

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

Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr

Influência de Infecções da Via Aérea Inferior e de Fatores Perinatais  
na Função e no Crescimento Pulmonares em Lactentes Prematuros

Porto Alegre  
2014

VALENTINA COUTINHO BALDOTO GAVA CHAKR

Influência de Infecções da Via Aérea Inferior e de Fatores Perinatais  
na Função e no Crescimento Pulmonares em Lactentes Prematuros

Tese apresentada como requisito para a obtenção do  
grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação da  
Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade  
Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Marcus Herbert Jones

Porto Alegre  
2014

#### DADOS DE CATALOGAÇÃO

C435i Chakr, Valentina Coutinho Baldoto Gava

Influência de infecções da via aérea inferior e de fatores perinatais na função e no crescimento pulmonares em lactentes prematuros / Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr. Porto Alegre: PUCRS, 2014.

65 f.: il. tab.

Orientador: Dr. Marcus Herbert Jones.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Pediatria e Saúde da Criança.

1. BRONQUIOLITE VIRAL. 2. ESPIROMETRIA. 3. PREMATURO. 4. LACTENTE. 5. ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO. I. Jones, Marcus Herbert. II. Título.

CDD 618.9223

CDU 616.24:616-053.2(043.2)

NLM WS 200

VALENTINA COUTINHO BALDOTO GAVA CHAKR

Influência de Infecções da Via Aérea Inferior e de Fatores Perinatais  
na Função e no Crescimento Pulmonares em Lactentes Prematuros

Tese apresentada como requisito para a obtenção do  
grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação da  
Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade  
Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

BANCA EXAMINADORA:

---

Dr. Jorge Hecker Luz - PUCRS

---

Dr. Leonardo Araujo Pinto - PUCRS

---

Dr. Paulo José Cauduro Maróstica - UFRGS

Porto Alegre  
2014

Dedico essa tese a Rafael Chakr,  
esposo, médico, cientista, pai, amigo;  
humano e virtuoso em tudo que é, em tudo que faz.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que me traz confiança na caminhada da vida que me reservou.

Aos meus pais, por entenderem que a melhor herança é a educação - no sentido de instrução e civilidade.

À Alice, que me incentiva a ser uma pessoa melhor a cada dia.

À Eveline, que sempre foi minha irmã no amor, no senso de responsabilidade e na retidão de princípios e postura.

A meu orientador Marcus Herbert Jones: pelo estímulo à pesquisa desde a época pré-Indianópolis; por dividir conhecimentos e dúvidas; pela humildade ao revelar não ter certas respostas e por considerar as ideias de seus alunos; por transmitir segurança; por me fazer acreditar que seria possível; pela confiança e pela amizade. Pelo ser humano admirável que é, virtude maior que se afirma com o passar dos anos de convivência.

Ao professor Renato T. Stein, referência reconhecida pela sua importância para a ciência brasileira. Solícito sempre.

A Tania e Jorge, pela contribuição determinante que tiveram na formação de seu filho e por incentivar nossa união, da qual sou altamente beneficiada.

Ao Dr. Robert S. Tepper, primeiro orientador científico formal, modelo de perseverança e determinação.

Aos meus amigos cariocas e gaúchos, em especial Edgar Sarria Icaza e Rita Mattiello, também parceiros na ciência; exemplos em diligência.

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 todos os funcionários e professores da pós-graduação em pediatria, em especial à Carla.

À CAPES pela bolsa de pesquisa.

A toda minha família, que, apesar de distante, sabe o quanto me dedico aos objetivos que me disponho a cumprir.

“Knowing is not enough; we must apply.  
Willing is not enough; we must do.”  
Johann Wolfgang von Goethe

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar se a função pulmonar (FP) pode ser usada para predizer o risco de infecção viral da via aérea inferior (IVAI) em lactentes prematuros. Avaliar o impacto do número e da gravidade das IVAI no crescimento pulmonar.

**Métodos:** Medidas longitudinais da FP pela técnica de compressão torácica rápida a partir de volumes pulmonares elevados foram obtidas nos primeiros seis meses de vida e após um ano de seguimento. Número e gravidade das infecções das IVAI foram registrados prospectivamente. O desfecho principal foi a associação entre as medidas de FP e o número e a gravidade das IVAI.

**Resultados:** Testes de FP foram obtidos em 71 lactentes. Houve uma associação negativa entre FP e IVAI. Comparados com lactentes que tiveram um ou nenhum episódio de infecção (n=41), aqueles com dois ou mais episódios (n=30) tiveram fluxos expiratórios mais baixos ( $p < 0.05$  para  $zVEF_{0.5}$ ,  $zFEF_{50}$ ,  $zFEF_{75}$ ,  $zFEF_{25-75}$  and  $zFEFV_{0.5}/FVC$ ) no primeiro teste (n=71). Não houve diferenças significativas quanto a sexo, idade gestacional, peso ao nascimento, irmãos na idade escolar e exposição ao tabaco em relação ao número e gravidade da IVAI. Na análise multivariada, recebimento de suporte respiratório na unidade neonatal e FP estiveram associadas a maior frequência de infecções. Hospitalização por IVAI pode ser predita por tabagismo passivo e  $zFEV_{0.5}$  reduzido. Na análise longitudinal, a mudança na FP ajustada para comprimento, sexo e tabagismo gestacional não foi afetada pelo número e pela gravidade de IVAI. O crescimento pulmonar dessa coorte de prematuros não foi significativamente diferente do crescimento do grupo controle de referência composto de bebês a termo.

**Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a função pulmonar é um fator que medeia diretamente a morbidade respiratória em lactentes. A FP foi um melhor preditor do número de IVAI do que fatores perinatais e sócio-demográficos. Esses achados sugerem que fatores pré-natais, principalmente aqueles que promovem o parto prematuro, determinam o desenvolvimento pulmonar no início da vida. Eventos pós-natais, como IVAI virais, não apresentam um efeito detectável no crescimento pulmonar.

**Palavras-chave:** Bronquiolite viral. Espirometria. Prematuro. Lactente.



## ABSTRACT

**Objectives:** To assess if lung function could be used to predict risk of viral lower respiratory tract infections in prematurely born infants. In addition, we want to assess the impact of number and severity of LRTI episodes on lung growth.

**Methods:** Longitudinal measurements of lung function by raised volume rapid thoracic compression technique were obtained in the first 6 months of life and after one year of follow-up in preterm infants. Number and severity of LRTI were recorded prospectively. The main outcome is an association between lung function measurements and number and severity of LRTI episodes.

**Results:** Lung function tests were obtained in 71 preterm infants. There was a negative association between lung function and LRTI. Compared with infants with one or no LRTI episode (n=41), those with two or more episodes of LRTI (n=30) had significantly lower expiratory flows at first test ( $p < 0.05$  for  $zVEF_{0.5}$ ,  $zFEF_{50}$ ,  $zFEF_{75}$ ,  $zFEF_{25-75}$  and  $zFEFV_{0.5}/FVC$ ). No significant differences in gender distribution, gestational age, birth weight, school age siblings and smoke exposure were detected in relation to number or severity of LRTI.

In the multivariate analysis, lung function and respiratory support in the neonatal intensive care unit was associated with higher number of LRTI. Severe LRTI was predicted by passive smoking and reduced  $zFEV_{0.5}$ .

In the longitudinal analysis, the change in lung function, adjusted for length, sex and smoke exposure during pregnancy was not affected by the number and severity of LRTI. Lung growth in this preterm birth cohort was not significantly different from a reference control group composed of full term babies.

**Conclusion:** Our data suggest that lung function is a direct factor that mediates respiratory morbidity in premature infants. Lung function was a better predictor of number of LRTI than gestational age, sex and social demographics factors.

The findings suggest that prenatal factors, particularly those that promote premature birth, determine lung development early in life. Postnatal events, like viral LRTI, do not have a detectable effect on lung growth.

**Key words:** lung function. preterm birth. respiratory tract infections. viral bronchiolitis. Asthma.

## LISTA DE FIGURAS

Figure 1: Flowchart of the systematic review process.....	18
Figure 2: Results of meta-analysis of days of supplemental oxygen use and funnel plot.....	21
Figure 3: Results of meta-analysis of need of supplemental oxygen and funnel plot.....	22
Figure 4: Results of meta-analysis of hospitalization length and funnel plot.....	23

## LISTA DE TABELAS

### *Artigo de revisão*

Table 1: Characteristics of the studies included in this review.....	19
--	----

### *Artigo original*

Table 1: Background characteristics of subjects who underwent lung function test. ....	48
Table 2: Comparison of perinatal and social factors between study groups according to number and severity of LRTI.....	49
Table 3: Comparison of first lung function between study groups according to number and severity of LRTI.....	50
Table 4: Multiple regression analysis results for number of LRTI (< 2 vs. ≥ 2 episodes).....	51
Table 5: Background characteristics of the preterm and control groups at first and second lung function test.....	52
Table 6: Lung growth difference between preterm and control infants.....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANCOVA – *analysis of covariance*  
CI – *confidence interval*  
CPAP – *pressão positiva contínua na via aérea/continuous positive airway pressure*  
FEF<sub>50</sub> – *forced expiratory flow when 50% of the FVC has been exhaled*  
FEF<sub>75</sub> – *forced expiratory flow when 75% of the FVC has been exhaled*  
FEF<sub>25-75</sub> – *forced expiratory flow over the middle half of the FVC*  
FEV<sub>0.5</sub> – *forced expiratory volume in 0.5 seconds*  
FP – *função pulmonar*  
FVC – *forced expiratory vital capacity*  
GA – *gestational age*  
HAdV – *adenovírus humano/human adenovirus*  
HBoV – *bocavírus humano/human bocavirus*  
HCoV – *coronavírus humano/human coronavirus*  
HL – *hospitalization length*  
HMPV – *metapneumovírus humano/human metapneumovirus*  
HPIV – *vírus parainfluenza humano/human parainfluenza virus*  
HRV – *rinovírus humano/human rhinovirus*  
ICU – *intensive care unit*  
ICUa – *admission to intensive care unit*  
IG – *idade gestacional*  
IQ – *interquartile range*  
IVAI – *infecção da via aérea inferior*  
LRTI – *lower respiratory tract infections*  
MD – *mean difference*  
MVC – *need of mechanical ventilation*  
MVL – *days of mechanical ventilation*  
NA – *not available*  
O<sub>2a</sub> – *arterial saturation of oxygen on admission*  
O<sub>2C</sub> – *need of supplemental oxygen*  
O<sub>2L</sub> – *days of supplemental oxygen use*  
OR – *razão de chance/odds ratio*  
PCR – *reação em cadeia de polimerase/polymerase-chain reaction*  
PUCRS – *Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul*  
R<sub>rs</sub> – *resistance of the respiratory system*  
RSV – *respiratory syncytial vírus*  
RV-RTCT – *raised volume rapid thoracoabdominal compression technique*  
SD – *standard deviation*  
SE – *standard error*  
TLC – *total lung capacity*  
UTI – *unidade de tratamento intensivo*  
VAI – *via aérea inferior*  
V<sub>maxFRC</sub> – *tidal volume forced expiration*  
VSR – *vírus sincicial respiratório*  
W – *ward*

## SUMÁRIO

### Capítulo I: Introdução

Apresentação.....	2
Justificativa.....	6
Objetivos.....	7
Referências.....	8

### Capítulo II: Artigo de Revisão

Resumo.....	13
Abstract.....	14
Introduction.....	15
Methods.....	15
Results.....	18
Discussion.....	24
References.....	26

### Capítulo III: Artigo Original

Abstract.....	35
Introduction.....	36
Methods.....	37
Results.....	40
Discussion.....	42
References.....	46
Table 1.....	49
Table 2.....	50
Table 3.....	51
Table 4.....	52
Table 5.....	53
Table 6.....	54

### Capítulo IV

Conclusões.....	56
-----------------	----

### Anexo

Termo de consentimento livre e esclarecido .....	58
--	----