

Fatores associados à sibilância recorrente no primeiro ano de vida entre recém-nascidos prematuros provenientes de Unidades de Terapia Intensiva Neonatais

Andréia Caroline Ribeiro Ramos ¹
 <https://orcid.org/0000-0001-7850-2340>

Lucineia de Pinho ⁵
 <https://orcid.org/0000-0002-2947-5806>

Patrícia Soares Castro ²
 <https://orcid.org/0000-0002-5364-4737>

Antônio Prates Caldeira ⁶
 <https://orcid.org/0000-0002-9990-9083>

Rafael Gomes Souza ³
 <https://orcid.org/0000-0002-0532-857X>

Jair Almeida Carneiro ⁴
 <https://orcid.org/0000-0002-9501-918X>

^{1,3,4,5,6} Universidade Estadual de Montes Claros. Av. Dr. Rui Braga, Prédio 6. Campus Universitário Darcy Ribeiro. Montes Claros, MG, Brasil. CEP: 39.401-089. E-mail: antonio.caldeira@unimontes.br

² Faculdades Integradas Pitágoras Montes Claros. Montes Claros, MG, Brasil.

Resumo

Objetivos: determinar a prevalência e fatores associados à sibilância recorrente no primeiro ano de vida entre recém-nascidos prematuros egressos de Unidades de Terapia Intensiva Neonatais, na cidade de Montes Claros, norte de Minas Gerais.

Métodos: estudo transversal, com coleta de dados em prontuários de ambulatório de seguimento, entrevistas com mães e, eventualmente, consultas aos prontuários hospitalares. Foram realizadas análises bivariadas entre as características sociodemográficas e clínicas e a sibilância recorrente. As variáveis associadas ao desfecho até um nível de significância de $p \leq 20\%$ foram analisadas por regressão logística binária e as associações definidas pelas Odds Ratios e respectivos intervalos de confiança de 95%. Somente variáveis associadas a um nível de significância de 5% foram mantidas no modelo final de regressão logística.

Resultados: entre 277 crianças estudadas, cerca de um quinto (21,3%) eram prematuros de extremo baixo peso e mais da metade (60,7%) tinha peso de nascimento abaixo de 1500 gramas. A prevalência de sibilância recorrente foi de 14,4% (IC95%=10,3-18,4). Ventilação mecânica (OR=2,12; IC95%= 1,09-4,76; $p=0,030$) e tempo de oxigenioterapia ≥ 15 dias (OR=2,49; IC95%=1,12-5,00; $p=0,010$) foram os fatores de risco para o evento.

Conclusão: existe uma elevada prevalência de sibilância recorrente no grupo avaliado e as variáveis associadas reiteram o risco do uso prolongado de oxigenioterapia e da ventilação mecânica para recém-nascidos prematuros.

Palavras-chave Recém-nascido prematuro, Sons respiratórios, Prevalência, Fatores de risco



Introdução

A sobrevivência de recém-nascidos prematuros e de baixo peso tem sido progressivamente maior graças aos avanços tecnológicos incorporados aos cuidados de Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN).¹ Entretanto, a maioria dessas crianças sofre muitas intercorrências após o nascimento, como insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, quadros infecciosos e hemorrágicos e necessitam de acompanhamento ambulatorial especializado após alta hospitalar.² O seguimento de crianças egressas de UTIN evidencia muitos casos de reinternações, atraso do crescimento e desenvolvimento, sequelas visuais e auditivas e problemas respiratórios na vida futura.³⁻⁵

O uso prolongado de oxigenioterapia, com ou sem ventilação mecânica, a ocorrência de pneumonia neonatal e outras alterações da função pulmonar são exemplos de fatores que tornam os recém-nascidos prematuros e de baixo peso particularmente vulneráveis ao surgimento de afecções respiratórias nos primeiros anos de vida.^{6,7} As adaptações necessárias ao desenvolvimento pulmonar do prematuro (fisiológicas ou não) predis põem ao surgimento de doenças como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica na infância e idade adulta.⁷

A displasia broncopulmonar (DBP) representa a principal sequela respiratória para os recém-nascidos prematuros, apresentando-se com episódios de tosse, sibilância e necessidade de suplementação de oxigênio, evoluindo muito frequentemente com comprometimento da função pulmonar na vida futura.⁸⁻¹⁰ Porém, além da DBP, a ocorrência de episódios de sibilância nos primeiros meses de vida estão amplamente associados à baixa idade gestacional e baixo peso ao nascer e podem também comprometer significativamente a qualidade de vida dessas crianças.^{7,10,11}

No Brasil, existem poucos estudos que investigam a morbidade respiratória de prematuros ou recém-nascidos de baixo peso nos primeiros anos de vida, incluindo, além da DBP, pneumonias, internações hospitalares por causa respiratória e a presença de sibilos recorrentes.^{7,12-14} Considerando que existe um aumento da sobrevivência de crianças muito prematuras, é necessário ampliar o conhecimento sobre o perfil de morbidade desse grupo, de modo a oferecer orientações oportunas aos serviços de atenção neonatal. Além das infecções do trato respiratório inferior, a sibilância recorrente, definida como a ocorrência de três ou mais episódios de sibilância aferidos por diagnóstico médico no primeiro ano de vida, representa uma importante

morbidade a ser estudada, devido ao seu impacto social e econômico.¹⁵

Alguns fatores já se mostraram associados com a maior morbidade respiratória no primeiro ano de vida, especialmente de crianças nascidas prematuramente, como alterações ou doenças decorrentes da imaturidade pulmonar,¹⁶ uso de ventilação mecânica,¹³ infecção pelo vírus sincicial respiratório, sexo masculino e baixo peso¹⁷ e uso prolongado de oxigenioterapia.^{9,12} Todavia, ainda são poucos os estudos que avaliam especificamente os fatores associados à sibilância recorrente entre prematuros no mesmo período.

O presente estudo teve como objetivo identificar a prevalência e os fatores maternos, perinatais e neonatais associados à sibilância recorrente no primeiro ano de vida entre recém-nascidos prematuros, de alto risco, acompanhados em um ambulatório de seguimento no norte de Minas Gerais.

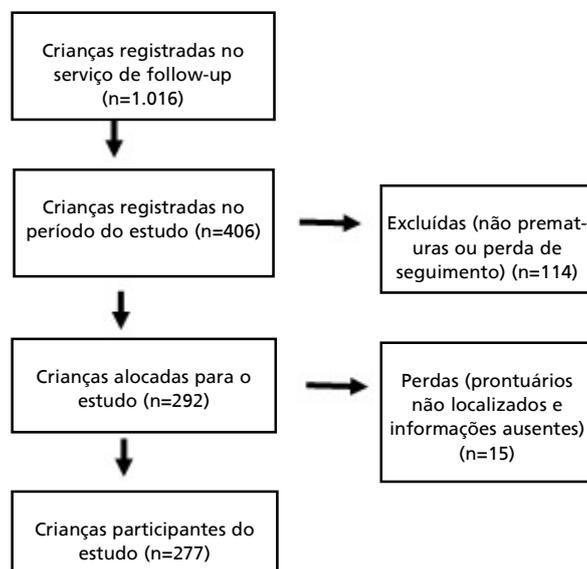
Métodos

Trata-se de estudo transversal conduzido a partir do acompanhamento de recém-nascidos assistidos pelo ambulatório de seguimento de recém-nascidos de alto risco vinculado à Secretaria Municipal de Saúde, na cidade de Montes Claros, ao norte de Minas Gerais. A cidade tem população estimada de 410 mil habitantes e conta com apenas um ambulatório de seguimento para recém-nascidos de alto risco, onde são acompanhadas, com assistência interdisciplinar, crianças egressas das duas únicas UTIN da cidade, ambas públicas. Os dados foram obtidos por meio da análise dos prontuários das crianças cadastradas a partir da alta da UTIN, entrevistas com as mães e, eventualmente, consultas aos prontuários hospitalares (quando faltavam dados nos prontuários ambulatoriais e as mães não sabiam informar).

Foram inseridas no estudo crianças registradas no serviço a partir do ano de 2014, de modo a evitar as limitações de dados mais antigos. Para o cálculo amostral considerou-se uma prevalência de 17% de episódios de sibilância recorrente no primeiro ano de vida,¹⁵ uma margem de erro de 4%, com nível de confiança de 95%, o que definiu um número mínimo de 264 crianças a serem avaliadas. Definiu-se como critérios de inclusão crianças nascidas prematuramente (Idade gestacional < 37 semanas, segundo registro no prontuário) egressas das UTIN, regularmente acompanhadas ao longo do primeiro ano de vida, isto é, assíduas nas consultas mensais, bimestrais ou trimestrais definidas pelo serviço. Foram excluídas as crianças cujas mães não tinham infor-

Figura 1

Fluxograma do processo de seleção da amostra de recém-nascidos acompanhados em serviço de *follow-up*. Montes Claros (MG); 2018.



mações precisas sobre as condições de gestação e nascimento e aquelas cujos dados mais relevantes não estavam presentes ou registrados nos respectivos prontuários. O fluxograma do processo de alocação das crianças envolvidas no estudo está apresentado na Figura 1.

Embora exista um instrumento específico para avaliar a sibilância recorrente em lactentes com entrevista às famílias,¹⁸ optou-se pela não utilização do instrumento, posto que o grupo avaliado incluía dados só pesquisados em prontuários e constituído por crianças nascidas prematuramente. O instrumento de coleta de dados foi construído a partir dos objetivos específicos do estudo abordando características maternas, condições de gestação e parto e intercorrências no pós-parto, durante a permanência nas UTIN. Foram ainda coletadas informações referentes ao acompanhamento das crianças ao longo do primeiro ano de vida.

A coleta de dados foi realizada por dois estudantes de iniciação científica, especialmente treinados para identificação dos dados em prontuários e entrevistas com as mães e, eventualmente, esclarecimentos junto à equipe de profissionais que acompanhavam as crianças. A seleção dos prontuários foi realizada de forma aleatória, por amostragem aleatória simples, a partir da seleção consecutiva de prontuários, considerando para

alocação da criança, o critério de inclusão de acompanhamento completo no serviço ao longo do primeiro ano de vida. O período de coleta de dados foi de fevereiro a dezembro de 2018 e incluiu crianças acompanhadas entre 2014 a 2018.

A variável dependente foi a ocorrência de, pelo menos, três episódios de sibilância ao longo do primeiro ano de vida, registrados no prontuário da criança e/ou informados pela mãe com relato de uso de medicação inalatória. As condições de gestação e parto e as intercorrências neonatais foram as variáveis independentes. A análise descritiva do grupo foi realizada por meio da distribuição de frequências. Após análises bivariadas, seguiu-se análise de regressão logística binária (método *backward*) para avaliação conjunta de todas as variáveis que se mostraram associadas até o nível de 20% ($p < 0,20$) na análise inicial. As magnitudes das associações foram definidas pelos *odds ratios* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para o modelo final, o nível de significância foi definido em 5%. O ajuste do modelo múltiplo final foi feito por meio do teste de Hosmer-Lemeshow. Todos os dados coletados foram codificados e analisados através do *software* IBM-SPSS for Windows versão 22.0.

O projeto da pesquisa foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sede do estudo, com registro CAAE

58699016.8.0000.5146 e parecer de aprovação nº 1.800.915.

Resultados

Foram coletados dados referentes a 277 crianças, com ligeiro predomínio do sexo masculino (54,2%). A maioria das mães registrava parto anterior (57,8%) e o tipo de parto foi predominantemente operatório (68,2%). A história gestacional revelou que a maior parte das mães registrou alguma intercorrência durante a gestação, entre as quais, a hipertensão arterial foi a mais citada (35,7%). A análise da idade

gestacional e do peso de nascimento revelou que pouco mais de um quinto dos recém-nascidos era de extremo baixo peso e mais da metade dos recém-nascidos tinha peso de nascimento abaixo de 1500 gramas. (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta a distribuição de frequência das principais intercorrências apresentadas pelo grupo avaliado durante o período de permanência na UTIN. Mais de dois terços das crianças tiveram o tempo de uso de oxigenioterapia superior a 15 dias (66,5%).

A ocorrência de pelo menos três episódios de sibilância (sibilância recorrente) no primeiro ano de

Tabela 1

Características gestacionais e de parto de recém-nascidos prematuros acompanhados em ambulatório de seguimento de alto risco no norte de Minas Gerais; Montes Claros, 2014-2018.

Variáveis	N	%
Paridade materna		
Primípara	127	42,2
Múltipara	150	57,8
Intercorrências maternas na gestação		
Hipertensão	99	35,7
Diabetes	13	4,7
Infecções	29	10,5
Nenhuma referida	112	40,4
Outros	24	8,7
Uso corticoide pré-natal		
Sim	142	51,3
Não	135	48,7
Tempo de bolsa rota (horas)		
> 18	67	24,2
≤ 18	210	75,8
Tipo de parto		
Normal	88	31,8
Operatório	189	68,2
Sexo		
Masculino	150	54,2
Feminino	127	45,8
Idade gestacional (semanas)		
< 28	31	11,2
28-32	169	61,0
> 32	77	27,8
Apgar 5º min		
≥ 7	194	70,0
< 7	83	30,0
Peso ao nascer (g)		
< 1.000	59	21,3
1.000 - 1.499	109	39,4
≥ 1.500	109	39,4
Classificação do recém-nascido*		
AIG	182	65,7
PIG	85	30,7
GIG	10	3,6

* AIG= Adequado para idade gestacional; PIG= Pequeno para idade gestacional; GIG= Grande para idade gestacional.

vida foi registrada para 40 crianças acompanhadas (14,4%). A Tabela 3 apresenta o resultado das análises bivariadas entre as características estudadas do grupo e o registro de sibilância recorrente. As variáveis que se mostraram associadas até o nível de 20% ($p < 0,20$) foram analisadas de forma conjunta por meio de regressão logística binária.

As variáveis que, após análise múltipla, se mostraram associadas com maior ocorrência de sibilância de repetição foram o registro de uso de ventilação mecânica ($p = 0,030$; OR=2,12; IC95%=1,09-4,76) e tempo de oxigenioterapia igual ou superior a 15 dias ($p = 0,010$; OR=2,49; IC95%=1,12-5,00) (Tabela 4).

Tabela 2

Principais intercorrências registradas em UTIN para recém-nascidos prematuros acompanhados em ambulatório de seguimento de alto risco no norte de Minas Gerais; Montes Claros, 2014-2018.

Variáveis	N	%
Tempo de oxigenioterapia (dias)		
< 7	63	22,7
7 - 14	30	10,8
15-29	124	44,8
> 30	60	21,7
Uso de aminas vasoativas		
Não	190	68,6
Sim	87	31,4
Sepse		
Não	112	40,4
Sim	165	59,6
Hemotransfusão		
Não	182	65,7
Sim	95	34,3
Intercorrências neurológicas		
Não	226	81,6
Sim	51	18,4

UTIN= Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

Tabela 3

Associação entre características do grupo estudado e registro de sibilância recorrente no primeiro ano de vida (análises bivariadas), para recém-nascidos prematuros acompanhados em ambulatório de seguimento de alto risco no norte de Minas Gerais; Montes Claros, 2014-2018.

Variável	Sibilância de repetição				p	OR bruto (IC95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Sexo					0,252	
Feminino	15	11,8	112	88,2		0,67 (0,34 - 1,33)
Masculino	25	16,7	125	83,3		1,0
Paridade materna					0,067	
Primípara	13	10,2	114	89,8		0,52 (0,26-1,06)
Múltipara	27	18,0	123	82,0		1,0
Corticoide anteparto					0,607	
Não	21	15,6	114	84,8		1,19 (0,61-2,33)
Sim	19	13,4	123	86,6		1,0

continua

OR= odds ratio.

Tabela 3

conclusão

Associação entre características do grupo estudado e registro de sibilância recorrente no primeiro ano de vida (análises bivariadas), para recém-nascidos prematuros acompanhados em ambulatório de seguimento de alto risco no norte de Minas Gerais; Montes Claros, 2014-2018.

Variável	Sibilância de repetição				p	OR bruto (IC95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Tempo de bolsa rota (horas)					0,788	
> 18	9	13,4	58	86,6		0,89 (0,40- 1,99)
≤ 18	31	14,8	179	85,2		1,0
Tipo de parto					0,227	
Operatório	24	12,7	165	87,3		1,23 (0,77 – 3,05)
Normal	16	18,2	72	81,8		1,0
Nota de Apgar					0,137	
< 7	8	9,6	75	90,4		0,54 (0,24- 1,22)
≥ 7	32	16,5	162	93,5		
Reanimação ao nascer					0,507	
Sim	21	15,9	111	84,1		1,25 (0,64-2,46)
Não	19	13,1	126	86,9		
Tempo de oxigenioterapia (dias)					0,019	
≥ 15	33	19,9	151	82,1		2,68 (1,14-6,33)
< 15	7	7,5	86	92,5		1,0
Uso de ventilação mecânica					0,022	
Sim	30	18,5	132	81,5		2,39 (1,12-5,10)
Não	10	8,7	105	91,3		1,0
Peso de nascimento (g)					0,259	
< 1.000	12	20,3	47	79,7		1,48 (0,65-3,39)
1.000 - 1.499	12	11,0	97	89,0		0,72 (0,32-1,60)
≥ 1.500	16	14,7	93	85,3		1,0
Idade gestacional (semanas)					0,048	
< 28	9	29,0	22	71,0		3,09 (1,09-8,76)
28-32	22	13,0	147	87,0		1,13 (0,49-2,59)
> 32	9	11,7	68	88,3		1,0
Uso de aminas vasoativas					0,102	
Sim	17	19,5	70	80,5		1,76 (0,89-3,50)
Não	23	12,1	167	87,9		1,0
Hemotransfusão					0,024	
Sim	20	21,1	75	78,9		2,16 (1,10-4,25)
Não	20	11,0	162	89,0		1,0
Sepse					0,449	
Sim	26	15,8	139	84,2		1,31 (0,65-2,64)
Não	14	12,5	98	87,5		1,0

OR= odds ratio.

Discussão

Os resultados do presente estudo revelam uma elevada prevalência de sibilância recorrente entre prematuros egressos de UTIN, ao longo do primeiro ano de vida. Todavia, a prevalência observada foi ligeiramente inferior ao que registra um grande estudo conduzido por Mallol *et al.*,¹⁵ com mais de

12 mil lactentes em diversos países da América Latina. Outro estudo de seguimento com crianças moderadamente prematuras (32 a 35 semanas) registrou uma frequência de 17,8% para sibilância recorrente referida pelos pais.¹⁹ Os resultados de um estudo espanhol revelaram prevalência de 18,8%, também para a faixa de idade gestacional de 32 e 35 semanas.²⁰ A variabilidade dos resultados entre os

Tabela 4

Variáveis associadas ao registro de sibilância recorrente no primeiro ano de vida (regressão logística binária), para recém-nascidos prematuros acompanhados em ambulatório de seguimento de alto risco no norte de Minas Gerais; Montes Claros, 2014-2018.

Variáveis	p	OR ajustada (IC95%)
Paridade materna	0,079	
Primípara		0,47 (0,20-1,09)
Multípara		1,0
Nota de Apgar	0,067	
< 7		0,45 (0,19- 1,17)
≥ 7		
Tempo de oxigenioterapia (dias)	0,010	
≥ 15		2,49 (1,12-5,00)
< 15		1,0
Uso de VM	0,030	
Sim		2,12 (1,09-4,76)
Não		1,0
Idade gestacional (semanas)	0,138	
< 28		1,96 (0,81-4,75)
28-32		1,02 (0,88-2,20)
> 32		1,0
Uso de aminas	0,463	
Sim		1,32 (0,59-2,97)
Não		1,0
Hemotransusão	0,231	
Sim		1,66 (0,72-3,80)
Não		1,0

OR= *odds ratio*.

Teste do ajuste de Hosmer e Lemeshow: $p=0,119$.

estudos pode ser justificada pelo público avaliado, considerando a inclusão ou não prematuros, o grau de prematuridade do grupo e do número de episódios que definem a sibilância recorrente.

Existem poucos estudos no Brasil que abordam a morbidade respiratória em prematuros, embora vários autores destaquem a relevância do tema e abordem temas correlatos em seus trabalhos.^{10,12-14,16} Em um estudo com prematuros egressos de uma UTIN ao longo do primeiro ano de vida, os autores registraram uma prevalência de 27,8% de síndrome obstrutiva de vias aéreas, que foi definida pela presença de sibilância de repetição (dois ou mais episódios de sibilos que causassem falta de ar, cansaço ou dificuldade respiratória).¹² Nesse caso, a prevalência mais elevada pode ser decorrente do conceito assumido para a sibilância de repetição. Em estudo mais recente, os autores registram uma prevalência de 27,4% para a sibilância recorrente em um ano, mas o estudo, embora incluisse apenas crianças nascidas prematuramente, não foi restrito ao primeiro ano de vida.¹⁴

Outro estudo nacional realizado em cinco capitais brasileiras revelou uma prevalência bem maior de sibilância recorrente entre recém-nascidos de baixo peso, que alcançou valor de 28%.⁶ As circunstâncias de coleta de dados, entretanto, limita a possibilidade de comparação com os achados desta pesquisa, uma vez que o referido estudo ocorreu ao longo de cinco anos, apenas com entrevistas às mães, sem confirmação de diagnóstico médico e com análise restrita ao baixo peso, o que não define prematuridade.

A literatura científica registra uma inequívoca associação entre a prematuridade e desenvolvimento futuro de doenças pulmonares na infância, independentemente do registro de displasia broncopulmonar.^{7,21,22} Para Friedrich *et al.*,¹⁶ tanto a prematuridade em si, quanto as intervenções e cuidados necessários à manutenção da vida dos prematuros alteram de forma aparentemente permanente, em maior ou menor grau, o desenvolvimento do sistema respiratório. Outros autores registram ainda a associação entre prematuridade e hiperresponsividade

brônquica.²³

A associação entre prematuridade e sibilância é robusta, mesmo quando são ajustados, para os diferentes estudos, os conceitos de prematuridade (diferentes idades gestacionais) e asma (diagnóstico médico, familiar, sibilância de repetição).²⁴ Os mecanismos precisos que explicariam a associação entre prematuridade e quadros de sibilância (sibilância recorrente ou asma) ainda não estão bem esclarecidos, apesar dos modelos propostos. Em um grande estudo de revisão sistemática com metanálise que abordou a associação entre prematuridade e asma, os autores concluem que nem um persistente volume reduzido das vias aéreas de crianças nascidas prematuramente, nem a presença de citocinas inflamatórias nas vias aéreas dessas crianças, nem uma eventual maior velocidade de crescimento poderiam explicar consistentemente a associação. Os autores sugerem que novos estudos devam ser desenvolvidos para um melhor conhecimento das adaptações de desenvolvimento de pulmões prematuros.²⁵

Em síntese, as conclusões dos estudos mais robustos destacam que a associação entre sibilância na vida futura (a partir do primeiro ano de vida) e nascimento prematuro podem estar associadas aos cuidados prestados ao recém-nascido.^{24,25} Na análise dos fatores associados à sibilância de repetição no presente estudo, que incluiu somente crianças nascidas prematuramente, duas variáveis se mostraram associadas após análise múltipla e ambas relacionadas à utilização de recursos de suplementação respiratória: o tempo de oxigenioterapia por período igual ou superior a 15 dias e o uso de ventilação mecânica.

Em relação aos danos associados ao uso prolongado da oxigenioterapia no período neonatal, já existe uma associação bem consolidada com a displasia broncopulmonar (DBP). Alguns estudos incluindo modelos animais já identificaram que a exposição ao oxigênio em elevadas concentrações, por si só, induz à inflamação, fibrose e enfisema em pulmões imaturos.^{26,27} Para alguns autores, o uso abusivo do oxigênio tende a produzir aumento da geração de espécies reativas de oxigênio, com aumento da suscetibilidade ao estresse oxidativo e lesão celular alveolar no pulmão ainda imaturo.^{27,28}

A associação entre distúrbios respiratórios e ventilação mecânica já foi registrada previamente por pesquisadores que avaliaram fatores de risco neonatais para a morbidade respiratória no primeiro ano de vida de recém-nascidos prematuros.¹³ Porém, o estudo não avaliou de forma distinta a sibilância recorrente no primeiro ano de vida. Alguns autores apontam que o emprego da ventilação mecânica,

mesmo por curtos períodos, é suficiente para induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias no pulmão do recém-nascido prematuro, levando a injúrias que podem ser prejudiciais a longo prazo e recomendam alternativas de proteção à ventilação mecânica convencional.²⁹

É certo que a pressão positiva e o excesso de volume administrado por ventilação assistida podem causar lesões no pulmão imaturo por inflação demasiada dos alvéolos, levando à lesão celular e inflamação, independentemente da toxicidade associada à oxigenioterapia.⁹ Um estudo recente com modelo animal em ovelhas concluiu que existem padrões de lesão específicos para uma dada idade gestacional, em resposta à aplicação de uma mesma estratégia de ventilação mecânica. Os autores concluem que os resultados encontrados reforçam a necessidade de desenvolver abordagens de suporte respiratório individualizadas, adaptadas à idade gestacional da criança prematura.³⁰

Blanken *et al.*¹⁹ realizam uma grande pesquisa sobre os fatores de risco para a sibilância no primeiro ano de vida de crianças prematuras, mas restrita à idade gestacional de 32 a 35 semanas de gestação. Nas análises bivariadas, os autores registraram associação com tabagismo e histórico de atopia maternos, sexo masculino, suporte ventilatório no período neonatal e outras variáveis de assistência à saúde no primeiro ano de vida. Todavia, após análise multivariada, os autores concluem que, para o grupo avaliado (prematuros moderados), a falta de assistência em creches foi a variável que apresentou o maior risco populacional atribuível para a sibilância recorrente.

Poucos estudos nacionais avaliam de forma específica as condições respiratórias em seguimento de recém-nascidos prematuros. Em publicação recente de estudo realizado com abordagem similar, analisando crianças de três a quatro anos de idade, os autores concluíram que história de atopia, menor idade gestacional e convivência com duas ou mais crianças apresentaram associação significativa com sibilância recorrente. Registraram ainda que crianças com menor idade gestacional, que receberam anticorpos monoclonais contra o vírus sincicial respiratório, apresentaram maior prevalência de sibilância recorrente que o grupo de maior idade gestacional.¹⁴ No referido estudo, os autores não avaliaram os fatores ambientais no período neonatal, destacando sobretudo as variáveis do questionário sobre fatores de risco associado sibilância de repetição em lactentes, que foi produzido em uma versão reduzida em outro estudo.¹⁸

Os resultados do presente estudo devem ser

considerados à luz de algumas limitações: a ênfase da análise foi para as variáveis relacionadas às condições de nascimento e ao período neonatal, ainda assim, variáveis como o uso de surfactantes ou intensidade máxima dos parâmetros de ventilação mecânica não foram estudadas. Também não foram avaliados fatores socioeconômicos, uso de anticorpos monoclonais contra o vírus sincicial respiratório, história familiar de asma, acesso aos serviços de saúde após alta das UTIN ou condições clínicas associadas, como refluxo gastroesofágico, relativamente comum na população estudada e que também se associa à sibilância recorrente. Existem limitações ainda referentes à generalização dos dados (validade externa), considerando que foram avaliadas crianças que tiveram passagem por UTIN, portanto com um perfil específico de prematuridade e de condições de sobrevivência no período neonatal. Ainda assim, diante da carência de estudos nacionais sobre o tema, os resultados são relevantes e destacam a necessidade de maior vigilância sobre o uso de suporte ventilatório para recém-nascidos prematuros.

Os resultados do presente estudo reiteram os riscos do uso prolongado de oxigenioterapia e uso de ventilação mecânica para recém-nascidos prematuros, em relação ao desenvolvimento de sibilância de repetição. Os autores recomendam a

realização de novos estudos, considerando as limitações identificadas e alertam que sucesso no cuidado dos recém-nascidos prematuros e de baixo peso não pode se assentar somente na sobrevivência dessas crianças, mas também na qualidade de vida e custos futuros para as famílias e toda sociedade.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro da Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG (APQ-02030-15) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (bolsa de produtividade).

Contribuição dos autores

Caldeira AP, Pinho L, Carneiro JA: concepção da ideia, análise dos dados, administração do projeto, redação inicial da proposta e redação e revisão final do manuscrito. Ramos ACR, Souza RG: coleta de dados, análise dos dados e revisão da redação final do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Referências

1. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015; 120 (6): 1337-51.
2. Natarajan G, Shankaran S. Short and long term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am J Perinatol*. 2016; 33: 305-17.
3. Hannan KE, Hwang SS, Bourque SL. Readmissions among NICU graduates: who, when and why? *Semin Perinatol*. 2020; 44: 151245.
4. Skromme K, Vollsaeter M, Oymar K, Halvorsen T. Respiratory morbidity through the first decade of life in a national cohort of children born extremely preterm. *BMC Pediatr*. 2018; 18: 102.
5. Silva LV, Araújo LB, Azevedo VMGO. Avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes nascidos prematuros com e sem displasia broncopulmonar no primeiro ano de vida. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018; 30 (2): 174-80.
6. Aranda CS, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Brazilian EISL Group. Wheezing and low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26: 82-5.
7. Fierro JL, Passarella M, Lorch SA. Prematurity as an Independent Risk Factor for the Development of Pulmonary Disease. *J Pediatr*. 2019; 213: 110-4.
8. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Displasia broncopulmonar: incidência, fatores de risco e utilização de recursos em uma população sul-americana de recém-nascidos de muito baixo peso. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2006; 82 (1): 15-20.
9. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med*. 2017; 6 (1): E4.
10. Gonçalves C, Wandalsen G, Lanzab F, Goulart AL, Solé D, Santos A. Repercussions of preterm birth on symptoms of asthma, allergic diseases and pulmonary function, 6-14 years later. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; 44 (6): 489-96.
11. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol*. 2012; 27: 5-14.
12. Mello RR, Dutra MV, Lopes JM. Morbidade respiratória no primeiro ano de vida de prematuros egressos de uma unidade pública de tratamento intensivo neonatal. *J Pediatr (Rio J.)*. 2004; 80: 503-10.
13. Mello RR, Dutra MVP, Ramos JRM, Boechat MC, Daltro P, Lopes JMA. Neonatal risk factors for respiratory morbidity in the first year of life among premature infants. *São Paulo Med J*. 2006; 124: 77-84.
14. Simões MC, Inoue Y, Matsunaga NY, Carvalho MR,

- Ribeiro GL, Morais EO, Ribeiro MAGO, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95: 720-7.
15. Mallol J, Solé D, Garcia-Marcos L, Rosario N, Aguirre V, Chong H, Urrutia-Pereira M, Szulman G, Niederbacher J, Arruda-Chaves E, Toledo E, Sánchez L, Pinchak C, EISL Latin American Group. Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016; 8 (1): 22-31.
 16. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Prognóstico pulmonar em prematuros. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81 (1): S79-S88.
 17. Fauroux B, Gouyon JB, Roze JC, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L et al. Respiratory morbidity of preterm infants of less than 33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: a 12-month follow-up of the CASTOR study cohort. *Epidemiol Infect*. 2014; 142: 1362-74.
 18. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, Solé D. International study of wheezing in infants (IESL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19 (1): 35-42.
 19. Blanken OM, Korsten K, Tamminga S, Nibbelke EE, Sanders EAM, Smit HA, Groenwold RH, Bont L, Dutch RSV Neonatal Network. Population-Attributable Risk of Risk Factors for Recurrent Wheezing in Moderate Preterm Infants During the First Year of Life. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016; 30 (4): 376-85.
 20. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, Sardón O, Oliva C, Pérez G, Cortell I, Rovira-Amigo S, Pastor-Vivero MD, Pérez-Frías J, Velasco V, Torres-Borrego J, Figuerola J, Barrio MI, García-Hernández G, Mejías A. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26 (8): 797-804.
 21. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh M, Carlo WA, Shakaran S, Lapook AR, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Wyckoff M, Das A, Halle CE, Ball MB, Newman NS, Schibler K, Poindexter BB, Kennedy KA, Cotten CM, D'Angio CT, DeMauro SB, Truog WE, Devaskar U, Higgins R, Shriver EK, Eunice Kennedy Shriver, National Institute of child health and human development neonatal research network. trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015; 314: 1039-51.
 22. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, Sheikh A. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2014; 11 (1): e1001596.
 23. Clemm HH, Engeseth M, Vollsaeter M, Kotecha S, Halvorsen T. Bronchial hyper-responsiveness after preterm birth. *Paediatr Respir Rev*. 2018; 34-40.
 24. He H, Butz A, Keet CA, Minkovitz CS, Hong X, Caruso DM, Pearson C, Cohen RT, Wills-Karo M, Zuckerman BS, Hughes ME, Wang X. Preterm Birth with Childhood Asthma: The Role of Degree of Prematurity and Asthma Definitions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192 (4): 520-3.
 25. Sonnenschein-Van der Voort AMM, Arends LR, Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (5): 1317-29.
 26. Jobe AH, Kallapur SG. Long term consequences of oxygen therapy in the neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15 (4): 230-5.
 27. Ambalavanan N, Morty RE. Searching for better animal models of BPD: A perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016; 311 (5): L924-27.
 28. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009; 124: e439-e449.
 29. Carvalho CG, Silveira RC, Procianny RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013; 25: 319-26.
 30. Oakley RB, Tingay DG, McCall KE, Perkins EJ, Sourial M, Dargaville PA and Pereira-Fantini PM. Gestational Age Influences the Early Microarchitectural Changes in Response to Mechanical Ventilation in the Preterm Lamb Lung. *Front Pediatr*. 2019; 7: 325.

Recebido em 26 de Fevereiro de 2020

Versão final apresentada em 21 de Junho de 2021

Aprovado em 19 de Julho de 2021