma doença com alta prevalência e grande impacto em crianças e adolescentes: em sua primeira fase, a prevalência de asma foi de 22,7% em adolescentes e 23,3% em escolares (Solé et al., 2014).

As aplicações do ISAAC indicam que a prevalência de asma em nosso meio está estável. Em contrapartida, poucos estudos brasileiros avaliaram crianças ou adolescentes que nasceram prematuros com muito baixo peso e a relação entre DBP e asma (Menezes et al., 2011).

2- JUSTIFICATIVA

Asma é considerada um problema de saúde mundial. A aplicação do ISAAC, no Brasil, mostrou que sua prevalência é elevada, ocupando o 8º lugar entre os países de maior prevalência de asma (Solé et al., 2014).

Os efeitos da DBP sobre a função pulmonar têm sido avaliados em numerosas faixas etárias, incluindo RN (May et al., 2011), lactentes (Greenough et al., 2005; Sanchez-Solis et al., 2012), pré-escolares (Vrijlandt et al., 2013), escolares (Palta et al., 2001; Doyle et al., 2006; Broström et al., 2010; Guimarães et al., 2011; Kaplan et al., 2012; Hacking et al., 2013; Kwint et al., 2013; Vom Hove et al., 2014), adolescentes (Fawke et al., 2010; Lum et al., 2011) e adultos (Northway et al., 1990; Doyle et al., 2006; Narang et al., 2008; Walter et al., 2009; Crump et al., 2011; Foreman et al., 2011; Gough et al., 2014). Esses trabalhos mostram que os volumes pulmonares dos indivíduos que desenvolveram DBP estão diminuídos até a idade adulta, quando comparados a indivíduos saudáveis, apesar de baixa correlação com sintomatologia clínica.

A prematuridade manifesta-se por desequilíbrio imunológico, com maior predisposição a infecções virais (Bont & Blanken, 2013; Martin & Fanaroff, 2013) e com maior possibilidade de absorção a alérgenos (Keski-Nisula et al., 2010). Recém-nascidos com DBP apresentam inflamação crônica do pulmão, que favorece o aparecimento de comorbidades, infecções e internações. Esses fatores de risco são importantes para maior prevalência de sibilos até dois anos de idade (Pérez et al., 2004) e aparecimento de asma na infância tardia ou adolescência (Palta et al., 2001; Doyle, 2006; Broström et al., 2010; Fawke et al., 2010; Lum et al., 2011; Kaplan et al., 2012; Kinta et al., 2013).

Crianças com DBP têm alta prevalência de sibilância recorrente (Moraes et al., 2013). A maior causa de sibilância recorrente em crianças é asma atópica. Não obstante alguns estudos terem associado DBP com atopia (Siltanen et al., 2004), a maioria dos estudos recentes não conseguiu comprovar esta associação (Broström et al., 2010; Lum et al., 2011).

Com base nesses dados e devido a poucos estudos no Brasil sobre prevalência de asma em pacientes prematuros com e sem DBP (Palta et al., 2001; Gough et al., 2014), decidimos avaliar a prevalência de asma, atopia e fatores de risco para asma em RNMBP, com e sem DBP, na idade escolar e adolescência.

3 – OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

Determinar e comparar a prevalência de asma e de variáveis clínicas, a ela relacionadas, nos RNMBP com e sem diagnóstico de DBP e estabelecer a associação entre as variáveis clínicas, atopia e o diagnóstico de asma.

3.2- Objetivos específicos

3.2.1- Verificar a prevalência de asma, pela aplicação do ISAAC, em RNMBP que apresentaram ou não DBP ao nascimento.

3.2.2- Verificar a associação entre DBP e peso ao nascimento, pneumonias de repetição e gravidade da asma.

3.2.3- Verificar a associação entre a presença de asma ou não e as variáveis do Questionário ISAAC complementar.

4 – CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 - Casuística

Foram estudadas crianças ou adolescentes entre sete e 12 anos, de ambos os sexos, que foram recém-nascidas prematuras abaixo de 37 semanas, pelo método de Capurro e Ballard (Ballard et al., 1991), e cujo peso de nascimento foi inferior a 1500g (RNMBP). Esses pacientes foram divididos em dois grupos, conforme a presença ou não de DBP. Os RNMBP com DBP foram definidos como grupo 1 (G1) e aqueles sem DBP como grupo 2 (G2).

O serviço de neonatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) faz parte do hospital de clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Atende, como centro de referência de nível terciário, as condições obstétricas e ginecológicas, de alto risco, para a cidade de Campinas e região. A média de partos ao ano está em torno de 3400, dos quais, 4% são RNMBP com necessidade de estrutura complexa para seu atendimento, uma vez que a mortalidade neste período está em torno de 20% (Marba, 1993).

4.2 - Método

4.2.1 - Critérios de inclusão

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: crianças ou adolescentes nascidos prematuros com IG < 37semanas pelo método de Capurro e Ballard (Ballard et al., 1991) e com menos de 1500g, no período de 30/10/2000 a 04/11/2004, nascidas no Setor de Neonatologia do CAISM / Departamento de Pediatria / FCM / UNICAMP.

4.2.2 - Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo crianças ou adolescentes que foram RNMBP com malformações maiores como: anel vascular, hérnia diafragmática, sequestro pulmonar, alterações maiores de deformidade da caixa torácica e outras doenças pulmonares obstrutivas que comprometessem a função pulmonar, entre as quais, fibrose cística e discinesia ciliar.

Utilizaram-se como critérios de descontinuação os RNMBP transferidos para outros serviços em que ocorreu perda de seguimento na idade pós natal já referida e aqueles que se recusaram a continuar no estudo.

4.2.3 - Delineamento do estudo

Realizou-se um estudo analítico, comparativo, observacional, prospectivo, do tipo corte transversal.

A coleta dos dados do período neonatal foi realizada nos prontuários do CAISM, do hospital de clínicas da Unicamp, junto ao setor de neonatologia e sob a supervisão do professor Dr. Francisco Mezzacappa Filho.

A aplicação dos questionários aos pais ou responsáveis, e os exames clínicos e TCHI, às crianças e aos adolescentes, foram realizados no laboratório de função pulmonar (LAFIP) do centro de investigação em pediatria (CIPED) da Unicamp.

4.2.4 - Seleção da amostra

Nos anos de 2012 a 2013, foram selecionados todos os partos prematuros, com idade gestacional abaixo de 37 semanas, que foram RNMBP e que ocorreram no período de 30/10/2000 a 04/11/2004, na maternidade do CAISM, do hospital de clínicas da Unicamp.

Nesse período, ocorreram 366 partos de RNMBP dos quais 297 sobreviveram e 69 foram a óbito. Entre as famílias dos RN que sobreviveram, 256 apresentavam telefone e ou endereço e 41 não tinham contato possível. A partir das informações conhecidas, foram convidadas todas as famílias por telefonemas ou aerogramas. Porém, não foi feito seguimento dessas famílias desde o nascimento e muitos contatos encontravam-se desatualizados. Logo, não foi possível encontrar 175 crianças. Por fim, foram efetivados 81 contatos, obtendo-se os resultados: dois falecimentos, 25 recusas e 54 crianças e/ou adolescentes cujos familiares concordaram em participar do estudo, como apresentado na figura 5.

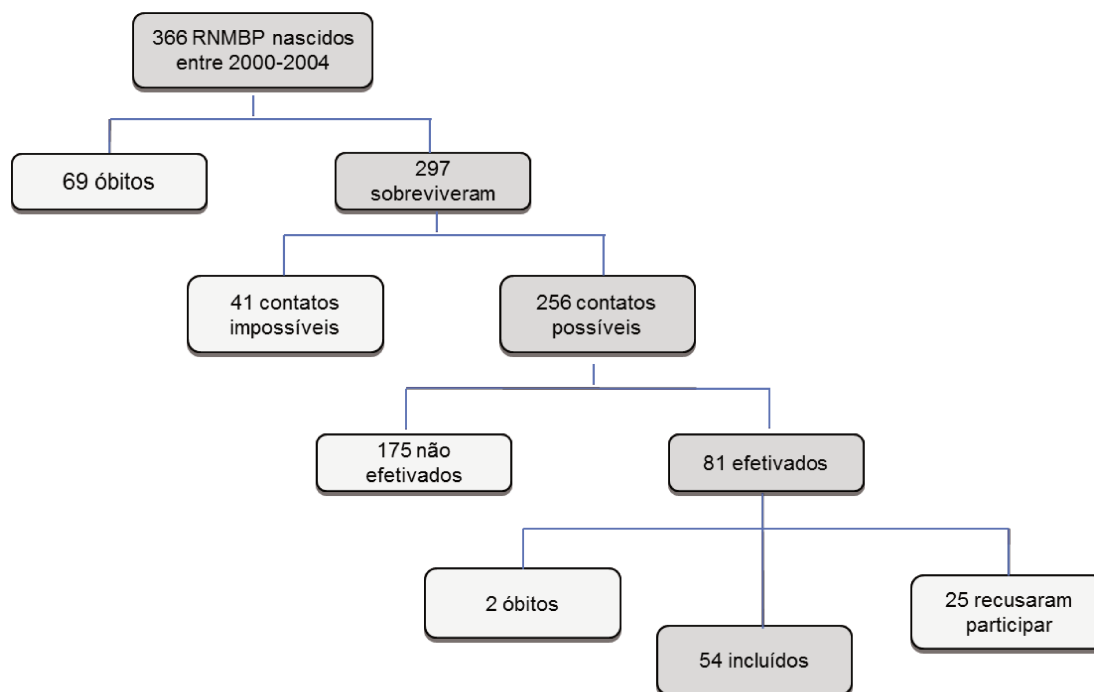


Figura 5. Diagrama de fluxo de inclusão de recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP).

4.2.5 - Protocolo Clínico (Coleta de dados)

Foram revisados os prontuários dos 54 pacientes que participaram do estudo e anotados os dados do período perinatal com preenchimento do protocolo de coleta de dados do CAISM (Anexo 1).

O diagnóstico clínico de DBP, obtido por meio da avaliação dos prontuários, foi definido para os recém-nascidos com insuficiência respiratória, necessidade de ventilação mecânica (VM) e com dependência de oxigênio (O_2) suplementar, em concentrações acima de 21%, até pelo menos o 28º dia de idade pós-natal para manter uma $PaO_2 > 50$ mmHg (Bancalari & del Moral, 2001).

Os pais ou responsáveis que aceitaram participar do estudo foram convidados, nos anos 2012 e 2013, a comparecer ao LAFIP com as crianças e adolescentes.

Foram aplicados aos responsáveis os questionários: escrito ISAAC Fase I (QI) (Asher et al., 1995), ISAAC complementar Fase II (QIC) (ISAAC Manual

Phase II, 1998) (Anexos 2 e 3) e obtidas informações adicionais pessoais e familiares contidas no protocolo de coleta de dados atual (Anexo 4).

4.2.6 - Avaliação clínica

As crianças e adolescentes foram avaliadas clinicamente e submetidas a exame clínico completo e realizadas medidas antropométricas, de pressão arterial (PA), saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina (SatO₂) e TCHI.

O indivíduo foi pesado em balança digital Filizola adulto, certificada e calibrada por CEIME-WPG, e considerados valores em gramas. A altura foi medida com régua antropométrica Holtain Limited Crymych Dyfed calibrado por CEIME-WPG, registrada em centímetros.

A PA foi aferida com o indivíduo deitado, e utilizado esfigmomanômetro Missouri, com calibração do Inmetro por CEIME-WPG, adotando-se valores em mmHg para máxima e mínima.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir da equação: Peso em quilogramas/ estatura em metros ao quadrado.

A SatO₂ verificada com oxímetro de dedo Onyx® II 9550 marca Nonin, adotando-se valores em porcentagem.

4.2.7 - Diagnóstico de asma e asma grave

A prevalência de asma foi considerada pela resposta afirmativa para a questão dois do QI: “Nos últimos 12 meses seu filho (a) teve sibilos (chiado no peito)?” Esta pergunta apresenta sensibilidade de 100%, especificidade de 78%, valor preditivo positivo de 73% e valor preditivo negativo de 100% para o diagnóstico de asma (Asher et al., 1995; Wandalsen et al., 2009; Solé et al., 2014).

A prevalência de asma grave, para aqueles que respondessem sim a pelo menos duas das questões: três, quatro, cinco ou sete do QI (Asher et al., 1995; Solé et al., 2005).

4.2.8 - Fatores de risco

Para avaliar os fatores de risco para asma, foram analisadas as variáveis do QIC e do protocolo de coleta de dados atual (Anexo 3 e 4): peso ao nascer; prematuridade; tempo de aleitamento materno; contato com irmãos mais velhos; se frequentou creche; antecedentes familiares de asma, rinite e eczema; pessoas com quem dividiu o quarto no primeiro ano de vida ou atual; animal dentro de casa no primeiro ano de vida ou atual; tabagismo domiciliar no primeiro ano de vida ou atual; tabagismo materno atual, tabagismo na gestação e primeiro ano de vida; mofo em casa no primeiro ano de vida ou atual; tipo de piso no primeiro ano de vida ou atual; tipo de travesseiro no primeiro ano de vida ou atual; tipo de cobertura no primeiro ano de vida ou atual; vizinhança rural ou urbana no primeiro ano de vida ou atual.

4.2.9 - TCHI

Para o TCHI, foi aplicada a técnica percutânea ou de puntura no antebraço no período da manhã entre 8 a 12 horas (Bernstein et al., 2008). Inicialmente, foi feita a avaliação da pele quanto a lesões e, em seguida, limpeza da face volar, preferencialmente do antebraço direito, com álcool 70%. Após secagem, a pele foi marcada a partir de três centímetros (cm) das articulações, para evitar respostas muito intensas nessas áreas, e divididos em espaços de aproximadamente 2,5 a 3,0 cm. Os extratos estudados foram depositados na parte central de cada espaço, para impedir reações cruzadas entre eles. A seguir, foi feita a puntura através de cada extrato com puntores plásticos (ALERGOPRICK-Flexor Industrial e comercial Ltda, Sertãozinho, São Paulo, Brasil) com penetração do alérgeno somente na epiderme sem sangramento do local. Foi utilizado um conjunto de puntores para cada criança e um puntor para cada extrato, com secagem, do excesso de cada extrato, com gaze, após a puntura sem contaminação entre eles. Foram utilizados os extratos purificados glicerizados a 50% da IPI-ASAC® (São Paulo, SP, Brasil) do Brasil, respeitando a sequência: solução fisiológica 0,9% (controle negativo), *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Blatella germânica*, mix de fungos

(*Alternaria alternata*, *Cladosporodium herbarum*, *Aspergillus fumigatus* e *Penicilium*), *Canis familiaris*, *Felis domésticus*, histamina (controle positivo).

A leitura do resultado foi realizada após 15 min, sendo circundada cada pápula com caneta de ponta fina e consideradas positivas as reações maior ou igual ($\geq$) três milímetros (mm) para a pápula, com presença de controle negativo não reagente e controle positivo com pápula $\geq$ três mm (Demoly et al., 1991). Foram remarcados os testes quando a criança ou o adolescente usou anti-histamínico a menos de sete dias ou apresentou lesão cutânea no antebraço (Demoly et al., 1991).

4.2.10 - Aspectos éticos

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do hospital universitário parecer nº 569/2010 (Anexo 5).

Todos os pais e/ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participarem do estudo (Anexo 6).

4.2.11 - Análise estatística

Para a análise estatística, os dados foram processados com os programas *Software for the Social Sciences* (SPSS) 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e *Epi-Info* 6.04b (CDC, USA).

Para comparar as proporções, empregou-se o teste do qui-quadrado ou, quando indicado, o teste exato de Fisher para tabelas 2X2 ou o teste exato de Fisher-Freeman-Halton para as tabelas maiores. No caso do teste de Fisher-Freeman-Halton, a probabilidade bilateral foi estimada pelo método Monte-Carlo. Para comparação das médias de dois grupos independentes, empregou-se o teste t de Student. As prevalências, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, foram calculadas pelo método exato (distribuição binominal), empregando a rotina *Epitable* do software *Epi-Info*. O *Odds Ratio* e respectivo intervalo de confiança de 95% da ASMA em relação à DBP foi determinado, empregando a rotina *Statcalc* do software *Epi-Info*. Em todos os casos, adotou-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

5 – RESULTADOS

5.1- Características gerais da população

Foram incluídas 54 crianças e adolescentes, sendo 33 (61,1%) do sexo masculino e 21 (38,9%) do feminino, com média de idade de $9,9 \pm 0,92$ e $9,9 \pm 0,90$ anos respectivamente ($p=0,810$) (Tabela 2).

Não houve diferença estatística para o PN entre os sexos ($p=0,423$) (Tabela 3).

Tabela 2. Distribuição da idade (anos), em relação ao sexo, das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.

Sexo	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Masculino	33	9,9	0,92	7,90	9,80	11,5	0,810
Feminino	21	9,9	0,90	8,4	10,1	11,3	
Total	54	9,9	0,90	7,9	9,9	11,5	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; DP= desvio-padrão; p= probabilidade do Teste t de Student

Tabela 3. Distribuição do peso de nascimento (gramas) em relação ao sexo, das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.

Sexo	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Masculino	33	1065,1	243,8	600	1135	1465	0,423
Feminino	21	1120,0	243,0	420	1150	1455	
Total	54	1086,4	242,7	420	1143	1465	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; DP= desvio-padrão; p= probabilidade do Teste t de Student

Houve predomínio de população caucasóide com 47 (87%) dos pacientes (Tabela 4).

Todos os pacientes nasceram com IG, com mais de três semanas, antes da data provável do parto.

Tabela 4. Distribuição das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP em relação à etnia.

Etnia	N	%
Caucasoide	47	87
Não caucasóide	7	13
Total	54	100

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem

Outros dados que caracterizam a amostra estão colocados nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Caracterização das crianças e dos adolescentes, incluídos no estudo, com relação aos antecedentes de asma, rinite alérgica e eczema nos pais.

Variável	N	%
Antecedente de asma	paterna	4 7,4
	materna	7 13,2
	ambos	1 1,9
Antecedente de RA	paterna	5 9,3
	materna	16 29,6
	ambos	1 1,9
Antecedente de eczema	paterno	4 7,4
	materno	5 9,3
	ambos	3 5,6

N= número de pacientes; %= porcentagem; RA= rinite alérgica

Tabela 6. Caracterização das crianças e dos adolescentes incluídos no estudo com relação ao tempo de amamentação, tabagismo materno, tabagismo na residência, contato com irmãos mais velhos e mais novos, idade de início na creche e idade de início no jardim de infância.

Variável		N	%
Tempo de amamentação	Não	13	24,1
	Menos de seis meses	30	55,6
	Mais de seis meses	11	20,4
Tabagismo materno	gestacional	13	24,1
	no primeiro ano de vida	14	25,9
	atual	14	25,9
Tabagismo na residência	positivo	16	29,6
Irmão Gêmeo		10	18,5
Irmãos mais velhos	Nenhum	26	48,1
	Um irmão	12	22,2
	Mais que dois	16	29,7
Irmãos mais novos	Nenhum	32	59,3
	Um irmão	18	33,3
	Mais que dois	4	7,5
Idade de início creche ou berçário	Não	31	57,4
	De 0 a 24 meses	9	16,7
	Maior que 24 meses	14	25,9
Idade de início jardim de Infância	Não	7	13
	2 a 3 anos e 11 meses	6	11,1
	4 a 4 anos e 11 meses	26	48,1
	5 a 6 anos e 11 meses	15	27,8

N= número de pacientes; %= porcentagem

5.2- Características do grupo de estudo com relação à DBP

Entre as crianças e dos adolescentes que participaram do estudo, 18 (33,3%) desenvolveram DBP (Tabela 7).

Tabela 7. Distribuição das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g com e sem DBP.

DBP	N	%
Sim	18	33,3
Não	36	66,7
Total	54	100

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem

A idade, no momento do estudo, foi menor no grupo com DBP que apresentou idade de $9,5 \pm 0,85$ anos em comparação ao grupo sem DBP que variou de $10,1 \pm 0,86$ anos e esse dado foi estatisticamente significativo ($p=0,014$) (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição da idade (anos) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP PN<1500g, com e sem DBP.

DBP	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Sim	18	9,5	0,85	7,90	9,5	10,7	0,014
Não	36	10,1	0,86	8,2	10,0	11,5	
Total	54	9,9	0,90	7,9	9,9	11,5	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem; p= probabilidade do Teste t de Student

A média de peso ao nascer, no grupo com DBP, foi $916,7 \pm 251,2\text{g}$ e, no grupo sem DBP, foi $1171,3 \pm 190,5\text{g}$, sendo este resultado estatisticamente significativo ($p < 0,001$) (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição do peso de nascimento (gramas) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.

DBP	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Sim	18	916,7	251,2	420	850	1320	<0,001
Não	36	1171,3	190,5	600	1188	1465	
Total	54	1086,4	242,7	420	1143	1465	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; DP= desvio padrão; p= probabilidade do Teste t de Student

No grupo com DBP, 13 (72,2%) eram do sexo masculino e 5 do sexo feminino (27,7%) ($p=0,236$). Houve predomínio de população caucasóide com 16 (88,8%) dos pacientes ($p=1,00$) (Tabela 10).

Não houve associação entre DBP e número de pneumonias ($p=1,000$) (Tabela 11).

No grupo com DBP, o TCHI foi positivo em 10/18 (55,6%) e, no grupo sem DBP, foi positivo em 26/36 (72,2%). Este resultado não foi estatisticamente significativo ($p= 0,239$) (Tabela 12).

Tabela 10. Distribuição das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com DBP em relação ao sexo e etnia.

	Com DBP		Sem DBP		Total	p
	N	%	N	%		
Sexo						
Masculino	13	72,2	20	55,6	33	0,236 [#]
Feminino	5	27,8	16	44,4	21	
Etnia						
Caucasoide	16	88,9	31	86,1	47	1,000*
Não caucasóide	2	11,1	5	13,9	7	
Total	18	100	36	100	54	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem; p= probabilidade do Teste estatístico; [#]= Teste do qui-quadrado;

*= Teste Exato de Fisher

Tabela 11. Distribuição da prevalência de pneumonias nos grupos com e sem DBP de crianças e adolescentes, RNMBP, PN<1500g.

Nº de pneumonias	Com DBP		Sem DBP		p
	N	%	N	%	
Nenhuma	9	50	20	55,6	1,000
1 – 3	7	38,9	13	36,1	
4 ou mais	2	11,1	3	8,3	
Total	18	100	36	100	

DBP=Displasia broncopulmonar; RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; Nº= número; N= número de pacientes; %= porcentagem, p= probabilidade bilateral do Teste Exato de Fisher

Tabela 12. Prevalência de positividade do TCHI no grupo de crianças e adolescentes com DBP que nasceram prematuras, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.

TCHI	Com DBP		Sem DBP		Total	p
	N	%	N	%		
Positivo	10	55,6	26	72,2	36	0,239
Negativo	8	44,4	10	27,8	18	
Total	18	100	36	100	54	

TCHI= Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata; RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem; p= probabilidade do Teste Exato de Fisher

5.3- Características do grupo de estudo com relação à asma

A prevalência de asma entre os RNMBP foi de 17/54 (31,5%) (Tabela 13).

Tabela13. Distribuição das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP, em relação à asma.

Asma	N	%
Sim	17	31,5
Não	37	68,5
Total	54	100

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem

A idade no momento do estudo, no grupo com asma, foi de $9,7 \pm 0,6$ anos e, no grupo sem asma, foi $10 \pm 1,0$ anos e essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p < 0,322$) (Tabela 14).

Tabela 14. Distribuição da idade (anos) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP com relação à asma.

Asma	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Sim	17	9,7	0,60	8,50	9,90	10,7	0,322
Não	37	10,0	1,00	7,9	9,90	11,5	
Total	54	9,9	0,90	7,9	9,90	11,5	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; DP= desvio padrão; p= probabilidade do Teste t de Student

A média de peso ao nascer, no grupo com asma, foi $1075,4 \pm 267,5$ g e, no grupo sem asma, foi $1091,5 \pm 234,1$ g e essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,824$) (Tabela 15).

Tabela 15. Distribuição do peso de nascimento (gramas) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP com relação à asma.

Asma	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Sim	17	1075,4	267,5	420	1128	1455	0,824
Não	37	1091,5	234,1	600	1170	1465	
Total	54	1086,4	242,7	420	1143	1465	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; DP= desvio padrão; p= probabilidade do Teste t de Student

No grupo com asma, 9/17 (53,0%) eram do sexo masculino e 8/17 (47,0%) do sexo feminino (27,7%) ($p=0,404$). Houve predomínio de população caucasóide com 14 (82,3%) dos pacientes ($p=0,809$) (Tabela 16).

Tabela 16. Distribuição das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com asma em relação ao sexo e à etnia.

	Com asma		Sem asma			
	N	%	N	%	Total	p
Sexo						
Masculino	9	53	24	65	33	0,404 [#]
Feminino	8	47	13	35	21	
Etnia						
Caucasoide	14	82,3	33	89	47	0,809*
Não caucasóide	3	17,7	4	11	7	
Total	17	100	37	100	54	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem, p= probabilidade do Teste estatístico; [#]= Teste do qui-quadrado; *= Teste Exato de Fisher-Freeman-Halton.

A prevalência de asma no grupo com DBP foi 6/18 (33,3%) com intervalo de confiança de 95% (IC95%): 13,3 - 59,0 e no grupo sem DBP foi de 11/36 (30,6%) com IC95%: 16,3 - 48,1. Este resultado não foi estatisticamente significativo com razões de chances (OR)= 1,14 (IC95%: 0,29 – 4,46) ($p = 0,836$) (Tabela 17).

Tabela 17. Prevalência de asma nos grupos com e sem DBP.

Asma	Com DBP		Sem DBP		p
	N	%	N	%	
Sim	6	33,3	11	30,6	0,836
Não	12	66,7	25	69,4	
Total	18	100	36	100	

DBP= Displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem, p= probabilidade bilateral do Teste do qui-quadrado

As tabelas 18 e 19 mostram, respectivamente, que não houve associação entre asma e número de pneumonias ($p= 0,638$) e entre asma e atopia com TCHI positivo em 13/17 (62,2%) $p= 0,364$.

Tabela 18. Distribuição da prevalência de pneumonias nos grupos com e sem asma de crianças e adolescentes, RNMBP PN<1500g com e sem DBP.

Nº de pneumonias	Com asma		Sem asma		p
	N	%	N	%	
Nenhuma	10	58,8	19	51,3	0,638
1 – 3	5	29,2	15	40,6	
4 ou mais	2	12	3	8,1	
Total	17	100	37	100	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; Nº= número; N= número de pacientes; %=porcentagem, p= probabilidade bilateral do Teste Exato de Fisher-Freeman-Halton

Tabela 19. Prevalência de positividade do TCHI no grupo de crianças e adolescentes com asma que nasceram prematuras, RNMBP, PN<1500g, com e sem DBP.

TCHI	Com asma		Sem asma		Total	p
	N	%	N	%		
Positivo	13	76,5	23	62	36	0,364
Negativo	4	23,5	14	38	18	
Total	17	100	37	100	54	

TCHI= Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata; RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; DBP= displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem; p= probabilidade do Teste Exato de Fisher

Entre os que tiveram asma, nove apresentaram asma grave 9/17 (53%) e não houve associação desta com peso de nascimento ou DBP como mostram as tabelas 20 e 21.

Tabela 20. Distribuição do peso de nascimento (gramas) das crianças e dos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g em relação à asma grave.

Asma Grave	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Sim	9	1076,4	341,9	420	1150	1455	0,987
Não	8	1074,2	172,8	805	1063	1295	
Total	17	1075,4	267,4	420	1128	1455	

RNMBP= recém-nascido de muito baixo peso; PN= peso de nascimento; g= gramas; N= número de pacientes; DP= desvio-padrão; p= probabilidade do Teste t de Student

Tabela 21. Prevalência de asma grave nos grupos com e sem DBP.

Asma Grave	Com DBP		Sem DBP		p
	N	%	N	%	
Sim	4	66,7	5	45,5	0,620
Não	2	33,3	6	54,5	
Total	6	100	11	100	

DBP=Displasia broncopulmonar; N= número de pacientes; %= porcentagem, p= probabilidade bilateral do Teste exato de Fisher

5.3- Fatores de risco associados à asma

A tabela 22 mostra a associação positiva entre cada fator de risco avaliado e a presença ou não de asma e os valores de p evidenciados pela análise univariada.

Encontramos associação apenas entre asma e uso de cobertor de lã no primeiro ano de vida ($p= 0,026$).

Tabela 22. Associação entre os fatores de risco para asma do ISAAC complementar nas crianças e nos adolescentes, nascidos prematuros, RNMBP, PN<1500g, com e sem asma.

Variáveis*		Com asma		Sem asma		p
		N	%	N	%	
Tempo de aleitamento materno[¥]	>6 meses	4	23,5	7	18,9	0,672
	<6 meses	8	47,1	22	59,5	
	Ausente	5	29,4	8	21,6	
Irmãos mais velhos[¥]	≥ 4 irmãos	3	17,6	4	10,8	0,591
	3 irmãos	1	5,9	2	5,4	
	2 irmãos	3	17,6	3	8,1	
	1 irmão	2	11,8	10	27,0	
	Sem irmão	8	47,1	18	48,6	
Creche[¥]	< 12 meses	1	5,9	4	10,8	0,416
	≥ 12 meses	8	47,1	10	27	
	Não	8	47,1	23	62,2	
Pai com asma[§]	Presente	1	7,7	3	8,6	1,000
Mãe com asma[§]	Presente	2	11,8	5	14,3	1,000
Pai e Mãe com asma[§]	Presente	0	0	1	2,8	1,000
Pessoas no quarto[§]	3 ou mais	3	17,6	4	10,8	0,665
Animal dentro de casa^{&}	Presente	10	58,8	20	54,1	0,743
Tabagismo materno gestacional[§]	Presente	5	29,4	8	21,6	0,733
Tabagismo materno: 1º ano de vida[§]	Presente	5	29,4	9	24,3	0,745
Tabagismo materno atual[§]	Presente	7	41,7	7	18,9	0,103
Tabagismo na residência^{&}	Presente	4	23,5	12	32,4	0,506
Mofo: presente^{&}	Presente	6	35,3	15	40,5	0,713
Mofo: 1º ano de vida[§]	Presente	5	29,4	9	24,3	0,745
Carpete: presente[§]	Presente	0	0	0	0	-
Carpete: 1º ano de vida[§]	Presente	2	11,8	1	2,7	0,230
Piso frio: presente[§]	Presente	16	94,1	27	73	0,143
Piso frio: 1º ano de vida[§]	Presente	14	82,4	26	73,0	0,507

Piso madeira:1º ano de vida	Presente	0	-	2	5,4	1,000
Contrapiso no quarto: 1º ano de vida[§]	Presente	1	5,9%	7	18,9	0,411
Contrapiso no quarto: presente[§]	Presente	1	5,9	8	21,6	0,244
Travesseiro de espuma:1º ano de vida[§]	Presente	14	87,5	26	70,3	0,299
Travesseiro de espuma: presente[§]	Presente	12	70,6	23	62,2	0,547
Travesseiro de fibra sintética: 1º ano de vida[§]	Presente	0	-	6	16,2	0,1613
Travesseiro de fibra sintética: presente[§]	Presente	3	17,6	9	24,3	0,732
Travesseiro de pena: 1º ano de vida[§]	Presente	1	6,3	2	5,4	1
Travesseiro de pena: presente[§]	Presente	2	11,8	3	8,1	0,645
Cobertor de lã: 1º ano de vida^{&}	Presente	6	35,3	25	67,6	0,026
Cobertor de lã: presente^{&}	Presente	3	17,6	12	32,4	0,338
Cobertor de algodão: 1º ano de vida^{&}	Presente	4	23,5	8	21,6	1
Cobertor de algodão: presente^{&}	Presente	4	23,5	10	27	1
Vizinhança rural: 1º ano de vida/presente^{&}	Presente	2	11,8	7	18,9	0,703
Vizinhança urbana: 1º ano de vida/presente^{&}	Presente	15	88,2	30	81,1	0,703
Total		17	100	37	100	54

ISAAC= International Study of Asthma and Allergies in Childhood; N= número de pacientes; %= porcentagem, p= probabilidade do Teste estatístico;[#]= Teste T de Student; [&]= Teste χ^2 ; [§]= Teste exato de Fisher; [¥]= Teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

6 – DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que os RNMBP avaliados entre 7 a 12 anos de idade, com e sem DBP, tiveram prevalência elevada de asma: 33,3 e 30,6% respectivamente, porém, sem diferença estatística entre os grupos. Os principais fatores de risco para asma como: tabagismo materno, tabagismo passivo, antecedentes familiares de asma e antecedentes de pneumonia não foram estatisticamente diferentes entre os grupos estudados.

Estudos recentes de revisão (Fawke et al., 2010; Gough et al., 2012; Kwinta et al., 2013; Malberg et al., 2013; Vrijlandt et al., 2013; Jobe & Tibboel, 2014; Vom Hove et al., 2014) incluindo metanálise (Jaakkola et al., 2006; Been et al., 2014) também têm mostrado que a prevalência de asma, em prematuros extremos, é elevada.

Vrijlandt et al. (2013) em um estudo multicêntrico feito com 2112 crianças de quatro a cinco anos em que 988 foram prematuros extremos (considerados aqueles nascidos com IG abaixo de 32 semanas), 551 prematuros moderados (nascidos com IG entre 32 e 36 semanas) e 573 RN de termo (RNT) (nascidos com IG acima de 37 semanas): encontraram uma prevalência de asma de 32%, 22% e 13% respectivamente, e os sintomas respiratórios associados à asma nos primeiros cinco anos foram infecções respiratórias no primeiro ano de vida, história familiar de asma, tabagismo passivo e classe social alta.

Outro estudo avaliou a prevalência de sibilos recorrentes e asma em 121 escolares entre seis e sete anos, sendo que 81 foram prematuros com PN < 1000g e 40 RNT. Nos prematuros, a prevalência de sibilos foi 64% e de asma 32% em comparação com 25% e 7,5% nos RNT. Quanto aos fatores de risco associados ao chiado persistente, as variáveis, hospitalização e sibilos abaixo de 24 meses, foram significantes (Kwinta et al., 2013).

No Brasil, em 1998, a prevalência de asma em escolares com aplicação do ISAAC foi de 23,3% (Solé et al., 2001; Solé et al., 2014). Esse valor foi próximo a um estudo em Madison, na Universidade de Wisconsin, realizado em escolares de oito anos, que foram RNMBP. Neste estudo, a prevalência de asma foi de 26%

e como fatores preditivos para asma: DBP, história familiar de asma, tabagismo passivo e PCA (Palta et al., 2001).

A influência da prematuridade, da DBP ou da interação das duas, na prevalência de asma, ainda é controversa na literatura (Narang et al., 2008; Gough et al., 2012; Kwinta et al., 2013).

Alguns trabalhos mostram relação positiva da DBP (Northway et al., 1990; Palta et al., 2001; Doyle et al., 2006; Broström et al., 2010; Fawke et al., 2010; Pérez & Navarro, 2010; Lum et al., 2011; May et al., 2011; Gough et al., 2012; Kaplan et al., 2012; Sanchez-Solis et al., 2012; Hacking et al., 2013; Kwinta et al., 2013; Gough et al., 2014; Vom Hove et al., 2014) ou prematuridade (Chatkin & Menezes, 2005; Jaakkola et al., 2006; Walter et al., 2009; Briana & Malamitsi-Puchner, 2013; Broström et al., 2013; Crump et al., 2011; Källén et al., 2013; Kotecha et al., 2013; Been et al., 2014) como fator de risco para asma, enquanto Narang et al., 2008 mostram ausência de associação.

Como a prevalência de asma foi semelhante nos G1 e G2, a questão se a prematuridade é mais importante do que a DBP para o desenvolvimento de asma na infância permanece sem uma resposta consistente, uma vez que, esse fato também é controverso na literatura (Broström et al., 2010; Sanchez-Solis et al., 2012).

Outro aspecto de difícil avaliação, e que pode se constituir em viés amostral, é se os indivíduos que decidiram participar do estudo teriam maiores morbidades, incluindo a asma, tendo em vista que, em nosso estudo, os RNMBP com DBP tiveram menor PN e eram mais novos no momento do exame ($p < 0,05$). Esses achados foram compatíveis com outros trabalhos que também encontraram crianças ou adolescentes com maior chance de asma e menor peso e/ou idade no momento do exame (Doyle et al., 2006; Bronstrom et al., 2010; Guimarães et al., 2011; Hacking et al., 2013; Kwinta, 2013; Gough, 2014; Vom Hove et al., 2014).

Gough et al. (2014) avaliaram adultos entre 24 a 25 anos que foram prematuros com DBP. Esses adultos apresentaram duas vezes mais episódios de chiado e utilizaram três vezes mais medicamentos para asma em relação aos controles. Vom Hove et al. (2014) estudaram a função pulmonar aos nove anos de

escolares que foram RNMBP com e sem DBP. Observaram que, nessa idade, o grupo que desenvolveu DBP apresentava mais sintomas, usava mais medicação para asma e, na avaliação da função pulmonar, esses escolares apresentavam mais obstrução com menores volumes pulmonares. Um estudo prospectivo demonstrou que, aos 11 anos de idade, RNMBP com DBP tinham menores volumes pulmonares na espirometria e maior resposta ao broncodilatador, em relação aos que não desenvolveram DBP (Fawke et al., 2010). Doyle et al. (2006) acompanharam uma coorte de 147 RNMBP com e sem DBP, 22% e 78% respectivamente, e 37 RNT. Todos foram avaliados aos dois; cinco; oito; 11; 14 e 18 anos. A espirometria mostrou maiores quedas dos volumes pulmonares dos oito aos 18 anos mais acentuados no grupo com DBP.

Além do nosso estudo, apenas um outro não encontrou associação entre DBP e asma. Narang et al. (2008) estudaram 110 pacientes aos 21 anos de idade, em que 60 foram RNT e 50 foram RNMBP, destes, sete tiveram DBP. Esses autores não encontraram diferença estatística entre os RNMBP com e sem DBP com relação à asma.

Não houve diferença entre os sexos no nosso estudo. Assim como para Fawke et al. (2010), ao estudarem sintomas respiratórios e função pulmonar em crianças de 11 anos, que foram RNMBP, não obtiveram diferença entre os sexos, justificando que as diferenças na função pulmonar diminuem com a idade, entre o sexo masculino e feminino. Ao contrário, Broström et al. (2013), em um estudo de coorte, que avaliaram fatores de risco para DPOC em adultos. Os autores concluíram que há relação entre baixo PN e prematuridade, sendo esse fato mais evidente no sexo feminino.

Apesar da prevalência de asma ter sido elevada, o único fator de risco associado, do QIC, foi a utilização de cobertores de lã no primeiro ano de vida ($p=0,026$). Esse fato pode refletir maior exposição a fatores alergênicos no primeiro ano de vida que, associado a alterações inflamatórias da prematuridade, poderiam facilitar o início da asma. Como mostra o estudo de Lopez et al. (2002), em que lactentes sensibilizados precocemente a clara de ovo, leite de vaca, *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* apresentaram

associação significativa com sibilos no primeiro ano de vida. Esse estudo concluiu que essa associação poderia sugerir um desequilíbrio da resposta imunológica mediada por IgE.

Porém, não encontramos em nosso trabalho relação de alergia com DBP ou asma, e não houve associação com o TCHI ($p=0,239$ e $p=0,364$, respectivamente, para DBP e asma). Enquanto alguns estudos mostram associação estatisticamente significativa entre atopia e DBP e/ou prematuridade (Halvorsen et al., 2005; Malmberg et al., 2013) outros mostram ausência desta associação (Broström et al., 2010; Pérez & Navarro, 2010; Guimarães et al., 2011; Lum et al., 2011).

Halvorsen et al. (2005) avaliaram asma, hiper-reatividade brônquica e atopia em adolescentes entre 10 e 17 anos que foram RNMBP comparados àqueles nascidos a termo. Concluíram que os do primeiro grupo apresentaram mais hiper-reatividade brônquica (HRB) e doença mais grave quando associada à atopia. No estudo prospectivo, com 122 escolares de oito a 10 anos, sendo 29 RNMBP (12 com DBP e 17 sem DBP), 33 RN de termo (RNT) com sibilos e 66 RNT sem sibilos, Malmberg et al. (2013) encontraram associação positiva entre hiper-reatividade brônquica e RNMBP somente nos que eram atópicos.

Na revisão de Pérez e Navarro (2010), foi demonstrado que a DBP não apresenta relação longitudinal com atopia ou HRB. Broström et al. (2010) avaliaram 60 RNMBP aos oito anos de idade, e concluíram que, a presença de DBP, leve ou moderada, teve relação positiva com DPOC na infância e adolescência, porém sem associação com atopia. Guimarães et al. (2011), em estudo prospectivo, avaliaram asma, atopia e a função pulmonar de 85 escolares entre cinco e oito anos que foram RNMBP com e sem DBP. Concluíram que, apesar dos volumes menores nos que tiveram DBP, não encontraram diferença estatística na função pulmonar entre os dois grupos, e não houve associação entre atopia e DBP. No estudo de Lum et al. (2011) foram avaliadas crianças aos 11 anos: 49 foram prematuras com menos de 26 semanas versus 52 controles, mostrando que houve mais obstrução e hiper-responsividade brônquica no

primeiro grupo, porém os níveis de atopia não apresentavam diferenças estatísticas entre os grupos.

É bem provável que fatores de risco para sibilância recorrente em lactentes como: asma em pai, mãe e irmãos, antecedentes de pneumonias, mais de seis infecções de vias aeríferas no 1º ano, primeiro chiado antes de três meses e poluição (Moraes et al., 2013), além da DBP tenham pesos diferentes para asma do lactente e do adolescente. Provavelmente, estudos futuros com análise multivariada e grandes populações possam responder à essa pergunta.

Como limitações do trabalho, apesar do nosso estudo envolver todos os escolares e adolescentes que foram RNMBP, entre 30/10/2000 a 04/11/2004, provenientes de um centro de neonatologia de referência a nível terciário, não foi possível localizar e coletar uma amostra expressiva. As famílias foram contatadas sete a doze anos após o nascimento sem seguimento neste período. Assim, sugerimos a realização de estudos com a participação de outros serviços de neonatologia e acompanhamento dessas famílias até o momento do estudo.

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

7 – CONCLUSÕES

Em relação à prevalência de asma e de variáveis clínicas a ela relacionadas nos RNMBP, com e sem diagnóstico de DBP, concluímos que:

- Os escolares e adolescentes entre 7 a 12 anos de idade, com e sem DBP, tiveram prevalências elevadas de asma, porém sem diferença estatística entre os grupos: 33,3 e 30,6% respectivamente;
- Não houve associação entre DBP e atopia caracterizada pelo TCHI.

Em relação aos objetivos específicos concluímos que:

- A média de peso ao nascer no grupo que teve DBP foi menor que a do grupo que não teve DBP;
 - Não houve associação entre DBP e o número de pneumonias;
 - Não houve associação entre DBP e gravidade da asma;
 - Encontramos associação entre asma e uso de cobertor de lã no 1º ano de vida.
- Os demais fatores de risco que foram avaliados com o questionário ISAAC complementar não apresentaram associação com asma.

5 – REFERÊNCIAS

Abman SH, Davis JM. Bronchopulmonary dysplasia. In: Victor Chernick. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. 7^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2006; 342-58.

Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J. 1995; 8(3):483-91.

Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKD, Strachan DP, Weiland SK and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of the asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood : ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet. 2006; 368(9537):733-43.

Asher MI, Weiland SK on behalf of the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Clin Exp Allergy. 1998; 28(5):52-66.

Avery ME, Tooley WH, Keeler JG, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. Pediatrics. 1987; 79(1):26-30.

Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991; 119(3): 417-423.

Bancalari E, Abnenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr. 1979; 95:819.

Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: old problem, new presentation. *J Pediatr*. 2006; 82(1):2-3.

Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol*. 2001; 18(1):1-9.

Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003; 8(1):63-71.

Bancalari E, del Moral T. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate*. 2001; 80 Suppl 1:S7-13.

Baraldi E, Filipone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007; 357(19):1946-55.

Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, Van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014; 11(1):e1001596.

Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100 (3 suppl 3):S1-148.

Bont L, Blanken M. Viral respiratory burden in moderate-to-late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013; 89(1):S37-9.

Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93(6):455-61.

Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function. *Paediatr Respir Rev*. 2013; 14(4):256-62.

Broström EB, Akre O, Katz-Salamon M, Jaraj D, Kaijser M. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(1):79-85.

Broström EB, Thunqvist P, Adenfelt G, Borling E, Katz-Salamon M. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med*. 2010; 104(3):362-70.

Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1978) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J*. 1989; 2 (10):940-45.

Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D for the European Community Respiratory Health Survey. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7(5):954-60

Burón E, Garrote JA, Arranz E, Oyágüez P, Fernández Calvo JL, Blanco Quirós A. Markers of pulmonary inflammation in tracheobronchial fluid of premature infants with respiratory distress syndrome. *Allergol Immunopathol*. 1999; 27(1):11-7.

Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK, Solé D. Prevalência de asma e sintomas relacionados entre escolares de São Paulo, Brasil: 1996 a 1999- Estudo da reatividade brônquica entre adolescentes asmáticos e não asmáticos- “International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)” *Rer Bras Alerg Immunopatol*. 2001; 24(3): 77-89.

Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev.* 2013; 89(3):S3-5.

Chakraborty M, McGreal EP, Kotecha S. Acute lung injury in preterm newborn infants: Mechanisms and management. *Paediatr Respir Rev.* 2010; 11(3):162-70.

Chatkin MN, Menezes AM. The association between low birth weight and asthma: a systematic literature review. *Rev Panam Salud Publica.* 2005; 17(2):102-9.

Chauhan M, Bombell S, McGuire W. Tumour necrosis factor (308A) polymorphism in very preterm infants with broncho-pulmonary dysplasia: meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009; 94(4):257–9.

Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA: Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4): 1333–46.

Couroncli XI, Welty SE, Ramasay PL, Wearden ME, Fuentes- Garcia FJNi J, Jacobs TN et al. Detection of microorganisms in the tracheal aspirates of premature infants by polymerase chain reaction: association of adenovirus infection with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Res.* 2000; 47(2):225-32.

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; 127(4):e913-20.

Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr.* 2003; 79(6):550-6

Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *J Trop Pediatr*. 2005 ; 51(6):334-40

Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care*. 2009; 54(9):1252-62.

Demoly P, Bousquet J, Menderscheid JC, Dreborg S, Dhibert H, Michel FB. Precision of prick and puncture tests using nine methods. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(5):758-62.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo de Asma. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(S1):S1-S46

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; 118(1):108-13.

Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birth weight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41(6):570-6.

Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW on behalf of the ISAAC Steering Committee and the ISAAC Phase III Study Group. ISAAC International Data Centre. Auckland, New Zealand. 2000. 94p. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasetwo/phasetwomodules.pdf>.

Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW and the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and Methodos. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(1):10-6.

Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(2):147.e1-8.

Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(2):237-45.

Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of compared with 2000-5. *BMJ*. 2008; 336(7655): 1221-32.

Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis*. 1978; 118(6Pt2):120.

Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(4):414-20.

Gien J, Kinsella JP. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(3):305-13.

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2012. Available from:
http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2012.pdf

Guimarães H, Rocha G, Pissarra S, Guedes MB, Nunes T, Vitor B. Respiratory outcomes and atopy in school-age children who were preterm at birth, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Clinics*. 2011; 66(3):425-30.

Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(1):43.e1-5.

Gough A, Linden M, Spence D, Patterson CC, Halliday HL, Mc Garvey LP. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2014; 43(3):808-16.

Gough A, Spence D, Linden M, Halliday HL, McGarvey LP. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Chest*. 2012; 141(6):1554-67.

Greenough A, Dimitriou G, Bhat RY, Broughton S, Hannam S, Rafferty GF et al. Lung volumes in infants who had mild to moderate bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 2005; 164(9):583-6.

Hacking DF, Gibson AM, Robertson C, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group (VICS) Respiratory function at age 8-9 after extremely low birth weight or preterm birth in Victoria in 1997. *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48(5):449-55.

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund O, Aksnes L, Øymar K. Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(6):487-94.

Haves DJr, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 2010; 79(5):425-36.

Hawwa RL, Hokenson MA, Wang Y, Huang Z, Sharma S, Sanchez-Esteban J. IL-10 inhibits inflammatory cytokines released by fetal mouse lung fibroblasts exposed to mechanical stretch. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(7):640-9.

Haynes DJr, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Respiration*. 2010; 79(5):425-436.

Hussain AN, Siddiqui NH, Stocker JR. Pathology of arrested acinar development in post surfactant bronchopulmonary dysplasia. *Human pathol*. 1998; 29(7):710-7.

International Study of Asthma and Allergies in Childhood-ISAAC Manual. Auckland (NZ), Munster (FRG): ISAAC Coordinating Committee; 1993. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phaseone/phaseonemanual.pdf>.

International Study of Asthma and Allergies in Childhood-ISAAC Manual Phase II. Münster (Germany): ISAAC Coordinating Committee 1998, 72p. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasetwo/phasetwomodules.pdf>.

Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(4):823-30.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(7):1723-9.

Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*. 1998; 53(1):81–94.

Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(2):167-72.

Jobe AH, Tibboel D. Update in pediatric lung disease 2013. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(9):1031-6.

Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur Respir J*. 2013; 41(3):671-6.

Kaplan E, Bar-Yishay E, Prais D, Klinger G, Mei-Zahav M, Mussaffi H et al. Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact, extremely premature infants in the post surfactant era. *Chest*. 2012; 142(3):725-33.

Keski-Nisula L, Karvonen A, Pfefferle PI, Renz H, Büchele G, Pekkanen J. Birth-related factors and doctor-diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood. *Allergy*. 2010; 65(9):1116-25

Kotecha S, Hodge R, Schaber JA, Miralles R, Silverman M, Grant WD. Pulmonary *Ureaplasma urealyticum* is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Res*. 2004; 55(1):61–8.

Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000; 82(1): 69-74.

Kotecha S, Wilson L, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in interleukin (IL)-1 beta and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Res*. 1996; 40(2):250–6.

Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013; 68(8):760-6.

Kramer BW, Kramer S, Ikegami M, Jobe AH. Injury, inflammation, and remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002; 283(2):452–9.

Kwinta P, Lis G, Klimek M, Grudzien A, Tomasik T, Poplawska K et al. The prevalence and risk factors of allergic and respiratory symptoms in a regional cohort of extremely low birth weight children (<1000g). *Ital J Pediatr*. 2013; 18:39:4.

Laic C, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009; 64(6):476-83.

Laughon MM, Smith B, Bose C. Prevention of chronic lung disease. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14(6):374–82.

Lavoie PM, Dubé MP. Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22(2):134-8.

Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 2008; 122(3):479-85.

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.

Lum S, Kirkby J, Welsh L, Marlow N, Hennessy E, Stocks J. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J*. 2011; 37(5):1199-207.

Lyon A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intra-uterine infection. *Eur J Pediatr*. 2000; 159(11):798-802

Malmberg LP, Pelkonen AS, Malmström K, Saarinen KM, Kajosaari M, Hakulinen A et al. Very low birth weight and respiratory outcome: association between airway inflammation and hyperresponsiveness. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(2):96-101.

Marba STM. Hemorragia peri-ventricular: incidência em recém-nascidos vivos e sua associação com idade gestacional, peso, crescimento intra-uterino e óbito neonatal. [Dissertação]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 1993.

Marttila R, Haataja R, Ramet M, Lofgren J, Hallman M. Surfactant protein B polymorphism and respiratory distress syndrome in premature twins. *Hum Genet* 2003; 112(1):18-23.

Martin RJ, Fanaroff AA. The preterm lung and airway: past, present, and future. *Pediatr Neonatol*. 2013; 54(4):228-34.

May C, Kennedy C, Milner AD, Rafferty GF, Peacock JL, Greenough A. Lung function abnormalities in infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 2011; 96(11):14-9.

Menezes AM, Dumith SC, Perez-Padilla R, Noal RB, Wehrmeister FC, Martínez-Mesa J et al. Socioeconomic trajectory from birth to adolescence and lung function: prospective birth cohort study. *BMC Public Health*. 2011; 27:596

Merrill JD, Ballard RA, Canaan A, Hibbs AM, Godinez RI, Godinez MH et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res*. 2004; 56(6): 918–26.

Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS [cited 2012 Jan 25]. Morbidade hospitalar do SUS—por local de internação – Brasil. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>

Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. Bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2005; 81(2) 99-110.

Moraes LS, Takano OA, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. *J Pediatr*. 2013; 89(6):559-66.

Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(1):74-80.

Nickerson BG, Taussing LM. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1980; 65(6):1140-4.

Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1990; 323(26):1793-9.

Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med*. 1967; 276(7):357-68.

Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, Herva R, Kaukola T, Hallman M. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2009; 154(1):39-43.

Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, Albanese A, Weinstein M, McGuinness G et al. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *Am J Epidemiol.* 2001; 154(6):521-9.

Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E and the ISAAC Phase Three Study Group . Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2007; 62(9):758-66.

Pérez PG, Navarro NM. Broncopulmonary dysplasia and prematurity. Short-and long-term respiratory changes. *An Pediatr.* 2010; 72(1):79.e1-16.

Pérez PG, Navarro NM, Romero Pérez MM, Sáenz RC, Pons Túbio A, Polo Padillo J. Respiratory morbidity after hospital discharge in premature infants born at <32 weeks gestation with bronchopulmonary dysplasia. *An Pediatr.* 2004; 60(2):117-24.

Pursey VA, Macpherson RI, Chernick V. Pulmonary fibroplasias following prolonged artificial ventilation of the newborn infant. *Can Med Assoc J.* 1969; 100(10): 451-7.

Ryu J, Haddad G, Carlo WA. Clinical effectiveness and safety of permissive hypercapnia. *Clin Perinatol.* 2012. 39(3):603-12.

Samet JM. A historical and epidemiologic perspective on respiratory symptoms questionnaires. *Am J Epidemiol* 1978; 108(6):435-46.

Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Pérez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondéjar-Lopez P. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 47(7):674-81.

Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol*. 2003; 8(1):39–49.

Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988; 82(4):527.

Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 37(1):43-9.

Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014; 32(1):114-25.

Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(2):121-5.

Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Naspitz CK, Vanna AT, Amorim A, et al. A asma em crianças brasileiras é problema de saúde pública? *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2004; 27(5):185-8.

Solé D, Melo CK, Camelo- Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosário NA et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian

schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr* 2007; 53(1):13-21.

Solé D. Prevalência e mortalidade por asma na cidade de São Paulo. [Tese de Livre- Docência]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina; 1997.

Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol ClinImmunol*. 1998; 8(6):376-82.

Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr*. 2006; 82(5):341-6.

Solé D, Yamada E, Vanna AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Presence of asthma and asthma related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2001; 11(2):123-8.

Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11(5):354–62.

Suguihara C, Lessa AC. Strategies to minimize lung injury in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005; 81(1 Suppl):S69-78.

Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2009; 94(3):78–83.

Thébaud B & Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: Where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care*. 2007; 175(10): 978-85.

Tooley, WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1979; 95(5 pt 2):851-8.

Torén K, Brisman J, Järholm B. Asthma and asthma –like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest*. 1993; 104(2):600-8.

Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14(6): 358-66.

Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Sole D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001; 12(2):95-101.

Viana MEG, Sargentelli GA, Arruda ALM, Wiryawan B, Rotta AT. O impacto de estratégias de ventilação mecânica que minimizam o atelectrauma em um modelo experimental de lesão pulmonar aguda. *J Pediatr*. 2004; 80(3):189-96.

Vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, Robel-Tillig E. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *Pediatr*. 2014; 164(1):40-5.

Vrijlandt EJ, Kerstjens JM, Duiverman EJ, Bos AF, Reijneveld SA. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(11):1234-40.

Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006; 117 (3 Pt 2):S52-6.

Walter EC, Ehlenbach WJ, Hotchkin DL, Chien JW, Koepsell TD. Low birth weight and respiratory disease in adulthood: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(2):176-80.

Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF, Solé D. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *J Bras Pneumol*. 2009(3); 199-205.

Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C, Gifford KL, Cook KL: Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2000; 105(2): 320–4.

Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DP et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II) rationale and methods. *Eur resp J*. 2004; 24(3):406-12.

Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WOC et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6):565-74.

Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clinimmunol*. 2002; 12(1):34-41

9 – ANEXOS**9.1- Protocolo de coleta de dados – CAISM**

RN de _____ HC _____

Dados maternos:

Gesta _____ Para _____ Cesárea _____ Aborto _____

Pré-Natal: ☐ Sim nº de consultas _____ ☐ Não

Idade Gestacional: Amenorréia _____ Ecografia _____

Hipertensão arterial materna: ☐ Sim ☐ NãoDHEG: ☐ Pré-clâmpsia ☐ Eclâmpsia

Outra doença materna: _____

Trabalho de parto prematuro: ☐ Sim (idade gestacional _____ sem) ☐ NãoCorticóide pré-natal: ☐ Sim ☐ Não ☐ Ign Tocolítico: ☐ Sim ☐ Não ☐ IgnTipo do parto: ☐ Vaginal ☐ Cesárea indicação: _____**Dados do RN:**Data de nascimento ____/____/____ Data de alta ____/____/____ Sexo: ☐ M ☐ F

PN: _____ g I G: New Ballard _____ sem Capurro _____ sem

Apgar: 1º minuto _____ 5º minuto _____

Adequação do peso p/ I.G: ☐ AIG ☐ PIGDistúrbio respiratório neonatal: ☐ Sim Qual: _____ ☐ NãoSurfactante exógeno: ☐ Sim ☐ Não Antibioticoterapia: ☐ Sim ☐ NãoOxigenioterapia: ☐ Sim ☐ Não FiO₂ Máx _____ Tempo de uso _____

Indicação _____ Tempo total _____

Forma de administração do oxigênio: _____

Uso de CPAP: ☐ Sim ☐ Não CPAP Máx _____ cmH₂O Tempo de uso _____

Indicação: _____ Tempo Total _____

VM: ☐ Sim ☐ Não Indicação: _____

PEEP Máx _____ cmH₂O Tempo de uso _____

PIP Máx _____ cmH₂O Tempo de uso _____

FR Máx _____ Tempo de uso _____

Tempo total de VM _____

Nível de PaCO₂ mínimo: _____ mmHg

PCA: ☐ Sim dias de vida ao diagnóstico: ____ d ☐ Não

Tratamento do PCA: ☐ Clínico ☐ Cirúrgico ☐ Não

Volume hídrico (ml/kg/dia): 3º dia de vida _____ (ml/kg/dia)

7º dia de vida _____ (ml/kg/dia)

Complicações da assistência prestada ao RN: ☐ Sim ☐ Não

Pneumotórax: ☐ Sim (Hipertensivo/Localização _____) ☐ Não

Enfisema intersticial: ☐ Sim (☐ Direita ☐ Esquerda ☐ Bilateral) ☐ Não

Atelectasia: ☐ Sim (Localização _____) ☐ Não

Pneumonia: ☐ Sim ☐ Não

Sepse: ☐ Sim ☐ Não Hemocultura: ☐ Positiva (_____) ☐ Negativa

Outras: ☐ Sim _____ ☐ Não

DBP: ☐ Sim ☐ Não

Tratamento instituído para DBP: ☐ Sim ☐ Não

Esquema curto de corticoterapia: ☐ Sim ☐ Não

Repetição de corticoterapia: ☐ Sim ☐ Não

Emprego de corticóide inalatório: ☐ Sim ☐ Não Tempo _____

Emprego de broncodilatador inalatório: ☐ Sim ☐ Não Tempo _____

Emprego de broncodilatador sistêmico: ☐ Sim ☐ Não Tempo _____

Complicações a longo prazo:

Crises de broncoobstrução: ☐ Sim ☐ Não

Atelectasias: ☐ Sim ☐ Não

Pneumonia: ☐ Sim ☐ Não

Dependência de O₂ na alta: ☐ Sim ☐ Não

Outras: _____

Dias de internação: _____ Peso na alta: _____

Ganho de peso/dia de internação: _____ (P alta – P nascimento / dias de internação)

Alta: ☐ Vivo ☐ Óbito Causa do óbito _____

9.2- Questionário ISAAC: QI

1. Alguma vez na vida seu filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?

☐ Sim ☐ Não

*Se respondeu **não**, passar para a questão número 6.*

2. Nos últimos 12 (doze) meses, seu filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?

☐ Sim ☐ Não

3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu filho (a) teve?

Nenhuma crise ☐
1 a 3 crises ☐
4 a 12 crises ☐
Mais de 12 crises ☐

4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência seu filho (a) teve o sono perturbado por chiado no peito?

Nunca acordou com chiado ☐
Menos de uma noite por semana ☐
Uma ou mais noites por semana ☐

5. Nos últimos 12 (doze) meses, o chiado de seu filho(a) foi tão forte a ponto de impedir que ele (a)conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

☐ Sim ☐ Não

6. Alguma vez seu filho (a) já teve asma?

☐ Sim ☐ Não

7. Nos últimos 12 (doze) meses, seu filho (a) já teve chiado no peito após exercícios físicos?

☐ Sim ☐ Não

8. Nos últimos 12 (doze) meses seu filho (a)teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

☐ Sim ☐ Não

- 75

Sua Casa: Nesta seção perguntamos o número de crianças presentes na casa da criança/adolescente. Para cada questão forneça resposta sobre a casa onde a criança/adolescente vive no presente e onde viveu durante o primeiro ano de vida (em caso de mudança, por favor, escolha o local onde a criança/adolescente passou a maior parte da sua vida durante o primeiro ano de vida). Não deixe de assinalar as duas colunas.

11. Seu filho divide o quarto com alguém?

Sim	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Não	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Quantos?	No presente	No primeiro ano

12. Quais dos seguintes animais foram mantidos no interior da casa?

Cão	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Gato	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Outro animal de pêlo	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Pássaros	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Outros	☐ No presente	☐ No primeiro ano

13. Seu filho teve contato, pelo menos uma vez por semana, com algum desses animais, fora de sua casa?

Cão	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Gato	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Animais de fazenda	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Outros	☐ No presente	☐ No primeiro ano

14. A mãe da criança/adolescente fumou ou fuma?

Sim	☐ No presente	☐ No primeiro ano	☐ Na Gestação
Não	☐ No presente	☐ No primeiro ano	☐ Na Gestação

15. Alguém fuma dentro da casa da criança/adolescente?

† ☐ Sim ☐ Não

16. A casa da criança/adolescente tem mofo visível nas paredes do teto?

Sim	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Não	☐ No presente	☐ No primeiro ano

17. Que tipo de forração há no quarto de dormir da criança/adolescente?

Carpete	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Piso frio	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Madeira	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Contrapiso	☐ No presente	☐ No primeiro ano

18. Que tipo de travesseiro o seu filho usa ou usou?

Espuma	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Fibra sintética	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Pena	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Sem travesseiro	☐ No presente	☐ No primeiro ano

19. Que tipo de roupa de cama o seu filho usa ou usou?

Edredom	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Cobertor de lã	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Colcha de algodão	☐ No presente	☐ No primeiro ano

20. Como você descreve a vizinhança de sua casa?

Rural	☐ No presente	☐ No primeiro ano
Urbana	☐ No presente	☐ No primeiro ano

21. Quantas vezes (em média) seu filho consome estes alimentos?

	Nunca ou <1x/sem	1-6x/sem	1x/dia
Carne	☐	☐	☐
Peixe	☐	☐	☐
Frutas frescas	☐	☐	☐
Vegetais crus	☐	☐	☐
Vegetais cozidos	☐	☐	☐
Suco de frutas	☐	☐	☐
Refrigerantes	☐	☐	☐

9.4-Protocolo de coleta de dados atual**IDENTIFICAÇÃO:**

Data: ____/____/____ Entrevistado: pai () mãe () Outro/ nome: _____
Nome da criança/adolescente: _____ HC: _____
Data nascimento.: ____/____/____ Idade (anos): _____ Sexo: M () F () Etnia: _____
Nome mãe: _____
Nome pai: _____
Endereço: _____
Bairro: _____ Cidade-UF _____ CEP: _____ - _____
Telefone res.: _____ Telefone cel.: _____ Telefone contato: _____
Procedência: Campinas () Rural () Urbano ()
Outros () Qual?: _____ Rural () Urbano ()

ANTECEDENTES PESSOAIS:

Idade do primeiro episódio de chiado: _____
Média de quantas crises de asma por ano: _____
Uso de medicação de rotina: _____
Uso de medicação de alívio: _____
Pneumonia: Não () Sim () Quantas? _____
Dermatite atópica: Não () Sim ()
Rinite alérgica: Não () Sim ()
Bronquiolite: Não () Sim () Idade (meses) da primeira: _____
Urticária: Não () Sim ()
Doenças cardíacas: Não () Sim ()
Cirurgia: Não () Sim () Quais? _____
Internações: Não () Sim () Motivo: _____
Alergia à medicação? Não () Sim () Quais? _____

ANTECEDENTES FAMILIARES:

	Asma Brônquica	Rinite Alérgica	Dermatite Atópica	Urticária
Pai				
Mãe				
Irmãos				
Avô materno				
Avó materna				
Avô paterno				
Avó paterna				

EXAME FÍSICO

Peso (kg): _____ Estatura (cm): _____ IMC (est/peso²): _____

PA(mmHg): _____ FC: _____ bpm FR: _____ rpm SpO2: _____ %

Sinais e sintomas: _____

Ausculata pulmonar:

Normal () Alterada () _____

Ausculata cardíaca:

Normal () Alterada () _____

Diagnósticos:

9.5-Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI)

	LABORATÓRIO DE FUNÇÃO PULMONAR CIPED – CENTRO DE INVESTIGAÇÃO EM PEDIATRIA HOSPITAL DE CLÍNICAS – UNICAMP
---	--

TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA – TCHI

Data: _____ HC: _____
 Nome: _____ Sexo: _____
 Data de Nascimento: _____ Idade: _____
 Hipótese Diagnóstica: _____
 Protocolo de Estudo: _____
 Uso de medicamentos que interferem no teste:
 () Não () Sim Data da última dose: _____

EXTRATO	PÁPULA	ERITEMA
Controle Negativo		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>		
<i>Dermatophagoides farinae</i>		
<i>Blomia tropicalis</i>		
<i>Blatella germânica</i>		
Mix de fungos		
<i>Canis familiaris</i>		
<i>Felis domésticus</i>		
Controle positivo		

REGISTRO DOS RESULTADOS APÓS 15 MINUTOS

GRAU	PRICK TESTE	INTRADÉRMICO
ZERO	Mesmo tamanho solução salina	Mesmo tamanho solução salina
1+	<2mm pápula e ≤ 20mm eritema	5-10mm pápula e eritema 11-20mm
2+	2-4mm pápula e ≥ 20mm eritema	5-10mm pápula e eritema 21-30mm
3+	4-8mm pápula e ≥ 20mm eritema	5-10mm pápula ou pseudo+eritema 31-40mm
4+	>8mm pápula e ≥ 20mm eritema	>15mm pápula ou pseudo+eritema >40mm

Localização do teste: _____

Teste realizado por: _____

9.6.-Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 23/07/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 569/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0442.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS RELACIONADAS À ASMA EM ESCOLARES E ADOLESCENTES NASCIDOS PREMATUROS COM PESO INFERIOR A 1500 GRAMAS COM E SEM DISPLASIA BRONCOPULMONAR”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Emilia da Silva Gonçalves

INSTITUIÇÃO: CIPED/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/06/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 23/07/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Determinar e comparar a prevalência de asma e de variáveis clínicas a ela relacionadas, nos recém nascidos de muito baixo peso (RNMBP) com e sem diagnóstico de displasia bronco pulmonar (DBP) e estabelecer a associação entre as variáveis clínicas e o diagnóstico de DBP.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo comparativo, observacional, de coorte transversal com componentes analítico. Serão coletados dados dos prontuários dos pacientes RN nascidos no CAISM com < 37 semanas e com peso inferior a 1500g, entre 2000-2003. Para o grupo controle, serão selecionados os cerca de 300 pais ou responsáveis de crianças e adolescentes prematuros com < 37 semanas e < 1500 g (???). Serão excluídos os RN com malformações maiores (anel, vascular, hérnia diafragmática, seqüestro ou alterações maiores de deformidades da caixa torácica e outras doenças obstrutiva pulmonares, entre elas fibrose cística de discinesia ciliar). Serão excluídos os pais ou responsáveis que foram transferidos para outros serviços e que tiveram perda de seguimento ou aqueles que se recusarem a participar. Os pais serão contatados e convidados a participar do estudo. Responderão a um questionário (ISAAAC, validado no Brasil). Responderão ao questionário no laboratório de função pulmonar do CIPED da UNICAMP. Os dados coletados serão inseridos no banco de dados e analisados no programa SPSS. O projeto será financiado com recursos do LAFIP.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

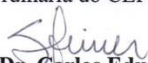
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de junho de 2010.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 25/10/11
(PARECER CEP: N° 569/2010)

PARECER

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS RELACIONADAS À ASMA EM ESCOLARES E ADOLESCENTES NASCIDOS PREMATUROS COM PESO INFERIOR A 1500 GRAMAS COM E SEM DISPLASIA BRONCOPULMONAR”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Emilia da Silva Gonçalves

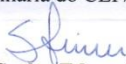
II – PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP aprovou o Relatório Parcial, apresentado em outubro de 2011, do protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de outubro de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

9.7-Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO RELACIONADOS À ASMA EM ESCOLARES E ADOLESCENTES NASCIDOS PREMATUROS, COM MUITO BAIXO PESO, COM E SEM DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Prezados pais ou responsáveis,

A displasia broncopulmonar é a doença pulmonar crônica mais frequente nos recém-nascidos prematuros e pode provocar várias alterações no desenvolvimento dos pulmões. As doenças alérgicas, como a asma, atingem um grande número de crianças e vem aumentando nos últimos anos em nosso meio. Estamos realizando este estudo para avaliar a presença de asma em crianças e adolescentes que foram prematuras e que apresentaram displasia broncopulmonar e avaliar a relação entre as duas doenças.

Pedimos que os senhores pais ou responsáveis respondam a um questionário escrito. A sua participação é voluntária, mas precisamos do seu consentimento prévio por escrito. Informo também que será mantido sigilo dos dados de informação fornecidos, sendo divulgados apenas os dados relacionados à pesquisa.

Este estudo não vai interferir no tratamento habitual de seu (sua) filho (a). A qualquer momento o Sr.(a) poderá suspender esta autorização, o que não incorrerá em nenhum prejuízo no tratamento que seu (sua) filho (a) venha a necessitar.

Estamos a disposição para esclarecer qualquer dúvida a respeito dessas ou outras informações necessárias. Nossos telefones: Dra. Emília da Silva Gonçalves (19) 81117988 / 32556115 e Dr. José Dirceu Ribeiro (19) 35218983. O telefone do Comitê de Ética e Pesquisa é (19) 3521-8936.

Desde já agradecemos por sua atenção.

Emília da Silva Gonçalves

Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

Eu, _____ portador do
RG _____ e na qualidade de responsável legal pelo
menor _____ residente à rua
_____, nº _____, bairro
_____, cidade _____,
CEP _____, fone (____) _____, após ter
lido este consentimento livre esclarecido, declaro que entendi todas as
informações fornecidas sobre minha participação na pesquisa e autorizo a
divulgação dos dados obtidos pela pesquisa para fins científicos.

Pesquisador Responsável

Responsável pelo paciente

9.8-.Certificado do exame de qualificação



DIRETORIA ACADÊMICA
EXAME DE QUALIFICAÇÃO
PÓS-GRADUAÇÃO

FOLHAS

PROCESSO

RUBRICA

RA ALUNO 107350	NOME EMÍLIA DA SILVA GONÇALVES	
CURSO CODIGO 44	NÍVEL M	NOME SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CODIGO AB		
NOME Saúde da Criança e do Adolescente		
TIPO DE EXAME ☐ ÁREA ☒ GERAL		DATA DO EXAME / AVALIAÇÃO 14 de abril de 2014
		AVALIAÇÃO ☒ APROVADO ☐ REPROVADO

PARECER:

O(a) aluno(a) apresentou a aula intitulada: "*Associação entre variáveis clínicas relacionadas à asma em escolares nascidos prematuros, com muito baixo peso, com e sem displasia broncopulmonar*" e foi considerado(a) aprovada.

PRESIDENTE NOME	MATRICULA	ASSINATURA
Prof(a). Dr(a). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO	49964	
MEMBRO NOME	MATRICULA	ASSINATURA
Prof(a). Dr(a). CELIZE CRUZ BRESCIANI ALMEIDA	324707	
MEMBRO NOME	MATRICULA	ASSINATURA
Prof(a). Dr(a). MILENA BAPTISTELLA GROTTA		
MEMBRO NOME	MATRICULA	ASSINATURA
COORDENADOR DA CPG DATA	CARIMBO / ASSINATURA	

Prof. Dr. Lício A. Velloso
Coordenador de Comissão de Pós-Graduação
FCM/UNICAMP
Matrícula 28314-8

Oac em 22/04/2014

9.9- Participação da 7ª Semana de Pesquisa da FCM-Unicamp_Poster



(14.82) ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS RELACIONADAS À ASMA EM ESCOLARES E ADOLESCENTES NASCIDOS PREMATUROS, COM MUITO BAIXO PESO, COM E SEM DISPLASIA BRONCOPULMONAR.

Gonçalves, Emília Silva ; Toro, Adyléia A. D. Contrera; Filho, Francisco Mezzacappa; Severino, Silvana Dalge; Ribeiro, Maria Ângela G. O.; Morcillo, André Moreno ; Marson, Fernando A. L. ; Ribeiro, José Dirceu ;

Resumo: Objetivo: determinar e comparar a prevalência e fatores de risco para asma em escolares e adolescentes que nasceram com muito baixo peso(RNMBP), <1500gramas, com e sem displasia broncopulmonar(DBP). **Método:** Estudo comparativo, observacional, de corte transversal com componente analítico. Aplicou-se aos pais, o questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood(ISAAC) e aos sujeitos o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI). **Resultados:** Sexo masculino: 33/54(61,1%), idade: 9,9±0,92 anos. Sexo feminino: 21/54(38.9%) com idade: 9,9±0,90 anos; (p=0,810). Não houve diferença estatística para peso de nascimento entre os gêneros (p=0,423). Caucasoides: 47/54(87%). A idade foi menor no grupo com DBP (9,5+085 vs 10,1+0,86) p=0,014. A média de peso ao nascer também foi menor no grupo com DBP (916,7±251,2 vs 1171,3±190,5) p=0,001. A prevalência de asma entre os RNMBP foi 17/54(31,5%). No grupo com DBP foi 6/18(33,3%)IC95%: 13,3-59,0 e no grupo sem DBP de 11/36(30,6%) IC95%: 16,3–48,1 (p>0,005). Não houve associação entre DBP e gravidade da asma (p=0,620) e entre DBP e número de pneumonias (p=1,000). Nos fatores de risco da asma houve associação entre asma e uso de cobertor de lã no primeiro ano de vida (p=0,026). No grupo com asma o TCHI foi positivo em 13/17(76,5%) e no grupo sem asma 23/37(62,2%) (p=0,364) OR: 1,954(0,473-9,884). **Conclusão:** Os RNMBP avaliados entre 7,9 e 11,5 anos de idade, com e sem DBP, tiveram prevalências elevadas de asma, porem sem diferença estatística entre os grupos. Os fatores de risco para asma não foram estatisticamente diferente entre os grupos estudados.

Palavras chave: displasia broncopulmonar; prematuridade; asma

9.10- Participação do XXXVII Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia, XIII Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória e X Congresso Sulamericano de Broncologia_Pôster

