

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM LACTENTES COM
DISPLASIA BRONCOPULMONAR ATRAVÉS DO TESTE DE
*MULTIPLE BREATH WASHOUT***

VALENTINA COUTINHO BALDOTO GAVA CHAKR

Dissertação de Mestrado apresentada
à Faculdade de Medicina da PUCRS
para obtenção do título de Mestre em
Medicina, concentração em Pediatria.

Orientador: Marcus Herbert Jones

PORTO ALEGRE, 2011

C435a Chakr, Valentina Coutinho Baldoto Gava

Avaliação da função pulmonar em lactentes prematuros através do teste de *multiple breath washout* / Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr. – Porto Alegre, 2011.

63 f. : graf. il. tab. Inclui artigo de periódico submetido à publicação.

Diss. (Mestrado em Medicina) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Área de Concentração: Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.
Orientador: Marcus Herbert Jones

1. Prematuro. 2. Lactente. 3. Pneumopatias. 4. Displasia Broncopulmonar/ fisiopatologia. 5. Fisiologia Respiratória. 6. Testes Respiratórios. 7. Testes de Função Respiratória. 8. Medidas de Volume Pulmonar. 9. Fenômenos Fisiológicos Respiratórios. 10. Ventilação Broncopulmonar. 11. Hélio/ uso terapêutico. I. Jones, Marcus Herbert. II. Título.

CDD 618.9223

Bibliotecária Responsável: Elisete Sales de Souza, CRB 10/1441

Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr

Endereço: Av. General Barreto Viana, 1074/807 – Porto Alegre/RS

Fone: (51) 35082005 / (51) 84760945

E-mail: vchakr@gmail.com

CRM: 28289

Órgão financiador: NIH

Conflito de interesse: nenhum

Dedicatória:

A meu marido **Rafael**, parceiro de vida e incentivador maior.

Aos meus pais **Marcos e Valdéa**, fontes primordiais de meus sucessos profissional e pessoal.

A minha irmã **Eveline**, que sempre confiou nas minhas vitórias.

Agradecimentos:

- A Deus, por me guiar por minha trajetória de vida e por me iluminar ao longo do caminho.
- A meu orientador Marcus Herbert Jones, pelo incentivo à pesquisa, pela confiança e pelo exemplo.
- Ao Dr. Robert S. Tepper e à equipe do *Infant Lab* do *Riley Hospital* em Indianápolis/EUA, que me deram a chance de participar dos projetos de pesquisa desenvolvidos por eles.
- Aos meus amigos cariocas e gaúchos, em especial Camila Moulin, Edgar Sarria Icaza e Rita Mattiello.
- Aos meus colegas de pós-graduação que, em suas áreas de conhecimento, permitiram a ampliação da minha visão sobre o mundo científico e tornaram a convivência tão excitante.
- A toda minha família, que, apesar de distante, sabe o quanto me dedico aos objetivos que me disponho a cumprir.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	VII
LISTA DE TABELAS.....	IX
LISTA DE SIGLAS.....	X
RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XII
CAPÍTULO I	
REFERENCIAL TEÓRICO.....	3
- NOÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE A PREMATURIDADE.....	3
- A PREMATURIDADE E SUAS IMPLICAÇÕES NA MORBIDADE PULMONAR.....	4
- COMO DEFINIR A “NOVA” FORMA DA DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP).....	5
- A NOVA DBP E SUAS CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS E FUNCIONAIS.....	9
- CONCEITOS FUNDAMENTAIS ACERCA DO <i>MULTIPLE BREATH WASHOUT</i> (WO).....	10
- SIGNIFICADO DAS MEDIDAS DE HETEROGENEIDADE DA VENTILAÇÃO PULMONAR...	14
- CONHECIMENTO ATUAL SOBRE A NOVA DBP BASEADO EM ESTUDOS COM WO	19
JUSTIFICATIVA.....	21
OBJETIVOS.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

CAPÍTULO II - MÉTODOS.....	26
- DELINEAMENTO.....	28
- SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	28
- O TESTE <i>MULTIPLE BREATH WASHOUT</i>	29
- AFERIÇÃO DAS VARIÁVEIS ENVOLVIDAS NOS CÁLCULOS DE CRF, LCI e SIII.....	33
- CÁLCULO DAS VARIÁVEIS DE DESFECHO.....	34
- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
- ASPECTOS ÉTICOS.....	36
- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
CAPÍTULO III - ARTIGO.....	38
CAPÍTULO IV - CONCLUSÕES.....	59
CAPÍTULO V - INFORMAÇÕES SOBRE A PUBLICAÇÃO DO ARTIGO.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura I-1: Representação esquemática de cortes histológicos de alvéolos com achados anatomopatológicos da velha (A) e da nova (B) DBP.

Figura I-2: Morfologia acinar.

Figura I-3: Modelo de duas unidades pulmonares paralelas usado para descrever a HCD.

Figura I-4: Expirograma de um indivíduo sadio. As variações durante a fase III representam oscilações cardiogênicas.

Figura I-5: Modelo de periferia pulmonar usado para descrever a HDCCD.

Figura II-1: Diagrama do sistema utilizado para realizar *multiple breath washout* em lactentes.

Figura II-2: Traçado dos sinais visualizados durante o teste de WO.

Figura II-3: Espaço morto e platô da fase III em 60-90% do volume expirado.

Figura III-1: Tracing of flow and Helium concentration during the Multiple Breath Washout Maneuver. Following equilibration with 4% Helium during tidal breathing, two inflation-breaths were delivered with 4% helium, which completes the wash-in phase. The inspiratory gas was switched to room air and the end-expiratory helium concentration declined with each subsequent inflation-breath until the washout phase was complete.

Figura III-2: Helium concentration versus expired volume during washout with inflation-breaths. Phases I, II, and III were clearly identified for calculation of dead space volume and slope of phase III, which was calculated between 60% -90% expired volume.

Figura III-3: Individual data points and linear regression line of Lung Clearance Index (LCI) vs. age (months) for fullterm subjects ($r = 0.45$; $p < 0.018$).

Figura III-4: Non-dimensional Phase III slope (S_{ND} : Mean \pm SE) increased with breath number during washout ($p < 0.001$) for fullterm subjects and younger subjects (< 12 months) had significantly greater values compared to older subjects (≥ 12 months) ($p < 0.03$).

LISTA DE TABELAS

Tabela III-1: Demographics for fullterm control and CLDI subjects.

Tabela III-2: Comparison of fullterm control and CLDI subjects (LCI, FRC, S_{ND} , V_D).

LISTA DE SIGLAS

CRF	capacidade residual funcional
CVF	capacidade vital forçada
CT	lactentes controles
DBP	displasia broncopulmonar
FEF_{25-75%}	fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF
FiO₂	fração inspirada de oxigênio
HV	heterogeneidade da ventilação
HCD	heterogeneidade convecção-dependente
HDCD	heterogeneidade difusão-convecção-dependente
IG	idade gestacional
LCI	lung clearance index
PT	lactentes prematuros
RH	Riley Hospital for Children
SARRn	síndrome da angústia respiratória do recém-nascido
SIII	<i>slope</i> da fase III
Sn	<i>slope</i> da fase III normalizada
Sa	<i>slope</i> da fase III adimensional
Vd	espaço morto
VEF₁	volume expiratório forçado em 1 segundo
VO	via oral
WO	multiple breath washout

RESUMO

Introdução: Estudos têm demonstrado obstrução das vias aéreas e redução da capacidade de difusão em lactentes com displasia broncopulmonar (DBP). Entretanto, a fisiopatologia desta doença ainda não está bem definida. O objetivo deste estudo é comparar a capacidade residual funcional (CRF) e a heterogeneidade da ventilação pulmonary entre lactentes com DBP e controles a termo saudáveis.

Métodos: Uma nova técnica de multiple breath washout é descrita. Insuflações pulmonares lentas com volume aumentado permitiram a avaliação da heterogeneidade da ventilação através do *slope* da fase III (SIII) e do *lung clearance index* (LCI), assim como a aferição da CRF em lactentes sedados.

Resultados: Foram avaliados lactentes controles a termo ($n = 28$) e com DBP ($n = 22$) entre 3 e 28 meses de idade corrigida. A CRF aumentou, enquanto que o LCI e o SIII diminuíram com o comprimento somático. Não houve diferenças significativas entre lactentes controles e com DBP para a CRF (183 vs. 172 ml; $p = 0,32$), o LCI (9,3 vs. 9,5; $p = 0,56$) e a SIII ajustada pelo volume expiratório (211 vs. 218; $p = 0,77$).

Conclusão: A ventilação pulmonar se torna mais homogênea com o crescimento somático no início da vida. Contudo, não há evidência de que a heterogeneidade da ventilação seja um componente significativo da fisiopatologia da DBP.

Descritores: prematuro, lactente, fisiologia respiratória, fisiopatologia, testes respiratórios, capacidade residual funcional, pneumopatias, medidas de volume pulmonar, testes de função respiratória, displasia broncopulmonar, Hélio.

ABSTRACT

Introduction: Studies have demonstrated airways obstruction and decreased pulmonary diffusing capacity in infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD); however, the pulmonary pathophysiology of this disease still remains poorly defined. The aim of this study was to compare functional residual capacity (FRC) and ventilation inhomogeneity indices between infants with BPD and fullterm healthy controls.

Methods: A new technique is described to obtain multiple breath washout using slow augmented breathes, which enables the assessment of ventilation inhomogeneity using slopes of phase III (S_{III}), as well as lung clearance index (LCI) and measurement of FRC in sleeping infants.

Results: Fullterm controls ($n = 28$) and BPD ($n = 22$) between 3 and 28 months corrected-age were evaluated. FRC increased, while LCI and S_{III} decreased with body length; however, there were no significant differences for FRC (183 vs. 172 ml; $p = 0.32$), LCI (9.3 vs. 9.5; $p = 0.56$), or S_{III} adjusted for expired volume (211 vs. 218; $p = 0.77$) between controls and BPD.

Conclusions: Ventilation within the lung becomes more homogenous with somatic growth early in life; however, there is no evidence that ventilation inhomogeneity is a significant component of the pulmonary pathophysiology of CLDI.

Keywords: respiratory function tests, bronchopulmonary dysplasia, functional residual capacity, infant, premature

CAPÍTULO I

REFERENCIAL TEÓRICO

Noções epidemiológicas sobre a prematuridade: quantificando a dimensão do problema fundamental.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, parto prematuro é aquele que ocorre com menos de 37 semanas completas de idade gestacional (IG).¹ Em 2005, 9,6% de todos os partos do mundo foram prematuros.² Em países onde foram feitas pesquisas sobre o comportamento da incidência da prematuridade ao longo do tempo, observa-se que existe uma tendência no aumento desta taxa.³ No Brasil, ela também é crescente.^{1,4,5} Estudos mais recentes, realizados em Campinas (SP) e Itajaí (SC), mostram incidência de partos prematuros de 11,3 e 7,1%, respectivamente.⁴

A maioria das intervenções usadas para prevenção do parto prematuro não mostra benefícios consistentes quando testadas em ensaios clínicos. Por outro lado, a sobrevivência dos bebês prematuros tem aumentado devido a intervenções obstétricas (triagem para bacteriúria assintomática, uso de corticóide pré-natal, profilaxia para estreptococo do grupo B) e, principalmente, pelo aperfeiçoamento no cuidado neonatal. O uso de surfactante, a melhora das técnicas de ressuscitação e das estratégias de ventilação mecânica, o progresso de técnicas cirúrgicas e de anestesia e o uso apropriado de antibióticos são exemplos de alguns componentes do cuidado neonatal que fizeram aumentar a sobrevivência do prematuro.⁶

Chama atenção o percentual de sobrevivência de prematuros com IG extremas. Em uma coorte canadense de bebês nascidos entre 1996 e 1997, 76% daqueles com IG de 25 semanas sobreviveram até a alta para casa.⁷ Em uma coorte norueguesa de bebês

nascidos entre 1967 e 1983, 18% daqueles com IG entre 23 e 27 semanas (peso de nascimento médio = 1053 g) sobreviveram até a idade adulta. Para os de IG entre 28 e 30 semanas (peso de nascimento médio = 1445 g), a sobrevida foi de 57%.⁸

A prematuridade na atualidade e suas implicações na morbidade pulmonar

Existem evidências crescentes de que mesmo os prematuros tardios (nascidos entre 34 semanas e 35 semanas e 6 dias⁹) podem apresentar complicações respiratórias importantes, como o maior número de hospitalizações por infecções da via aérea inferior causadas pelo vírus sincicial respiratório, quando comparados a lactentes a termo.¹⁰ Não surpreende, portanto, que alterações funcionais sejam encontradas neste grupo de indivíduos e que possam estar relacionadas às consequências clínicas observadas. De fato, estudo recente mostrou que prematuros sadios (IG entre 30 e 34 semanas) e com volumes pulmonares normais mantêm fluxos respiratórios reduzidos quando acompanhados até a idade de 16 meses.¹¹

Do lado oposto deste espectro, estão os prematuros extremos (IG < 28 semanas). Quando avaliados aos 11 anos de idade e comparados com grupo controle, estas crianças apresentam maior probabilidade de ter diagnóstico de asma atual e de estar em uso de medicações respiratórias. Além disso, elas também apresentam escore z significativamente mais baixo quanto a VEF_1 , VEF_1/CVF e $FEF_{25-75\%}$.¹² Os mesmos indivíduos desta coorte mostraram ter consumo máximo de oxigênio mais baixo no pico de exercício.¹³

Como vemos, a diversidade de manifestações clínicas respiratórias se dá em vários níveis de prematuridade e com diferentes gravidades. Não despropositadamente é que hoje se refere a este grupo heterogêneo de doenças originárias no período neonatal com uma terminologia única, chamada doença pulmonar crônica da prematuridade, da qual a displasia broncopulmonar (DBP) é a principal representante.^{14,15}

A DBP é considerada a forma mais grave de doença pulmonar crônica da prematuridade e está caracteristicamente relacionada aos prematuros mais extremos.¹²

Como definir e justificar a “nova” forma da displasia broncopulmonar

A DBP é atualmente definida pela necessidade de uso de oxigênio suplementar por pelo menos 28 dias após o nascimento.¹⁶ A DBP é uma doença crônica das vias aéreas que afeta principalmente recém-nascidos prematuros que necessitaram de ventilação mecânica e oxigenioterapia devido à síndrome da angústia respiratória do recém-nascido (SARRn).¹⁷

Sua primeira descrição ocorreu em 1967 por Northway e colaboradores, quando o cuidado médico do prematuro era diferente do atual.¹⁶ Naquela época, a DBP ocorria em bebês pouco prematuros que eram agressivamente ventilados e expostos a altas frações inspiradas de oxigênio (FiO_2).¹⁵ Contudo, nas últimas quatro décadas, o uso de esteróide pré-natal e do surfactante, as novas estratégias de ventilação mecânica, o

tratamento agressivo do canal arterial patente, os progressos na terapia nutricional e outras terapêuticas resultaram na melhora do curso clínico dos prematuros com SARRn.¹⁷ Todos estes fatores fizeram diminuir a gravidade da lesão pulmonar em bebês prematuros, aumentaram sua sobrevivência e, portanto, provocaram um crescimento na incidência da DBP.^{14,17,16} Por esta razão, hoje a maioria dos casos da doença é vista em lactentes com IG inferior a 30 semanas e peso de nascimento menor que 1200 g.¹⁸

O avanço no suporte neonatal dos prematuros trouxe também mudanças nos achados histopatológicos pulmonares: as alterações fibroproliferativas, antes proeminentes, agora são bem menos intensas. Mais do que isto, a presença de alvéolos simplificados e de vasculatura pulmonar dismórfica demonstra que a “nova” DBP (também chamada “DBP pós-surfactante”) é uma doença caracterizada pela interrupção do desenvolvimento pulmonar (Figura 1).^{15,17}

Como o nascimento dos bebês acometidos se dá na fase canalicular (entre 16 e 26 semanas) ou no início da fase sacular (entre 26 e 36 semanas) do desenvolvimento pulmonar, o que se observa é um dano à formação das estruturas respiratórias que ocorrem nestes períodos. Conseqüentemente, a septação e proliferação dos alvéolos, característicos da fase alveolar (de 36 semanas até a infância), também são afetadas. Assim, justificam-se alterações na constituição de bronquíolos respiratórios, ácinos e leito capilar, e prejuízo na dilatação e na subdivisão dos sacos alveolares.¹⁹

Em suma, podemos dizer que a nova DBP se distingue principalmente por volumes pulmonares reduzidos, marcada redução do número total de alvéolos e diminuição da superfície alveolar de troca.²⁰

Devido a estas modificações na apresentação clínico-patológica da doença é que atualmente ela tem sido denominada como a “nova displasia broncopulmonar”.^{18 17}

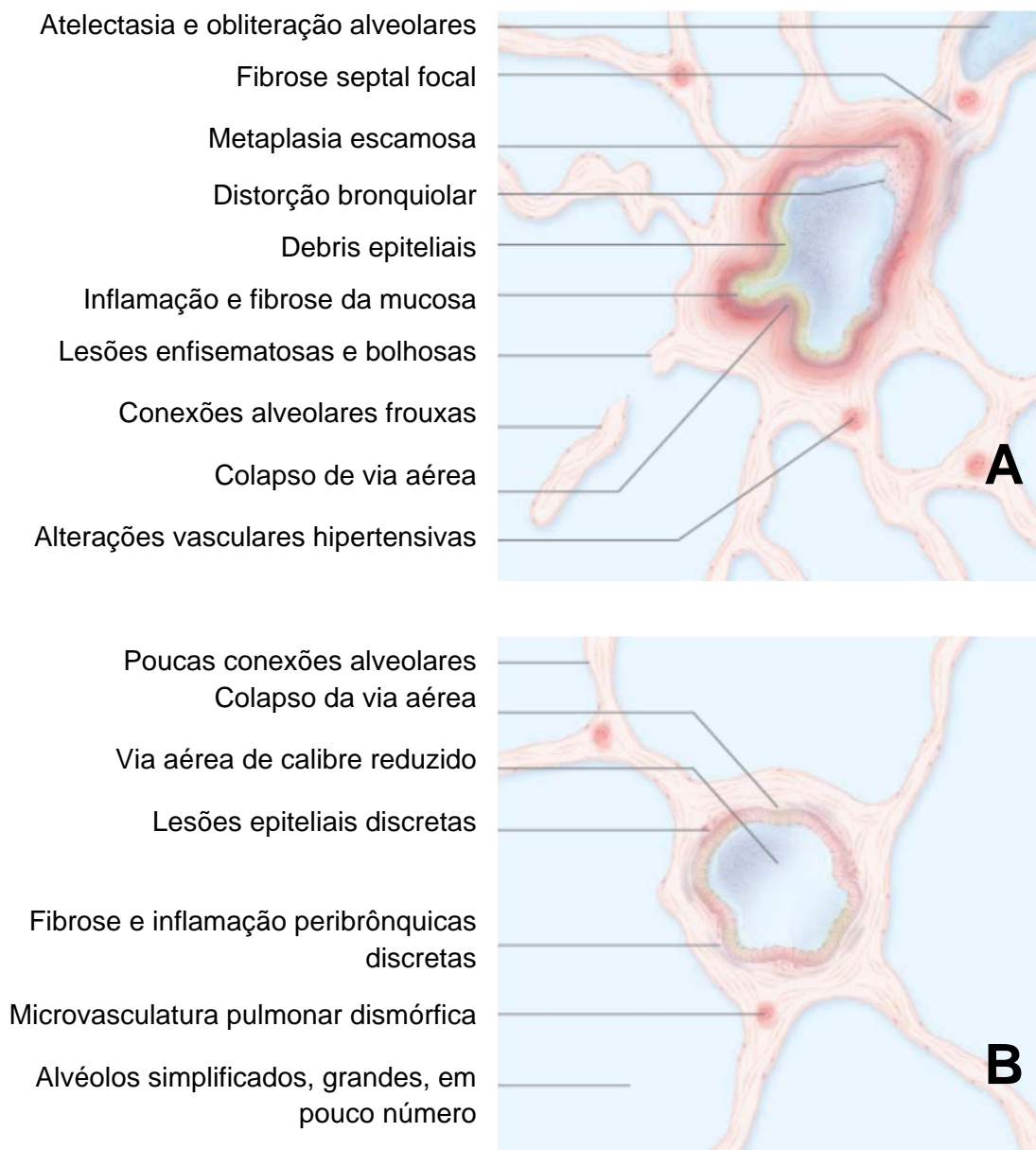


Figura 1: Representação esquemática de cortes histológicos de alvéolos com achados anatomopatológicos da velha (A) e da nova (B) DBP. Adaptado da referência 15.

A nova displasia broncopulmonar e suas consequências clínicas e funcionais

Acredita-se que o diagnóstico de DBP possa identificar um subgrupo de pacientes prematuros com pior prognóstico pulmonar a médio/longo prazo.²² Contudo, a maioria dos dados de seguimento de longo prazo disponíveis são de pacientes nascidos antes do advento do surfactante, i.e, com a “velha” DBP.¹⁷ Sabe-se que, até a idade escolar, os indivíduos com a nova DBP apresentam maior taxa de hospitalização por infecções respiratórias, hiper-reatividade brônquica, tosse crônica e sibilância.¹⁵

O estudo EPICure ilustra bem a morbidade relacionada à DBP. Ele mostrou que a frequência de sibilância e uso de medicações inalatórias aos 6 anos de vida é maior em prematuros extremos com DBP do que sem DBP. Da mesma maneira, o pico de fluxo expiratório se mostrou menor no primeiro grupo.²³

Em lactentes com a nova DBP, o crescimento pulmonar durante a infância resulta em melhora progressiva da função pulmonar.¹⁷ Porém, as alterações nos fluxos pulmonares não chegam a se normalizar quando escolares são testados, sugerindo deficiência no crescimento das vias aéreas.²⁴ O seguimento dado à coorte EPICure mostrou ainda valores espirométricos reduzidos e maior resposta broncodilatadora em crianças de 11 anos com DBP em comparação a prematuros extemos sem DBP e escolares controles.¹²

Apesar de a maioria dos estudos em função pulmonar na DBP avaliar alterações no fluxo das vias aéreas, existem também trabalhos que se utilizam de diferentes

métodos para averiguar o impacto desta doença em outros aspectos da fisiologia pulmonar. Como exemplos, podemos citar a oscilometria de impulso e a técnica do interruptor (Rint). Os resultados sugerem que há aumento da resistência das vias aéreas em pré-escolares e escolares com DBP.^{25,26}

Com relação à aferição dos volumes pulmonares, o teste *multiple breath washout* (WO) tem ganhado bastante popularidade devido ao seu potencial de medir simultaneamente a capacidade residual funcional (CRF) e índices de heterogeneidade da ventilação pulmonar. Sua utilidade se torna ainda mais relevante para estudos em lactentes, já que a CRF é o único volume pulmonar estático que pode ser avaliado em respiração espontânea, sem necessidade de cooperação ativa do paciente, nesta faixa etária.²⁷

Conceitos teóricos fundamentais acerca do *multiple breath washout*

O uso do WO para estudar alterações fisiológicas relacionadas à DBP vem ganhando notoriedade desde o fim da década de 70.²⁸

Originalmente, o teste era feito com O₂ a 100% na fase de washout (sendo o nitrogênio o gás traçador). Contudo, o uso de O₂ em altas concentrações pode alterar o padrão ventilatório de lactentes e, portanto, não é apropriado para este grupo etário. Por este motivo, gases traçadores inertes alternativos vêm sendo usados, como He e SF₆ (hexafluoreto de enxofre).²⁹

Basicamente, a técnica de WO requer que a criança respire em volume corrente através de uma máscara conectada a um medidor de fluxo e um analisador de gás. Quando um gás inerte traçador é usado, o indivíduo inicialmente recebe uma mistura gasosa contendo o gás inerte até que sua concentração seja idêntica tanto na inspiração quanto na expiração (fase de *washin*). O fornecimento do gás é então desconectado durante a expiração e a criança passa a respirar ar ambiente até que a concentração expiratória do gás traçador seja menor que 2,5% da concentração inicial (fase de *washout*). Em indivíduos com doença grave, a fase de washout pode ser prolongada.^{29,30}

Quanto à sua capacidade de medir a CRF, o WO se mostra particularmente importante porque os volumes pulmonares são relevantes para a avaliação do crescimento pulmonar e para interpretação de parâmetros funcionais dependentes destas variáveis.³¹ Outros volumes que também podem ser derivados do WO são: volume corrente e espaço morto (Fowler, Langley e Bohr).³²

Como o WO é um exame baseado na técnica de diluição de gases, ele realiza medidas relativas a áreas do pulmão que estão em pronta comunicação com as vias aéreas centrais. Qualquer volume pulmonar retido em cistos ou que se encontre distalmente a vias aéreas obstruídas ou em compartimentos pulmonares com constantes de tempo muito longas não serão aferidas e a CRF será subestimada.³³

Através das medidas de heterogeneidade da ventilação (HV) pulmonar, o WO é capaz de demonstrar alterações envolvendo a via aérea periférica, chamada de “zona silenciosa”. Como a resistência da via aérea periférica contribui muito pouco para a resistência global das vias aéreas, não é de se estranhar que métodos convencionais de função pulmonar sejam relativamente insensíveis em detectar acometimentos nesta área. Além disso, o WO também tem demonstrado melhor sensibilidade, em comparação com a espirometria, na detecção precoce de processos patológicos importantes, como na fibrose cística.^{30,34}

O pulmão humano é constituído de maneira a permitir uma mistura perfeita do ar inspirado com o gás residente nos pulmões. O quão bem isto funciona determina a eficiência da mistura gasosa. Uma mistura gasosa deficiente é consequência do aumento da heterogeneidade da ventilação. Ela se reflete tanto no tempo ou na ventilação relativa necessária para limpar o gás traçador dos pulmões (*lung clearance index*) como na magnitude do slope da fase III (SIII), como será visto adiante.²⁹

A mistura de gases que acontece nos pulmões é decorrente dois processos: convecção e difusão. O transporte de gás por convecção predomina nas vias aéreas de condução (vias aéreas centrais até bronquíolos terminais). O fluxo aéreo convectivo requer a presença de um gradiente de pressão. Quanto mais distal, maior é a área de secção transversa das vias aéreas condutoras. Isto resulta em uma queda progressiva da velocidade do fluxo convectivo. Desta maneira, a velocidade convectiva no final dos sacos alveolares é necessariamente zero. Já a difusão (dada pelo movimento

Browniano) predomina perifericamente nas vias aéreas intra-acinares (Figura 2). Ao contrário do transporte convectivo, a difusão requer um gradiente de concentração. A frente quase-estacionária de difusão-convecção é uma zona de transição onde os transportes convectivos e difusivos de gás ocorrem com a mesma magnitude. Esta frente corresponde anatomicamente ao bronquíolo terminal e às primeiras gerações do ácino. Quando a inadequação da mistura gasosa se dá na vizinhança desta área, ela é chamada heterogeneidade acinar-dependente ou difusão-convecção-dependente. Quando a inadequação ocorre proximalmente àquela frente, a heterogeneidade é resultado de distúrbios no fluxo convectivo, sendo chamada convecção-dependente.

29,35

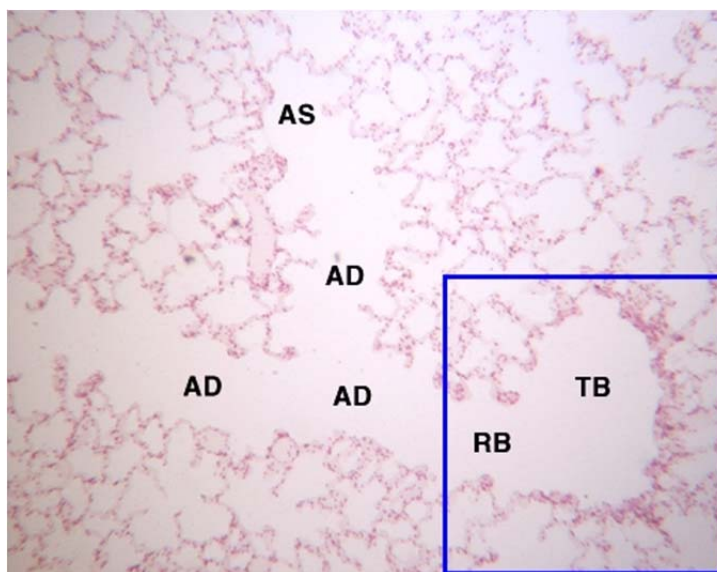


Figura 2: Morfologia acinar. O ácino consiste de um bronquíolo terminal (TB) e seus ramos, que são os bronquíolos respiratórios (RB). Estes se subdividem em ductos alveolares (AD) e terminam nos sacos alveolares (AS). Figura extraída de http://cmdi.medicine.dal.ca/Human_Histology/Lab11/59II4Ia.html.

Com isto, podemos dizer que os mecanismos básicos que levam à heterogeneidade da ventilação são: heterogeneidade convecção-dependente (HCD) e heterogeneidade difusão-convecção-dependente (HDCD). A HCD pode existir entre regiões distribuídas topograficamente na linha da gravidade (heterogeneidade inter-regional) ou entre unidades ventiladas independentemente dentro daquelas regiões, e, portanto, mais próximas umas das outras (heterogeneidade intrarregional). Neste caso, o principal determinante da heterogeneidade intrarregional está relacionado a diferenças nas propriedades do parênquima pulmonar. Já a HDCD é explicada pela assimetria arquitetural de regiões distais e/ou pela diferença na área transversa entre as vias aéreas. Existe um pequeno grau de HV em pulmões sadios devido aos efeitos gravitacionais (as regiões pulmonares pendentes são mais bem ventiladas) e à estrutura assimétrica da divisão pulmonar, que ocorre mais marcadamente na região acinar.^{32,35,36}

O significado das medidas de heterogeneidade da ventilação pulmonar

Dois tipos de parâmetros gerados pelo WO sobre a HV são explorados nesta dissertação.

O primeiro dá informação sobre a HV em geral. O *lung clearance index* (LCI) é o índice mais utilizado com esta finalidade porque é o mais intuitivo, o mais fácil de derivar e o mais claramente compreendido pelos pais dos pacientes em termos conceituais. Ele é definido como o número de CRF's necessárias para reduzir a

concentração do gás inerte para 2,5% da concentração inicial (vide métodos para informações técnicas detalhadas sobre o WO). Um aumento no LCI é resultado de diferenças na ventilação específica (i.e., ventilação por unidade de volume pulmonar) entre unidades pulmonares que compartilhem do mesmo ponto de ramificação na via aérea de condução (Figura 3). Isto pode ocorrer devido a estreitamento assimétrico da luz da via aérea em regiões de ramificação, o que, por sua vez, pode ser causado por inflamação, cicatrização, obstrução por muco ou mudanças no tônus da via aérea (alteração na resistência). A heterogeneidade também pode resultar de alterações na complacência, resultando em constantes de tempo diferentes para o enchimento e esvaziamento das unidades pulmonares. As assimetrias estruturais são mais pronunciadas nos ácinos do que proximalmente a eles.^{27,29,32,34}

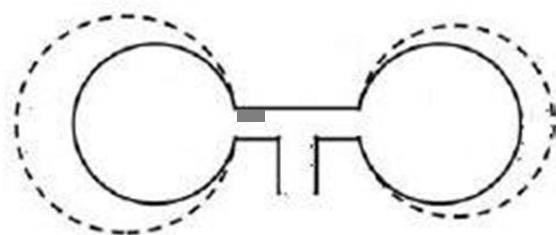


Figura 3: Modelo de duas unidades pulmonares paralelas usado para descrever a HCD. A barra cinza representa o estreitamento assimétrico das vias aéreas e as linhas tracejadas representam a diferença no volume de ventilação de cada unidade, que pode ser resultado de diferenças na complacência entre elas. As vias aéreas aqui representadas estão proximais à frente quase-estacionária de difusão-convecção. Neste modelo, se assume que a mistura gasosa dentro das duas unidades é perfeita. Adaptado da referência 40.

O segundo se refere à análise do *slope* da fase III ou *slope* alveolar (SIII). O SIII é calculado a partir do expirograma de cada respiração da criança na fase de *washout*. Este é composto por quatro fases (Figura 4). A fase I representa o espaço morto. A fase II é chamada de transicional ou brônquica e a III, de alveolar.³⁴

A fase II representa a transição entre a via aérea condutora e o gás alveolar. O espaço morto das vias aéreas condutoras é pouco a pouco preenchido por gás alveolar até que se estabeleça um platô, que representa somente o *washout* do gás alveolar. O começo da expiração não vai diretamente do zero para a fase III porque um grande número de unidades assimétricas levam a uma fase II de transição gradual, produzindo uma chegada sequencial de frentes de gás alveolar oriundas de diferentes unidades de troca gasosa.^{34,35,37}

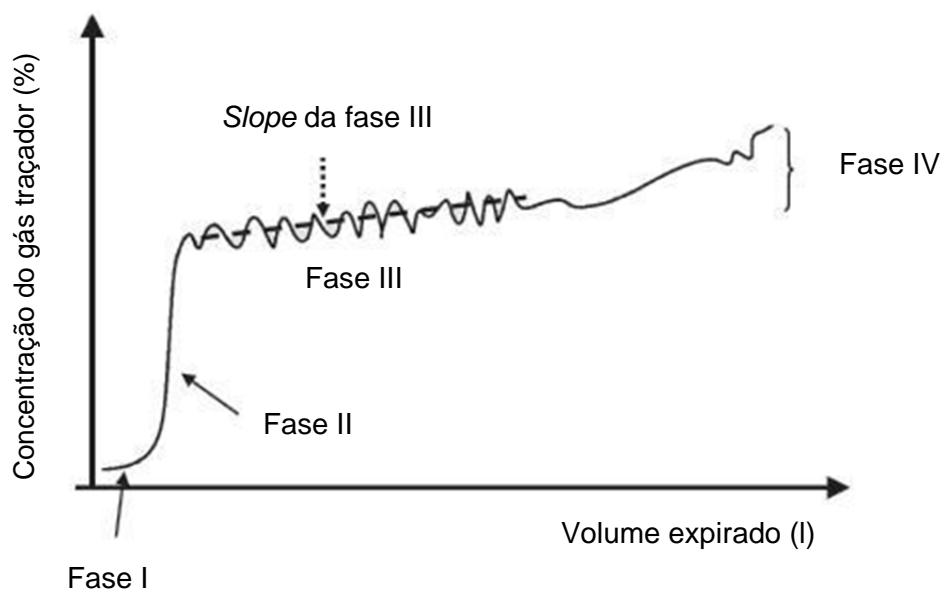


Figura 4: Expirograma de um indivíduo sadio. As variações durante a fase III representam oscilações cardiogênicas (adaptado da referência 34).

Na fase III, existe um aumento gradual da concentração do gás traçador na medida em que a expiração continua. O SIII é calculado por regressão linear a partir do terço final da expiração e a sua divisão pela concentração média do gás correspondente ao próprio SIII resulta no SIII normalizado (S_n). Esta normalização pela concentração compensa a diluição do gás traçador que ocorre com as expirações subsequentes na fase de *washout*. Isto permite comparar os SIII derivados de todas expirações que compõem o *washout*.³⁰

O SIII é gerado por dois mecanismos principais. O primeiro está relacionado à HCD, que contribui em 28% para o SIII. Neste sentido, os dois compartimentos do modelo da figura 3 teriam diferentes concentrações do gás traçador ao final da inspiração. Para que isto aconteça, é necessário que a mudança de volume em relação ao volume inicial (linha tracejada) seja diferente entre os dois compartimentos, o que pode ocorrer se eles tiverem complacências distintas. Além disso, a HCD também tem contribuição da mudança na distribuição de fluxos durante a expiração, que ocorre se os compartimentos têm pressão motriz (*driving pressure*) assíncronas, curvas volume-pressão diferentes ou constantes de tempo expiratório diferentes.^{36,38,39}

O segundo mecanismo que explica o SIII está relacionado à HDCD. Considerando compartimentos pulmonares intra-acinares de volumes diferentes (Figura 5), sabe-se que a difusão em compartimentos pequenos é maior do que nos grandes. Assim, a concentração do gás inspirado será maior no compartimento de pequeno volume. Conseqüentemente, a concentração do gás traçador será maior no

compartimento de maior volume. Contudo, este processo sozinho não é suficiente para justificar o SIII já que, durante a expiração, existe uma interdependência do transporte de gás no ponto de ramificação dos compartimentos (região para onde apontam as setas da figura 5). Na expiração, a convecção da unidade maior traz o gás traçador para o ponto de ramificação, de onde ele se difunde retrogradamente para o compartimento menor. Devido a esta difusão retrógrada, menos gás traçador chega à boca no início da expiração. A difusão retrógrada do gás traçador diminui durante a expiração à medida em que a diferença de concentração entre os compartimentos diminui. Como resultado, mais moléculas do gás traçador é expirada, ocasionando um SIII positivo.^{35,40}

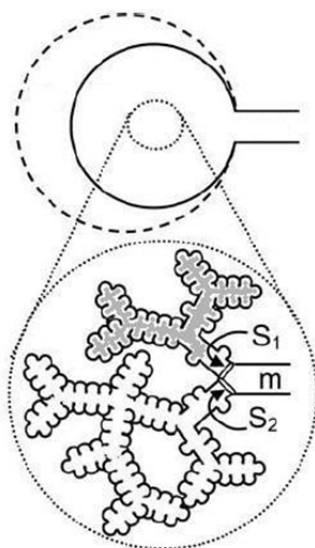


Figura 5: Modelo de periferia pulmonar usado para descrever HDCD. O bronquíolo terminal (m) dá origem a dois outros ductos de área de secção transversa S_1 e S_2 . Notar que o volume da unidade superior (cinza) é menor do que o da inferior. Adaptado da referência 40.

A fase IV reflete o fechamento das vias aéreas pendentes à medida em que a manobra expiratória se aproxima do volume residual e não é observada em todos os indivíduos.³⁴

Conhecimento atual sobre a nova DBP baseado em estudos com WO

Estudo iniciais com lactentes com DBP, com amostra relativamente pequena de indivíduos, geralmente descrevem um padrão de aumento da HV e diminuição da CRF.⁴¹ Contudo, alguns estudos com maior número de participantes, ainda escassos para que haja generalização de seus achados, apresentam resultados divergentes.

Hjalmarson e Sandberg mostraram correlação destas alterações com a gravidade da doença.⁴² Hulskamp e colaboradores mostraram que IG, retardo do crescimento intrauterino, e dias de oxigênio suplementar e de ventilação mecânica contribuíram independentemente para a diminuição da CRF. Contudo, após ajuste para estes fatores, o diagnóstico de DBP não mostrou associação com alteração observadas na CRF desta amostra. Para o LCI, o único fator relacionado foi o uso de oxigênio suplementar (em dias). Mesmo assim, a magnitude do efeito efeito foi mínima.³¹ Latzin e colaboradores investigaram correlações com a gravidade da DBP em um grupo maior de lactentes em relação a Hjalmarson e Sandberg, usando WO com SF₆ ao invés de N₂. Ao contrário dos achados deste estudo, a gravidade da DBP não mostrou influencia no LCI ou na CRF. Os autores observaram maiores frequência respiratória e da ventilação-minuto durante o sono não induzido em lactentes com DBP

e postularam que estes mecanismos podem contribuir dinamicamente para manter a CRF e que por isso não foi achada diferença entre os grupos.⁴³ A causa da discrepância nos resultados destes estudos ainda não está elucidada, mas diferenças na metodologia podem ter contribuído: o momento da avaliação na coorte de Latzin (44 vs. 40 semanas de idade corrigida) e o uso de WO com SF₆ em oposição a WO com N₂. Schulzke e colaboradores reavaliaram os lactentes do estudo de Hulskamp aos 15-18 meses de idade corrigida e concluíram que IG e duração de ventilação endotraqueal estão independentemente associados com CRF reduzida, apesar do tamanho do efeito ter sido pequeno. O LCI não esteve correlacionado a nenhum dos possíveis fatores de risco. O diagnóstico de DBP não mostrou associação com CRF ou LCI.⁴⁴

JUSTIFICATIVA

As informações sobre as alterações histopatológicas da nova DBP foram baseadas, primariamente, em estudos de autópsia de 14 lactentes prematuros que faleceram em diferentes períodos após o nascimento e em um modelo experimental de lesão pulmonar realizado com babuínos.²¹ Embora, segundo as evidências histopatológicas disponíveis, não pareça que o acometimento das vias aéreas seja uma característica marcante na nova DBP, estudos mostram alterações do fluxo aéreo e aumento da prevalência de sibilância em pacientes com esta doença, conforme descrito anteriormente.²²

Além disso, as evidências sobre a importância do comprometimento da via aérea periférica na fisiopatologia da DBP, avaliada através do WO, ainda são escassas e conflitantes.³⁴

Quanto à CRF, se sabe que qualquer volume pulmonar preso em cistos ou alçaponado devido a vias aéreas obstruídas ou com constantes de tempo muito longas não será aferido por este método, o que subestima o valor da CRF.³³ Se, no entanto, uma pressão positiva inspiratória for aplicada na via aérea com o intuito de acessar áreas mal ventiladas, espera-se que a CRF seja aferida com maior acurácia.

OBJETIVOS

Comparar a capacidade residual funcional, o *lung clearance index* e o *slope* da fase III entre lactentes prematuros com displasia broncopulmonar e lactentes a termo, utilizando a técnica de *multiple breath washout* com insuflações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10 Suppl 1:S1.
2. Beck S. The worldwide incidence of preterm birth: a WHO systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 2009;88:19.
3. March of Dimes White Paper on Preterm Birth. White Plains, New York: March of Dimes Foundation; 2009 2009.
4. Silveira MF, Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saude Publica* 2008;42:957-64.
5. Silveira MF, Santos IS, Matijasevich A, Malta DC, Duarte EC. [Preterm births in Brazil from 1994 to 2005 according to the Information System on Live Births (SINASC)]. *Cad Saude Publica* 2009;25:1267-75.
6. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008;371:164-75.
7. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DS, Chien LY, Lee SK. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:220-6.
8. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
9. Guidelines for perinatal care. In. 5th edition ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; American College of Obstetricians and Gynecologists; 2005.
10. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2010;126:115-28.
11. Friedrich L, Pitrez PM, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth rate of lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1269-73.
12. Fawke J, Lum S, Kirkby J, 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;182:237-45.
13. Welsh L, Kirkby J, Lum S, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010;65:165-72.
14. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:356-96.
15. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
16. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
17. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421-31.
18. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2009;123:1562-73.

19. Whitsett J, Wert S. Molecular Determinants of Lung Morphogenesis. In: Victor Chernick TFB, Robert W. Wilmott, Andrew Bush, ed. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
20. Bendon RW, Coventry S. Non-iatrogenic pathology of the preterm infant. *Semin Neonatol* 2004;9:281-7.
21. Merritt TA, Deming DD, Boynton BR. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:345-57.
22. Lefkowitz W, Rosenberg SH. Bronchopulmonary dysplasia: pathway from disease to long-term outcome. *J Perinatol* 2008;28:837-40.
23. Hennessy EM, Bracewell MA, Wood N, et al. Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. *Arch Dis Child* 2008;93:1037-43.
24. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003;361:753-4.
25. Kairamkonda VR, Richardson J, Subhedar N, Bridge PD, Shaw NJ. Lung function measurement in prematurely born preschool children with and without chronic lung disease. *J Perinatol* 2008;28:199-204.
26. Brostrom EB, Thunqvist P, Adenfelt G, Borling E, Katz-Salamon M. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med* 2010;104:362-70.
27. Latzin P, Thamrin C, Kraemer R. Ventilation inhomogeneities assessed by the multibreath washout (MBW) technique. *Thorax* 2008;63:98-9.
28. Watts JL, Ariagno RL, Brady JP. Chronic pulmonary disease in neonates after artificial ventilation: distribution of ventilation and pulmonary interstitial emphysema. *Pediatrics* 1977;60:273-81.
29. Stocks J. Pulmonary Function Tests in Infants and Preschool Children. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:129-67.
30. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
31. Hulskamp G, Lum S, Stocks J, et al. Association of prematurity, lung disease and body size with lung volume and ventilation inhomogeneity in unsedated neonates: a multicentre study. *Thorax* 2009;64:240-5.
32. Robinson PD, Latzin P, Gustafsson PM. Multi-breath washout. In: Welt T, ed. *European Respiratory Society Monograph*: HighWire; 2010:87-104.
33. Tepper RS, Merth IT, Newth CJL, Gerhardt T. Measurement of Functional Residual Capacity in Infants by Helium Dilution and Nitrogen Washout Techniques. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ, eds. *Infant Respiratory Function Testing*. New York: Wiley-Liss; 1996:165-89.
34. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009;78:339-55.
35. Paiva M, Verbanck S. Gas Convection and Diffusion. In: Hamid Q, Shannon J, Martin J, eds. *Physiologic Basis of Respiratory Disease*. Hamilton: BC Decker Inc; 2005:143-54.

36. Crawford AB, Makowska M, Paiva M, Engel LA. Convection- and diffusion-dependent ventilation maldistribution in normal subjects. *J Appl Physiol* 1985;59:838-46.
37. Horsfield K, Cumming G. Functional consequences of airway morphology. *J Appl Physiol* 1968;24:384-90.
38. Saidel GM, Lewis SM. Distribution of Ventilation. In: Chang HK, Paiva M, eds. *Respiratory Physiology - An Analytical Approach*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1989:195-243.
39. Dutrieue B, Vanholsbeeck F, Verbanck S, Paiva M. A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes. *J Appl Physiol* 2000;89:1859-67.
40. Paiva M, Engel LA. Gas Mixing in the Lung Periphery. In: Chang HK, Paiva M, eds. *Respiratory Physiology - An Analytical Approach*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1989:245-76.
41. Pillow JJ, Frerichs I, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: global and regional ventilation inhomogeneity. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:105-21.
42. Hjalmarson O, Sandberg KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2005;146:86-90.
43. Latzin P, Roth S, Thamrin C, et al. Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants. *PLoS One* 2009;4:e4635.
44. Schulzke SM, Hall GL, Nathan EA, Simmer K, Nolan G, Pillow JJ. Lung volume and ventilation inhomogeneity in preterm infants at 15-18 months corrected age. *J Pediatr* 2010;156:542-9 e2.

CAPÍTULO II

MÉTODOS

Delineamento

Estudo transversal.

Seleção da amostra

Grupo de estudo

Consistiu de lactentes prematuros (PT) com IG < 30 semanas e com diagnóstico de DBP.

O diagnóstico de DBP foi baseado na definição de Jobe e Bancalari¹. É critério primordial a necessidade de O₂ suplementar por mais de 28 dias. A partir deste pré-requisito, passa-se à classificação de gravidade. Para prematuros com IG < 32 semanas, ela é feita às 36 semanas de IG corrigida ou na ocasião da alta para casa (o que ocorrer primeiro). Neste momento, a DBP é considerada leve se o paciente está em ar ambiente; moderada se a FiO₂ é < 30%; e grave se a FiO₂ é > 30% ou se o paciente necessita de ventilação com pressão positiva.

Os pacientes foram recrutados da UTI Neonatal e do Ambulatório de Acompanhamento de Bebês Prematuros do Riley Hospital for Children (RH), hospital terciário e universitário localizado em Indianápolis/IN, Estados Unidos. Foram excluídos PT com cardiopatia congênita e com necessidade de oxigenioterapia no momento do teste.

Grupo controle

Participaram lactentes a termo (IG > 37 semanas) que foram recrutados através de anúncio em mídia local da cidade de Indianápolis. Os critérios de exclusão foram: hospitalização por doença respiratória, diagnóstico de asma, história de sibilância, tratamento prévio com medicações para asma e cardiopatia congênita.

Em ambos os grupos, os testes foram aplicados entre 1 e 24 meses de IG corrigida, quando os participantes estivessem clinicamente estáveis e sem sintomas de doenças respiratórias agudas por pelo menos 3 semanas. Cada voluntário recebeu remuneração de 50 dólares ao completar o estudo.

Os testes foram realizados no Laboratório de Função Pulmonar do Lactente do RH. Os dados foram coletados entre os anos de 2007 e 2010.

O teste *multiple breath washout*

Preparo e cuidado dos pacientes

À chegada ao laboratório, os pais eram questionados sobre sintomas respiratórios recentes. Em caso de ter havido qualquer infecção respiratória nas últimas 3 semanas, o teste era reagendado. Realizaram-se ausculta pulmonar e cardíaca, e oximetria de pulso nos participantes. Os lactentes foram sedados com hidrato de cloral (50-100 mg/kg, VO) e testados em posição supina. Peso e comprimento foram obtidos antes da administração do hidrato de cloral. Frequência

cardíaca e saturação de oxigênio foram continuamente monitorizados durante o tempo de sedação (Radical-7, Masimo, Irvine, California).

Realização do *multiple breath washout*

Durante o teste, os participantes respiram através de uma máscara (8960 series, Hans Rudolph, Kansas) que é firmemente mantida em contato com a face para que se evitem escapes de ar. O espaço morto (V_d) da máscara pode ser de 12 ou 20 ml, dependendo de seu tamanho. O V_d do circuito é de 5 ml. As medidas de espaço morto foram obtidas por deslocamento de água. Todo o sistema está representado na Figura 1.

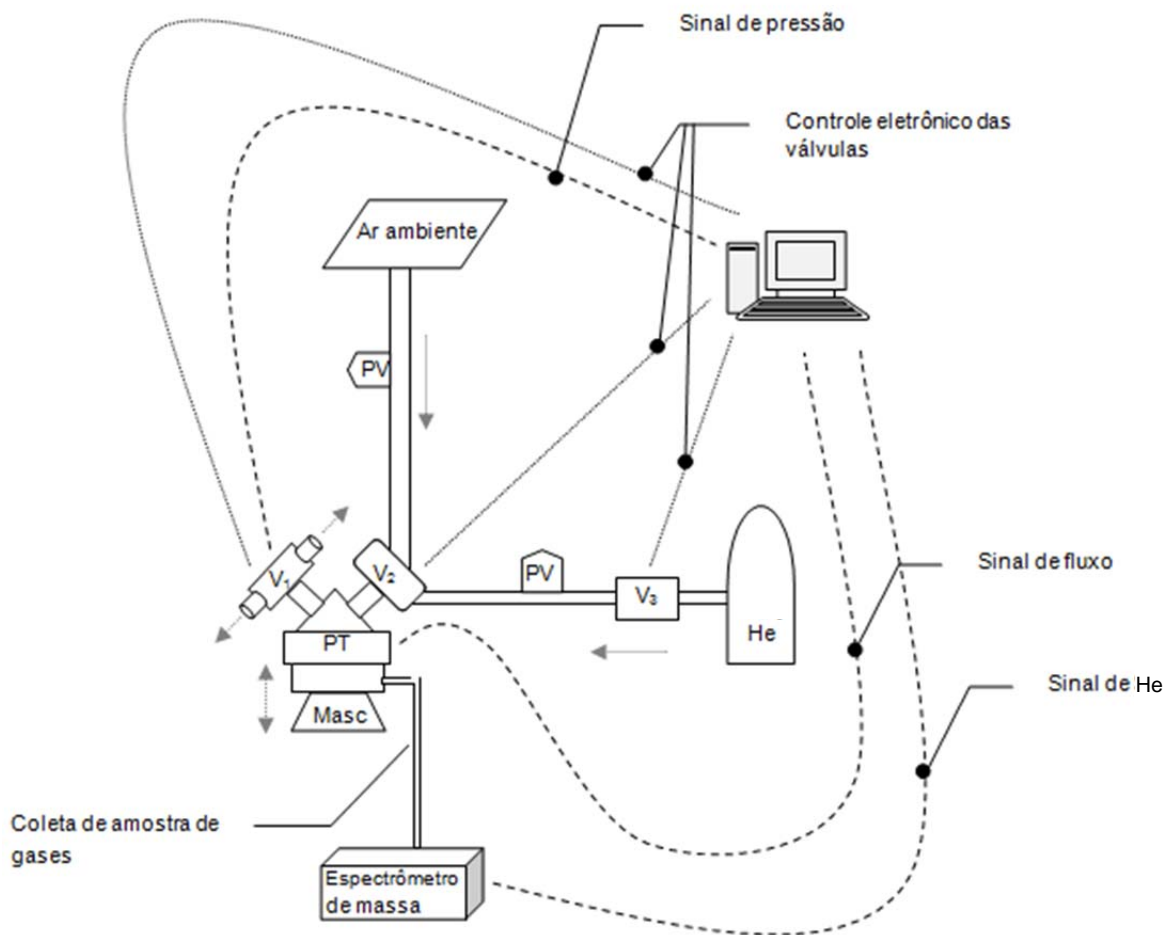


Figura 1: Diagrama do sistema utilizado para realizar *multiple breath washout* em lactentes. Masc = máscara; PT = pneumotacógrafo; PV = válvula *pop-off*; V = válvulas de controle de fluxo; He = cilindro contendo mistura gasosa com He 4%. Setas indicam a possibilidade da direção do fluxo em cada parte do circuito. Linhas tracejadas representam sinais analógicos sendo convertidos em digitais. Linhas pontilhadas representam comandos executados eletronicamente com relação às válvulas.

O teste é composto de duas fases. Ele se inicia na fase de *washin*, quando o lactente inala uma mistura gasosa contendo He a 4% (Mid America, Indianápolis, Indiana) até que as concentrações inspiratória e expiratória de He se igualem. Na fase de *washout*, o paciente inala ar ambiente até que a concentração de He caia para 1/40 (2,5%) daquela da fase final de *washin*. Neste momento, o teste é finalizado. Cada teste é realizado em triplicata.

Tradicionalmente, o WO é realizado com o lactente ventilando exclusivamente em volume corrente.² Neste estudo, o participante é submetido ao WO com volumes aumentados na inspiração produzidas por insuflações geradas por pressão positiva. A sequência do teste se dá da seguinte maneira: a criança ventila sob volume corrente até que haja equilíbrio dos gases (*washin*). Ainda nesta fase, ela recebe duas insuflações com pressão de 20 cmH₂O (uma válvula *pop-off* previamente calibrada evita que os pacientes recebam insuflações com pressão > 20 cmH₂O). Durante a expiração que se segue à segunda insuflação da fase de *washin*, a mistura gasosa é trocada por ar ambiente, quando então se inicia a fase de *washout*, onde as insuflações continuam sendo administradas até que se finalize o teste (Figura 2). Durante as insuflações, foi aplicada pressão cricóide para prevenção de distensão gástrica gasosa.

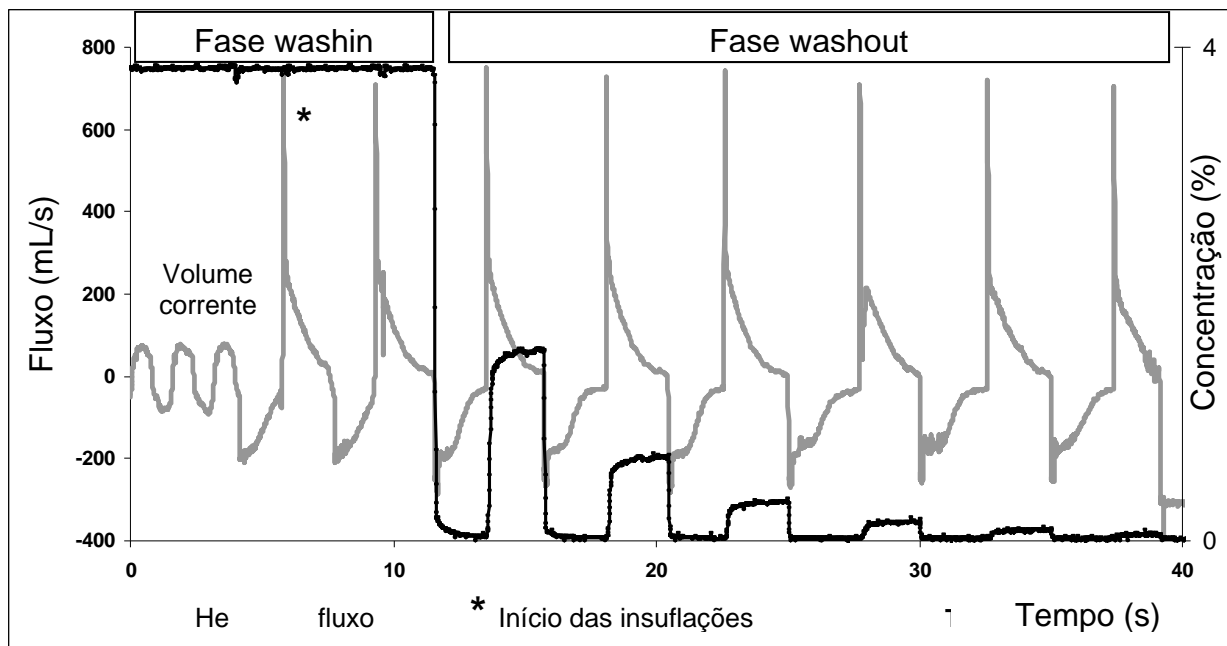


Figura 2: Traçado dos sinais visualizados durante o teste de WO.

Aferição das variáveis envolvidas nos cálculos de CRF, LCI e SIII

Fluxo e concentração de gases inertes foram medidos com pneumotacógrafo Fleisch aquecido (3500/4500 series, Hans Rudolph, Shawnee, Kansas) e espectrômetro de massa (Perkin Elmer, MGA 1100, Waltham, Massachusetts), respectivamente. Antes do início do teste, foram feitas calibrações para ambas as medidas. O pneumotacógrafo foi calibrado com ar ambiente utilizando-se uma seringa de precisão de 500 ml (5550, Hans Rudolph, Kansas).

Dados de fluxo, volume, pressão e concentração de He são registrados a uma frequência de 100 Hz. Estes sinais são mostrados em tempo real no monitor e armazenados em computador para análises futuras. O pneumotacógrafo foi conectado

a um transdutor de pressão diferencial (Validyne, Northridge, California) e o sinal de fluxo foi amplificado (3700/4700 Hans Rudolph, Shawnee, Kansas).

Cálculo das variáveis de desfecho

O volume de He expirado foi calculado pela integração dos sinais de fluxo e concentração após a correção dos mesmos para o tempo de resposta do espectrômetro de massa.

A CRF foi calculada a partir da fórmula: $CRF = (\text{volume expiratório cumulativo de He}) \div (\text{concentração inicial de He} - \text{concentração final de He})$.³

A CRF foi corrigida para os espaços mortos da máscara e do circuito e também para as condições BTPS.

A CRF final foi apresentada como média de duas ou mais CRFs obtidas de testes tecnicamente aceitáveis e cuja diferença entre elas não fosse maior que 10%.

O LCI é definido como o número de CRFs necessárias para que a concentração de He caia para 1/40 da concentração inicial. Ele é calculado através da fórmula: $LCI = (\text{volume expiratório cumulativo}) \div CRF$.⁴

O Vd foi calculado a partir da primeira expiração da fase *washout* usando o método de Fowler.⁵

O *slope* da fase III foi calculado entre 60% e 90% do volume expirado. Vd e SIII foram analisados somente se os volumes expirados de pelos menos duas manobras

estivessem dentro de 10% e os expirogramas tivessem fases I, II e III bem claras e definidas, como na Figura 3. SIII foi calculado para cada respiração da fase de washout e expressa como *slope* normalizada (S_n) para ajustar pela diminuição da concentração de He durante o washout.⁶ Além disso, o *slope* adimensional (S_a) foi calculado dividindo-se o S_n pelo volume expirado para ajustar para diferenças de volume expirado relacionados ao tamanho somático dos pacientes.⁷

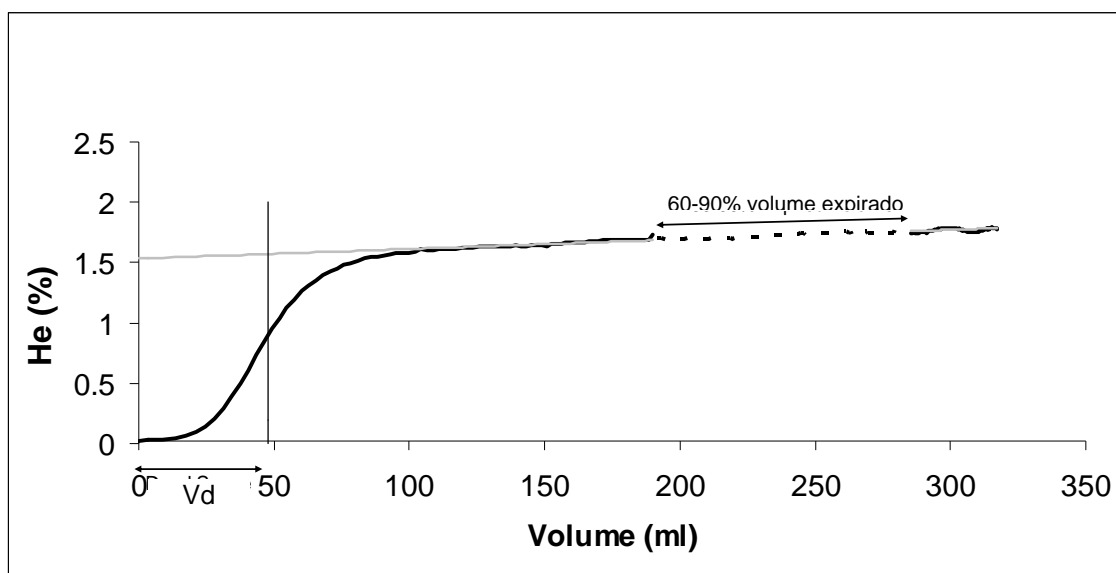


Figura 3: Espaço morto e platô da fase III em 60-90% do volume expirado.

Análise estatística

Média, desvio padrão e intervalo de confiança serão usados para descrever variáveis contínuas de distribuição normal. Mediana e intervalo interquartil foram empregadas para variáveis com distribuição assimétrica. O teste t foi usado para comparar os grupos quanto a variáveis demográficas de distribuição normal, o teste de Mann-Whitney para variáveis de distribuição assimétrica e o qui-quadrado para

comparar proporções. Análise univariada avaliou associações entre os parâmetros do WO (variáveis de desfecho) e possíveis variáveis explicatórias. Posteriormente, estas foram exploradas num modelo linear generalizado multivariado. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

Este estudo tem o poder de encontrar as seguintes diferenças entre controles e PT (análise univariada): 89% de detectar uma diferença de 4 ml/kg na CRF, 92% de detectar uma diferença de 0,8 no LCI e 87% de detectar uma diferença de 50 no Sa para a primeira expiração do *washout*.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo *Institutional Review Board* da Universidade de Indiana. Foi obtido consentimento informado dos pais ou responsáveis legais dos participantes antes da realização dos testes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
2. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
3. Pillow JJ, Ljungberg H, Hulskamp G, Stocks J. Functional residual capacity measurements in healthy infants: ultrasonic flow meter versus a mass spectrometer. *Eur Respir J* 2004;23:763-8.
4. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax* 2007;62:341-7.
5. Fowler WS. Lung function studies; the respiratory dead space. *Am J Physiol* 1948;154:405-16.
6. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009;78:339-55.
7. Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax* 2009;64:33-7.

CAPÍTULO III

ARTIGO

Ventilation Homogeneity Improves with Growth Early in Life

Valentina Chakr MD^{1†}, Conrado J. Llapur MD^{2†}, Edgar E. Sarria, MD, PhD³; Rita Mattiello, PT, MS³; Jeffrey Kisling RRT³, Christina Tiller RRT³, Risa Kimmel RN³, Brenda Poindexter⁴ MD, and Robert S. Tepper, MD, PhD³.

¹Department of Pediatrics, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

²Department of Pediatrics, Hospital del Niño Jesús, Cátedra de Metodología de la Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina;

³Herman B. Wells Center for Pediatric Research, Section of Pulmonology, and

⁴Section of Neonatology, James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN.

† share authorship equally

Correspondence:

Robert S. Tepper MD, PhD

Department of Pediatrics Indiana University Medical Center

James Whitcomb Riley Hospital for Children

702 Barnhill Drive, ROC 4270

Indianapolis, Indiana 46202-5225

(317) 274-7208 telephone

(317) 274-5791 fax

KEYWORDS: infant lung function, lung clearance index, phase III slope, bronchopulmonary dysplasia, chronic lung disease of infancy

ABSTRACT

Some studies have suggested that lung clearance index (LCI) is age-independent among healthy subjects early in life, which implies that ventilation distribution does not vary with growth. However, other studies of older children and adolescents suggest that ventilation becomes more homogenous with somatic growth.

We describe a new technique to obtain multiple breath washout (MBWO) in sedated infants and toddlers using slow augmented breaths that yields an assessment of LCI and the slope of phase III, which is another index of ventilation inhomogeneity. We evaluated whether ventilation becomes more homogenous with increasing age early in life, and whether infants with chronic lung disease of infancy (CLDI) have increased ventilation inhomogeneity relative to full term controls.

Fullterm controls (N = 28) and CLDI (N = 22) subjects between 3 and 28 months corrected-age were evaluated. LCI decreased with increasing age; however, there was no significant difference between the two groups (9.3 vs. 9.5; $p = 0.56$). Phase III slopes adjusted for expired volume (S_{ND}) increased with increasing breath number during the washout and decreased with increasing age. There was no significant difference in S_{ND} between fullterm and CLDI subjects (211 vs. 218; $P = 0.77$).

Our findings indicate that ventilation becomes more homogenous with lung growth and maturation early in life; however, there is no evidence that ventilation inhomogeneity is a significant component of the pulmonary pathophysiology of CLDI.

INTRODUCTION

Ventilation inhomogeneity is most often assessed in infants and toddlers by calculating the lung clearance index (LCI) from multi-breath inert gas washout (MBWO) during tidal breathing. Most, but not all studies have suggested that LCI is age-independent among healthy subjects early in life, which would have the advantage of a fixed cut-off for detecting airway dysfunction¹⁻⁵. A constant LCI would also suggest that ventilation distribution does not vary with growth and lung development. However, several studies in children have suggested that ventilation does become more homogenous with increasing age⁶⁻⁹.

Measurement of LCI during tidal breathing in sedated, supine infants and toddlers, who are at risk for developing airway closure and atelectasis, may not adequately assess maturational changes in ventilation inhomogeneity in this age group¹⁰. In addition, the decline in respiratory rate with increasing age early in life makes it difficult to compare subjects of differing ages. In adults, the MBWO is often performed with a larger than normal tidal volume and a slow respiratory rate, which standardizes the washout. In addition, using this strategy, phase III slopes (S_{III}) can be assessed and provide additional insights into pulmonary physiology¹¹⁻¹⁵. Other than Ream and colleagues, who evaluated anesthetized and ventilated subjects using CO₂ expirograms⁶, S_{III} has not been reported for infants and toddlers secondary to their more rapid respiratory rates and smaller spontaneous tidal volumes that most often prevent the clear identification of S_{III} in this very young age group.

In our current study, we describe a modified MBWO technique using slow augmented breaths greater than spontaneous tidal volumes in sedated infants and

toddlers. This approach provides a standardized pattern of ventilation with a clear identification of S_{III} , and the measurement of LCI. We hypothesized that the lung ventilation becomes more homogenous with growth and development early in life, which would be evidenced by a decline of LCI and S_{III} . In addition, we hypothesized that infants and toddlers with chronic lung disease of infancy (CLDI) would exhibit higher values of LCI and S_{III} compared to fullterm controls, which would indicate greater ventilation inhomogeneity.

METHODS

Subjects

Fullterm control (FT) infants and toddlers were born at more than 37 weeks gestation and they were recruited by advertisement in local media. Exclusion criteria included hospitalization for respiratory illness, history of asthma, wheezing or treatment with asthma medications or congenital cardio-pulmonary disease. Infants and toddlers with CLDI were recruited from the Newborn Intensive Care Unit and from the follow-up outpatient clinic of James Whitcomb Riley Hospital for Children. Subjects were born at less than 30 weeks of gestational age and were evaluated when clinically stable outpatients with no oxygen requirement at the time of testing. Subjects were excluded for congenital cardio-respiratory disease. All subjects were evaluated when free of any acute respiratory symptoms for more than 3 weeks. Tests were performed at the Infant Pulmonary Function Laboratory between 2007 and 2010. The study was approved by the Institutional Review Board of Indiana University and written parental consent was obtained prior to testing.

Multiple Augmented-Breath Inert Gas Washout

Subjects' weight and length were measured and infants were sedated with chloral hydrate (50-100 mg/kg, p.o.) while heart and respiratory rates and oxygen saturation were continuously monitored. Subjects were evaluated in the supine position while breathing through a facemask connected to the circuit, which was a modification of our previously described equipment used to measure forced expiratory flows and pulmonary diffusing capacity from elevated lung volumes^{16,17}. During tidal breathing, subjects spontaneously breathed with a gas mixture containing 4% helium (He) until equilibrated, as evidenced by 4% He in the end-expired gas. Then, two inflation breaths were delivered with the same test gas by occluding the expiratory valve in the circuit, which directed the bias flow of test gas to the subject. The inflation breath continued until flow reached zero and the airway pressure was 20 cm H₂O, which was determined by the pop-off valve in the circuit. Then the expiratory valve was opened and passive expiration proceeded to functional residual capacity. During the expiratory phase of the second inflation breath, the inspiratory gas mixture was switched from the test gas to room air to begin the washout, which continued with inflation breaths of room air until the end-expiratory helium concentration reached 1/40 of the initial concentration. Figure 1 illustrates the flow and He profiles from the end of the wash-in phase to the completion of the washout. Measurements were repeated at least twice.

Calculations

FRC was calculated from the cumulative exhaled inert gas volume divided by the differences in end-expiratory helium concentrations at the beginning and completion of

the washout; values were corrected for mask and apparatus dead space, and converted to BTPS conditions¹⁸. Results were expressed as the mean value of at least two technically acceptable washouts within 10%. LCI was calculated as the number of FRCs required to decrease the end-expiratory helium concentration to 1/40 of the initial value³. The LCI results were expressed as the mean value using maneuvers selected to calculate the FRC.

S_{III} was calculated between 60% and 90% of the expired volume from the augmented breaths during the washout. Dead space volume (V_D) was calculated from the first expired breath during the washout using the Fowler technique¹⁹. Dead space and S_{III} were analyzed only if expired volumes from at least 2 maneuvers were within 10% and the expirograms had phase-I, phase-II and phase-III areas, as illustrated in Figure 2. S_{III} was calculated for each washout breath. The phase III slope for each washout breath was normalized to the mean inert gas concentration (S_N ; ml^{-1}) to adjust for the decreasing helium concentration during the washout¹⁴. In addition, to adjust for the effect of the size of the expired volume (V_E ; ml) on S_N , a non-dimensional slope (S_{ND}) was calculated by multiplying S_N by V_E ^{14,20}

DATA ANALYSIS

Relationships between parameters of ventilation inhomogeneity and age or body length were analyzed using a multi-variate generalized linear model. Mean, standard deviations (SD) and confidence intervals (CI) were used to present continuous variables with normal distribution, while median and inter-quartile range was used for variables with asymmetric distributions. Unpaired t-tests were used to compare means between

normally distributed demographic variables, as well as comparing FRC and V_D when expressed in ml/kg. Mann-Whitney test was used for variables with skewed distributions, and Chi-square was employed to compare proportions.

This study has a power to detect the following differences between FT and CLDI: 89% to detect a 4 ml/kg difference in FRC, 92% to detect a 0.8 difference in LCI and 87% to detect a 50 difference in S_{ND} for the first breath.

RESULTS

Fullterm Subjects

The fullterm subjects ($N = 28$) ranged in age from 3 - 28 months and 61% were males. There was a significant correlation between LCI and age ($p < 0.018$), as illustrated in Figure 3; increasing age was associated with decreasing LCI. S_{ND} increased with increasing breath number during the washout ($p < 0.001$), and S_{ND} decreased with increasing age ($p < 0.001$). Figure 4 illustrates S_{ND} versus breath number for subjects grouped as younger than 12 months versus 12 months or older. The younger subject group had significantly higher S_{ND} compared to the older subject group. V_D increased with increasing body length for fullterm subjects ($p < 0.005$). There was no significant relationship between the ratio of dead space volume to the expired volume (V_D/V_E) with age ($p > 0.38$). Neither gender nor race was a significant covariate in any of the analyses.

CLDI Subjects

Demographics for the CLDI subjects and their comparison to fullterm subjects are summarized in Table 1. There were no significant differences between the groups for sex or race, as well as, for age or somatic size at the time of evaluation.

There was no significant difference in LCI or FRC between CLDI and FT subjects adjusted for age or body length (Table 2). S_{ND} increased with increasing breath number during the washout; however, there was no difference for the two groups ($p = 0.67$). V_D increased with increasing body length; however, V_D was not significantly different between CLDI and fullterm subjects. There was also no significant difference in V_D/V_E for CLDI and FT subjects (0.16 vs. 0.16; $p > 0.62$). Mean expiratory volume during washout was not significantly different for CLDI and FT subjects (27.4 vs. 26.9 ml/kg; $p = 0.53$)

DISCUSSION

In this study, we described a new methodology for assessing multiple breath inert gas washouts in sedated infants and toddlers. Using augmented breaths to a lung volume above tidal breathing, we were able to obtain inert gas washouts with comparable volumes and rates for all subjects, similar to the approach used in older cooperative subjects who can produce a constant respiratory pattern¹². The increased inspiratory volume and the slow frequency of the augmented breaths during the washout enabled us to obtain S_{III} during expiration, which generally cannot be measured during normal tidal breathing in this very young age group. Using augmented breaths, we found that ventilation becomes more homogenous with lung growth and

maturation early in life. In addition, we found that ventilation inhomogeneity assessed by either LCI or S_{III} was not increased in infants and toddlers with CLDI.

Our study demonstrates that ventilation inhomogeneity within the lung becomes more homogenous with increasing age early in life using two different methods for assessing ventilation inhomogeneity in the lung, LCI and S_{III} . As the normalized slope historically used in adult studies still has the units of liter⁻¹, we used a non-dimensional slope so that we could better evaluate the effect of age, as suggested by other investigators^{14,20}. From the augmented washout breaths, we were also able to calculate V_D , and found that V_D/V_E did not vary with age and suggests that the changes in ventilation inhomogeneity with age were not secondary to changes in the relative contribution of dead space ventilation. We observed a breath by breath increase in S_{ND} during the washout, which is similar to the increase in S_N reported in older cooperative subjects¹¹⁻¹⁵. Older subjects with airway disease demonstrate a greater increase in S_N during washout than healthy controls, which reflects greater ventilation inhomogeneity for subjects with airway disease. Our finding that our healthy young subjects had a greater S_{ND} during the washout indicates that these younger healthy subjects had greater ventilation inhomogeneity compared to the older healthy subjects.

Our finding that ventilation becomes more homogenous with lung growth and maturation early in life using two different, but complementary measurements, is consistent with studies reported for older subjects. Analyzing MBWO by moment analysis, Wall et al reported that ventilation inhomogeneity decreased with increasing age in children between preschool and adolescence⁷. Using slopes of phase III measured from CO₂ expirograms of anesthetized and ventilated subjects, Ream and

colleagues reported decreasing slopes with increasing age from infants to adolescents⁶. However, in that analysis, the slopes were not adjusted for the significant increase in expired volume with increasing age. In addition, CO₂ gas exchange can be an important determinant of phase III slope for CO₂. Using an inert gas expired from elevated lung volume, Van Muylem and coworkers reported that S_{III} decreased with increasing somatic size in older children and adolescents⁸. Schulzke and colleagues reported that LCI decreased in subjects measured as newborns and at 15-18 months of age⁹. Cumulatively, our findings in infants and toddlers, along with published data using other techniques in infants, as well as from older children, strongly suggest that ventilation distribution assessed by inert gas washout improves with lung growth and development.

We did not find that LCI was higher in CLDI subjects using the washout with augmented breaths. This finding suggests that the infants and toddlers with CLDI did not have greater ventilation inhomogeneity compared to full term controls. The absence of a difference in LCI between the CLDI and controls may have resulted from the augmented breaths, which could potentially open airways and make the lung more homogeneous than would occur during spontaneous tidal breathing. However, our findings are consistent with previous studies that reported no differences in LCI between similar groups of subjects when LCI was measured during tidal breathing. Therefore, we do not think that the augmented breaths minimized differences between CLDI and controls^{9,21,22}. These findings in infants and toddlers with CLDI contrast with the higher values for LCI reported in very young subjects with cystic fibrosis^{1,3} and highlight the different pulmonary pathophysiology of these diseases.

We anticipated that phase III slopes would be a more sensitive index than LCI for assessing ventilation inhomogeneity. However, similar to LCI, we did not find a significant difference in S_{ND} between the CLDI and fullterm controls during the washout. We also did not find a difference in the size of the augmented breaths delivered to CLDI and fullterm controls, as well as dead space volume, which can potentially increase with ventilation inhomogeneity. Our augmented breaths were approximately 3 times larger than tidal breaths, which might minimize our ability to detect ventilation inhomogeneity in the peripheral lung. In addition, helium is a highly diffusible gas and the diffusion front for helium is probably proximal to the acinar region; thus our findings may not detect inhomogeneity within the acinar unit. Use of smaller sized inflation breaths, which are still able to inhibit respiratory effort, as well as the use of SF_6 as the inert gas, may be more sensitive for detecting intra-acinar differences in ventilation inhomogeneity between CLDI and FT subjects, if these differences are present. Although infants born prematurely with or without CLDI have been reported to have decreased forced expiratory flows, the cumulative findings from our study, as well as from other investigators, strongly suggest that ventilation inhomogeneity is not a significant component of the airway pathophysiology of infants and toddlers with CLDI^{9,21,23}.

In summary, we describe a new methodology for obtaining MBWO with augmented breaths, which enables the assessment of LCI, S_{ND} , V_D , and FRC. We found that with lung growth and maturation early in life, ventilation becomes more homogenous. Using this new technique, we also found no evidence that ventilation inhomogeneity is a significant component of the pulmonary pathophysiology of CLDI.

Tables

Table 1: Demographics for fullterm control and CLDI subjects.

	Full Term	CLDI	p value
Number of subjects	28	22	
Gestational age at birth (weeks)	39.0 (0.8)	26.0 (1.8)	< 0.001
Birth weight (kg)	3.3 (0.4)	1.0 (0.2)	< 0.001
Sex (% male)	61	41	0.16
Race (% Caucasian)	65	68	0.77
Days of mechanical ventilation [§]	-	14.0 (2 to 43) †	
Days of supplemental oxygen	-	78 (59 to 102) †	
Corrected-age at testing (months)	11.9 (5.9)	12.2 (3.3)	0.82
Length at testing (cm)	72.6 (7.7)	72.7 (4.9)	0.96
Length (z-score)	-0.69 (-1.25 to 0.06)	-1.25 (-1.58 to 0.19) †	0.11
Weight at Testing (kg)	9.2 (2.0)	9.2 (1.6)	0.93
Weight (z-score)	-0.07 (-0.61to 0.59)	-0.29 (-1.12 to 0.43) †	0.61

Results expressed as means (SD), unless indicated by † for median (inter-quartile range). [§] CPAP not included.

Table 2: Comparison of fullterm control and CLDI subjects (LCI, FRC, S_{ND}, V_D).

	Full Term	CLDI	p value
LCI (FRCs)	9.3 (9.1 - 9.6)	9.5 (9.2 - 9.8)	0.56
FRC (ml)	183 (169 - 197)	172 (157 - 188)	0.32
FRC (ml/kg)	19.9 (18.3 - 21.5)	18.7 (17.0 - 20.4)	0.33
S _{ND}	211 (198 - 225)	218 (202 - 233)	0.55
V _D (ml)	40.9 (36.3 - 45.6)	42.1 (36.8 - 47.4)	0.75
V _D (ml/kg)	4.4 (3.9 - 4.9)	4.6 (4.0 - 5.2)	0.57

Results expressed as means (95% confidence interval). LCI = lung clearance index adjusted for age. FRC = functional residual capacity adjusted for body length; S_{ND} = non-dimensional phase III slope adjusted for age and breath number; V_D = dead space adjusted for body length and calculated from first breath.

Figures

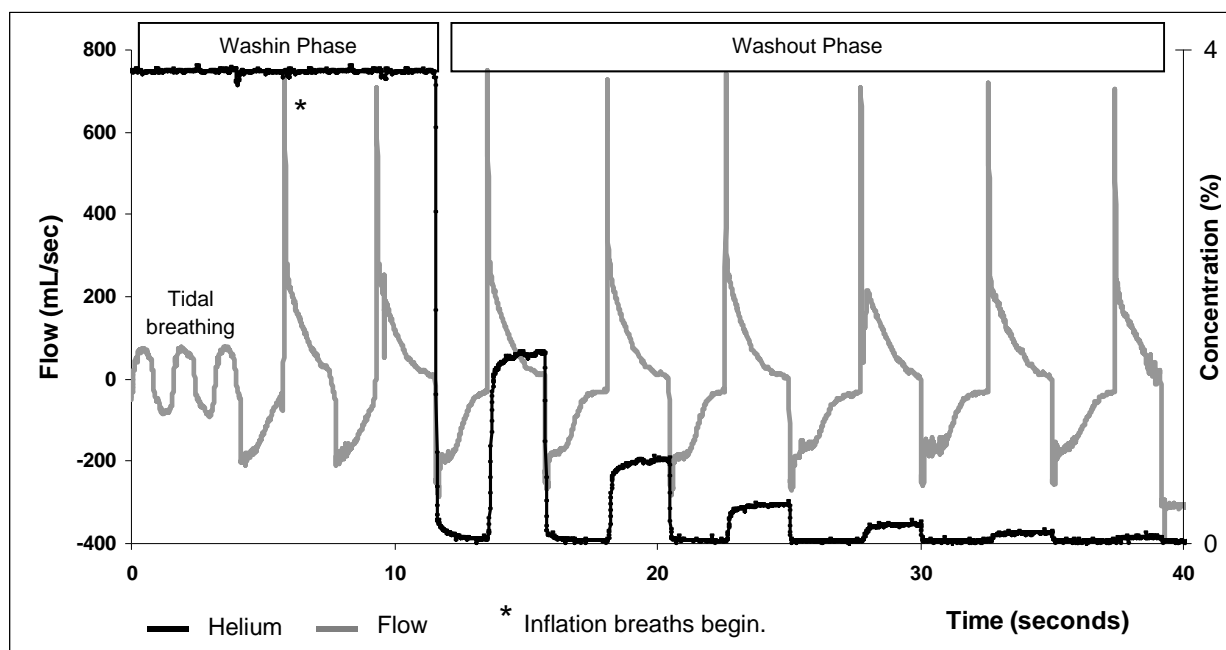


Figure 1: Tracing of flow and Helium concentration during the Multiple Breath Washout Maneuver. Following equilibration with 4% Helium during tidal breathing, two inflation-breaths were delivered with 4% helium, which completes the wash-in phase. The inspiratory gas was switched to room and the end-expiratory helium concentration declined with each subsequent inflation-breath until the washout phase was complete.

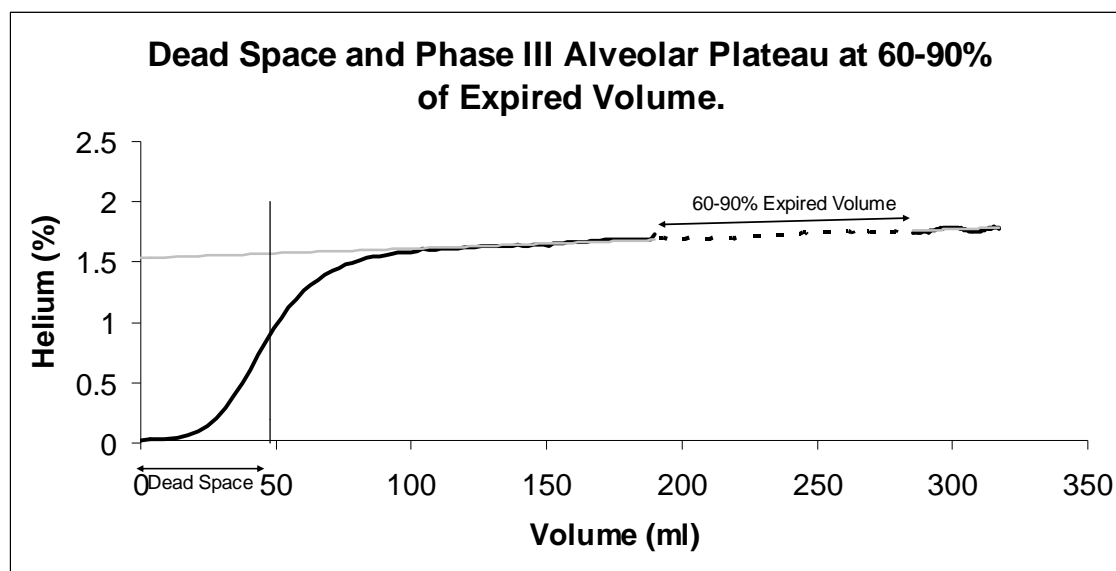


Figure 2: Helium concentration versus expired volume during washout with inflation-breaths. Phases I, II, and III were clearly identified for calculation of dead space volume and slope of phase III, which was calculated between 60% - 90% expired volume.

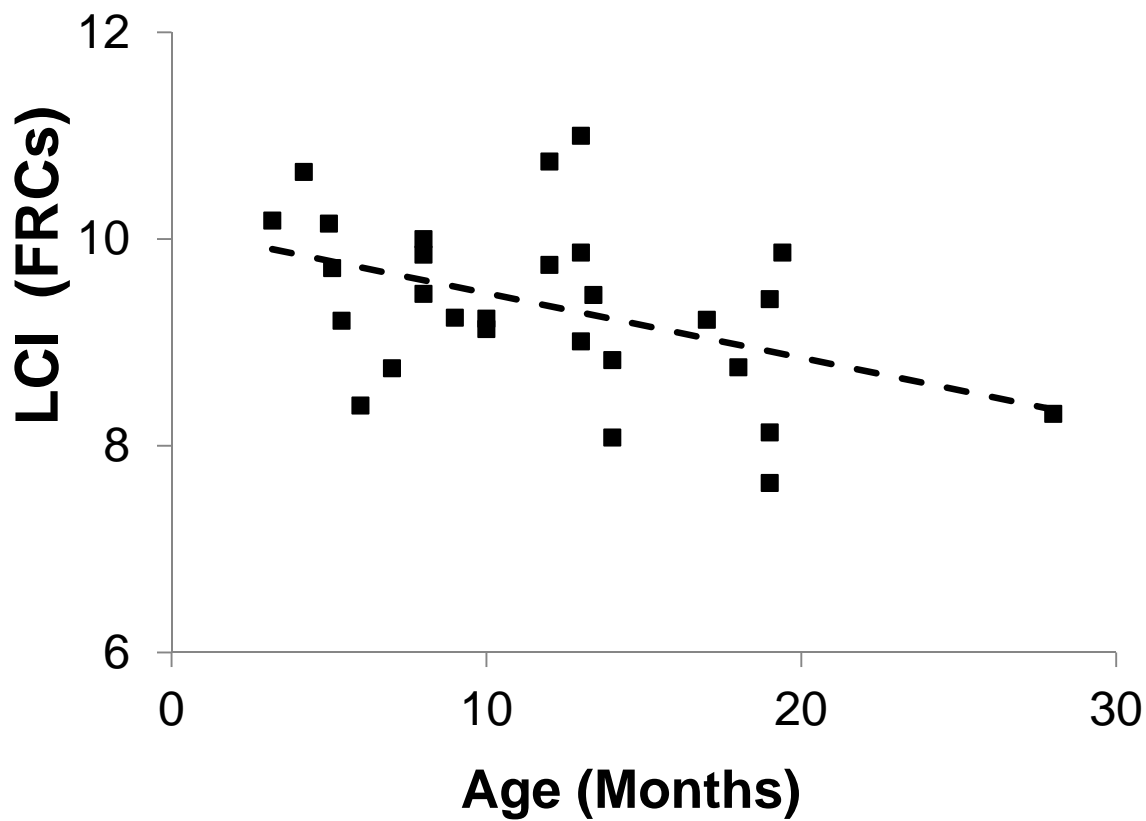


Figure 3: Individual data points and linear regression line of Lung Clearance Index (LCI) vs. age (months) for fullterm subjects ($r = 0.45$; $p = 0.018$).

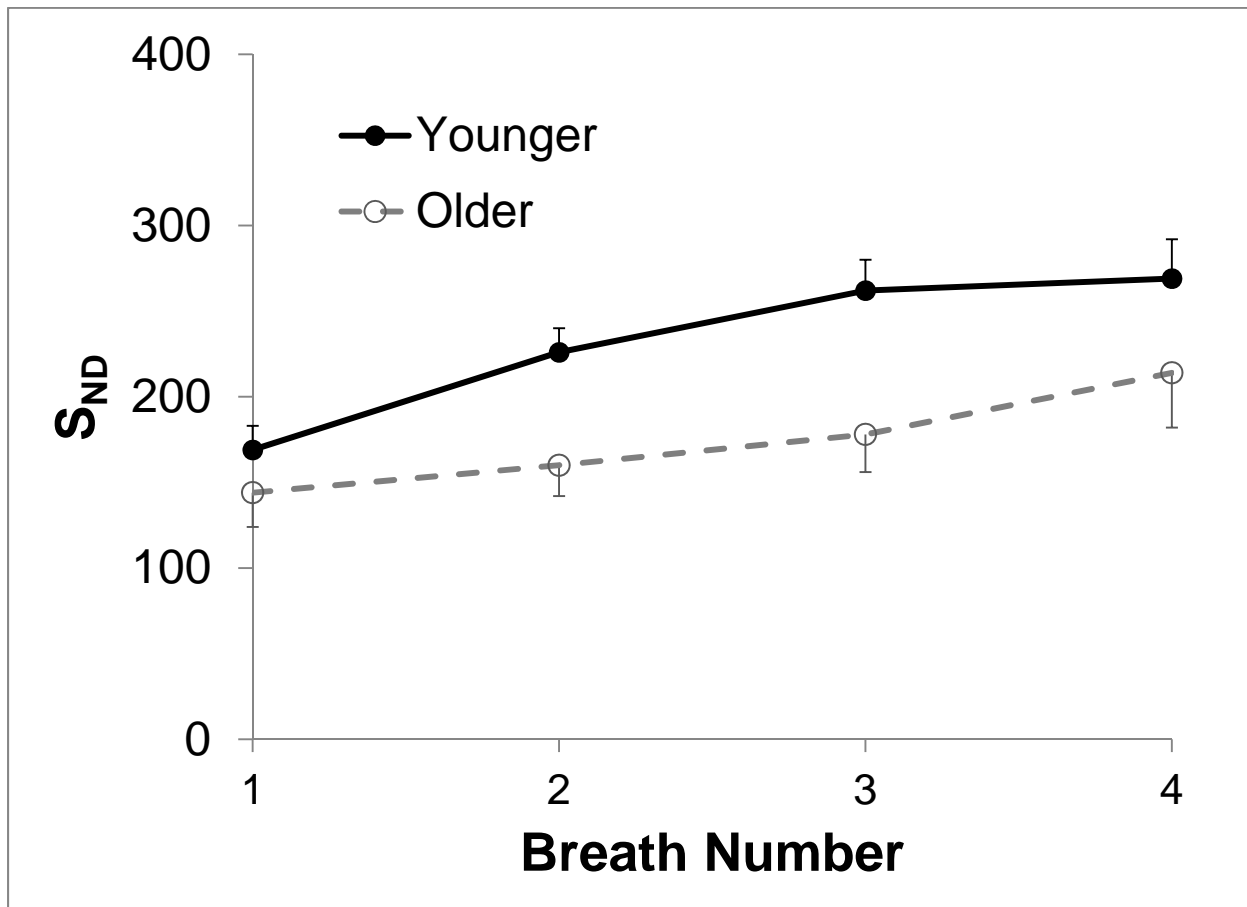


Figure 4: Non-dimensional Phase III slope (S_{ND} : Mean \pm SE) increased with breath number during washout ($p < 0.001$) for fullterm subjects and younger subjects (< 12 months) had significantly greater values compared to older subjects (≥ 12 months) ($p = 0.03$).

REFERENCES

1. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2005;171:249-56.
2. Aurora P, Kozłowska W, Stocks J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. [Review] [47 refs]. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2005;148:125-39.
3. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax* 2007;62:341-7.
4. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, et al. Lung Clearance Index at 4 Years Predicts Subsequent Lung Function in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;200911-1646OC.
5. Kraemer R, Zehnder M, Meister B. Intrapulmonary gas distribution in healthy children. *Respiration Physiology* 1986;65:127-37.
6. Ream RS, Schreiner MS, Neff JD, et al. Volumetric Capnography in Children: Influence of Growth on the Alveolar Plateau Slope [Clinical Investigation]. *Anesthesiology* 1995;82:64-73.
7. Wall MA, Misley MC, Brown A. Changes in ventilation homogeneity from preschool through young adulthood as determined by moment analysis of nitrogen washout. *Pediatric Research* 1988;23:68-71.
8. Van Muylem A, Paiva M, Baran D, Yernault JC. Structural change of the acinus during growth assessed by single-breath tracer gas washouts. *Pediatric Pulmonology* 1996;22:230-5.
9. Schulzke SM, Hall GL, Nathan EA, Simmer K, Nolan G, Pillow JJ. Lung volume and ventilation inhomogeneity in preterm infants at 15-18 months corrected age. *Journal of Pediatrics* 2010;156:542-9.e2.
10. von Ungern-Sternberg BS, Hammer J, Schibler A, Frei FJ, Erb TO. Decrease of functional residual capacity and ventilation homogeneity after neuromuscular blockade in anesthetized young infants and preschool children. *Anesthesiology* 2006;105:670-5.
11. Verbanck S, Schuermans D, Meysman M, Paiva M, Vincken W. Noninvasive Assessment of Airway Alterations in Smokers: The Small Airways Revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:414-9.
12. Verbanck S, Schuermans D, Noppen M, Van Muylem A, Paiva M, Vincken W. Evidence of acinar airway involvement in asthma. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1999;159:1545-50.
13. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. Nonreversible conductive airway ventilation heterogeneity in mild asthma. *Journal of Applied Physiology* 2003;94:1380-6.
14. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009;78:339-55.
15. ESTENNE M, VAN MUYLEM A, KNOOP C, ANTOINE M, the Brussels Lung Transplant Group. Detection of Obliterative Bronchiolitis after Lung Transplantation by Indexes of Ventilation Distribution. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1047-51.

16. Castillo A, Llapur CJ, Martinez T, et al. Measurement of single breath-hold carbon monoxide diffusing capacity in healthy infants and toddlers. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:544-50.
17. Jones M, Castile R, Davis S, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2000;161:353-9.
18. Pillow JJ, Ljungberg H, Hulskamp G, Stocks J. Functional residual capacity measurements in healthy infants: ultrasonic flow meter versus a mass spectrometer. *European Respiratory Journal*23(5):763-8 2004.
19. Fowler WS. LUNG FUNCTION STUDIES. II. THE RESPIRATORY DEAD SPACE. *Am J Physiol* 1948;154:405-16.
20. Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax* 2009;64:33-7.
21. Hulskamp G, Lum S, Stocks J, et al. Association of prematurity, lung disease and body size with lung volume and ventilation inhomogeneity in unsedated neonates: a multicentre study. *Thorax* 2009;64:240-5.
22. Latzin P, Roth S, Thamrin C, et al. Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2009;4:e4635.
23. Robin B, Kim YJ, Huth J, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology* 2004;37:236-42.

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

Utilizando a técnica de *multiple breath washout* com insuflações, conclui-se que:

A CRF não foi diferente entre controles e prematuros com DBP e apresentou valores semelhantes aos da literatura referenciada nos capítulos anteriores. Isto sugere que o alçaponamento aéreo não seja um componente significativo da fisiopatologia da DBP.

O LCI e o SIII não foram significativamente maiores em lactentes com DBP em comparação com os controles. Embora questões metodológicas possam estar envolvidas na explicação deste achado, outros estudos também deixaram de encontrar associação entre LCI e diagnóstico de DBP. Em conjunto, estes resultados indicam a possibilidade de que a heterogeneidade da ventilação pulmonar não seja uma característica marcante da DBP.

O LCI e o SIII apresentaram redução conforme aumento do comprimento somático, o que sugere que a ventilação pulmonar se torne mais homogênea com o crescimento e o desenvolvimento pulmonar, o que pode estar relacionado com o crescimento desigual de vias aéreas periféricas paralelas no início da infância.

CAPÍTULO V

INFORMAÇÕES SOBRE A PUBLICAÇÃO DO ARTIGO

Originalmente, o artigo foi submetido ao *European Respiratory Journal* com o título “Chronic Lung Disease of Infancy Assessed Using Augmented-Breath Inert Gas Washout”. Contudo, como foi rejeitado, ele foi reescrito conforme apresentado nesta dissertação para ser submetido ao periódico *Pediatric Pulmology*.