

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA – IMIP

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

DOUTORADO EM SAÚDE MATERNO INFANTIL

DISTRIBUIÇÃO TRICOMPARTIMENTAL DOS VOLUMES
DA CAIXA TORÁCICA EM LACTENTES NASCIDOS A
TERMO E PRÉ-TERMO

CYDA MARIA ALBUQUERQUE REINAUX

RECIFE

AGOSTO, 2014

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA – IMIP

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*

DOUTORADO EM SAÚDE MATERNO INFANTIL

DISTRIBUIÇÃO TRICOMPARTIMENTAL DOS
VOLUMES DA CAIXA TORÁCICA EM LACTENTES
NASCIDOS A TERMO E PRÉ-TERMO

Tese apresentada no Instituto de Medicina
Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Doutor em Saúde Materno Infantil.

Nome do autor: Cyda Maria Albuquerque Reinaux

Nome dos orientadores: Prof. Dr. Murilo Carlos de Amorim de Britto

Prof. Dr. José Eulálio Cabral Filho

Profa. Dra. Armèle Dornelas de Andrade

Linha de pesquisa: Estudos epidemiológicos, clínicos e translacionais de doenças
infecciosas e não infecciosas do ciclo vital.

Ficha Catalográfica
Preparada pela Biblioteca Ana Bove
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP

R364d Reinaux, Cyda Maria Albuquerque

Distribuição tricompartmental dos volumes da caixa torácica em lactentes nascidos a termo e pré-termo / Cyda Maria Albuquerque Reinaux; orientadores Murilo Carlos de Amorim de Britto, José Eulálio Cabral Filho, Armêlé Dornelas de Andrade – Recife : Do Autor, 2014.
136 f.

Tese (Doutorado) – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2014.

1. Prematuro. 2. Músculos respiratórios. 3. Fenômenos Fisiológicos Respiratórios. 4. Testes de Função respiratória. I. Britto, Murilo Carlos de Amorim, orientador. II. Cabral Filho, José Eulálio, orientador. III. Andrade, Armêlé Dornelas de, orientadora. IV. Título.

CDD 618.92011

DISTRIBUIÇÃO TRICOMPARTIMENTAL DOS VOLUMES DA CAIXA TORÁCICA EM LACTENTES NASCIDOS A TERMO E PRÉ-TERMO

Tese de Doutorado em Saúde Materno Infantil do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), submetida à defesa pública e aprovada pela banca examinadora em 29 de agosto de 2014.

PROFA. DRA. CINTHIA RODRIGUES DE VASCONCELOS CÂMARA
Universidade Federal de Pernambuco

PROFA. DRA. SHIRLEY LIMA CAMPOS
Universidade Federal de Pernambuco

PROFA. DRA MARIA DO CARMO MENEZES BEZERRA DUARTE
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

PROFA. DRA. LEILA KATZ
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

RECIFE, AGOSTO DE 2014

DEDICATÓRIA

A todas as mães que confiam a vida dos seus filhos às mãos de profissionais desconhecidos, com a esperança de alcançar uma vida melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Senhor e Eterno Deus à honra e à glória, que é soberano sobre a vida e a morte, é fonte de toda sabedoria e poder, é dono do tempo e das estações, é quem remove e estabelece reis e é quem revela os segredos e o escondido.

Aos meus pais Ozéas e Mauritana, que me ensinaram a amar e cuidar do próximo; que com muito estudo e trabalho honesto, o homem alcança sua honra e respeito. Eternamente grata pelo cuidado incondicional dedicado a mim.

Ao meu querido irmão André, pelo carinho, amor e incentivo. Sua admirável capacidade de sonhar alto me inspira até hoje.

Ao meu esposo Marcilio Júnior, presente escolhido por Deus, pelo amor, atenção, paciência, dedicação e imensurável apoio. Fonte do meu equilíbrio em tempo de inquietação.

Aos meus filhos Marcilio Neto e Isabela, bênçãos imerecidas de Deus, pela eterna alegria, incontestável amor e imensa compreensão. Companheiros em todo tempo e em qualquer lugar.

A minha querida amiga Karla Mônica Lambertz, pela bondade, confiança, incentivo e ombro amigo em todas as horas. Pela grande oportunidade de me apresentar à Armèle e aos seus ousados projetos.

À professora Armèle Dornelas de Andrade, pela incansável realização de sonhos supostamente impossíveis. Pela orientação constante, pelos conselhos inesperados, por todo apoio, acompanhamento, atenção, incentivo e confiança, sempre dispensados ao longo dessa caminhada. Minha eterna gratidão.

Ao professor Murilo Britto, pela sua orientação, conhecimento científico, profissionalismo, segurança, tranquilidade e determinação.

Ao professor José Eulálio Cabral Filho, pela orientação e disposição no auxílio aos outros. Seus comentários bem humorados são inesquecíveis. Pela admirável capacidade de raciocínio e criatividade. Muito agradecida.

Ao professor Andrea Aliverti (Universidade Politécnico di Milano – Itália) que graças à profa. Armèle tive o privilégio de poder conhecer. Engenhosamente e arduamente participou de todas as fases desse projeto. Proporcionou-me oportunidade de capacitação para uso dos instrumentos da pesquisa no laboratório de Bioengenharia da Universidade Politecnico de Milano, na construção de protocolos, análise e interpretação dos resultados do estudo. Sou profundamente grata por todos os momentos que pude usufruir do seu brilhantismo.

À Jacqueline Barcelar, pelo profissionalismo, companheirismo, garra e despreendimento em desbravar o desconhecido e compartilhar o conhecimento em equipe.

À Livia Gabriely Melo Silva, que no começo era só uma iniciação científica, mas tornou-se minha companheira e escudeira fiel de todas as coletas, análises e re-análises desse trabalho. Pesquisadora despreendida, responsável e amiga. Enviada de Deus para me ajudar em todas as horas, finais de semana e feriados. Sua participação foi importantíssima para a concretização desse trabalho.

À Juliane Gonçalves, Rafael Justino e Jéssica Noronha, meus primeiros anjos da guarda, companheiros de início de caminhada desse trabalho. Valeu todo o esforço. Conseguimos!

À professora Daniela Cunha, pela bondade e constante disposição em motivar, ajudar e a ensinar.

À professora Shirley Campos, pelo incentivo e exemplo de dedicação à pesquisa.

Às mães e bebês envolvidos neste estudo, que mesmo sob chuva ou sol se dispuseram a trazer seus filhos para participar desta pesquisa. Pela confiança em mim depositada.

À equipe do Laboratório de Fisioterapia e Fisiologia cardiorrespiratória da UFPE, pelos maravilhosos momentos juntos, pelo trabalho e pelas conquistas alcançadas em grupo.

“Porque o Senhor dá a sabedoria; da sua boca é que vem o conhecimento e o entendimento.” Provérbios 2:6

RESUMO

Introdução: o nascimento pré-termo interrompe o desenvolvimento pulmonar e pode alterar a função pulmonar e levar o lactente pré-termo a adotar diferentes estratégias respiratórias sem modificar o volume expiratório final (VEF) para manter a ventilação pulmonar. A medida da respiração basal usando o protocolo da pletismografia optoeletrônica (POE) de análise para adultos com três compartimentos da caixa torácica (CT) (caixa torácica pulmonar (RCp), caixa torácica abdominal (RCa) e abdômen (AB)) e sua associação com a prematuridade e dados antropométricos, ainda não foram estudados em lactentes. **Objetivos:** analisar a concordância do volume corrente (VT) entre a POE e o pneumotacógrafo (PNT) e associar os valores absolutos e percentuais do VT e do VEF da CT e dos seus três compartimentos com o peso ao nascer, peso e altura no dia do teste em lactentes nascidos a termo e pré-termo sem doença pulmonar crônica, cardíaca ou neurológica prévia entre três e quatro meses de idade pós-menstrual durante o sono espontâneo. **Métodos:** esse estudo de coorte retrospectiva utilizou o Método Bland-Altman para analisar a concordância do VT entre a POE e o PNT com intervalo de confiança de 95%. Para determinar os valores absolutos e percentuais de VT e VEF e associar a distribuição dos volumes da caixa torácica com o peso ao nascer, peso e altura no dia do teste em lactentes a termo e pré-termo, foi usada a análise multivariada. E para comparar as médias das variáveis respiratórias, foi utilizado o test t de Student, considerando como significativo, um valor de $p < 0,05$. **Resultados:** de um total 200 respirações (10 respirações/lactente), as medidas de VT foram calculadas simultaneamente pelo POE e PNT em 20 lactentes nascidos com $35,1 \pm 4,6$ semanas de idade gestacional, na idade pós-menstrual de 3,5 meses. Os dois métodos apresentaram boa concordância com uma diferença média de $-0,02$ ml e um limite de concordância entre $-4,1$ a $4,1$ ml (IC 95%). O compartimento RCp contribuiu com $12,4 \pm 9,7\%$, o RCa com

5,2±5,1% e AB com 82.4±11.4% para o VT. Quarenta e sete lactentes nascidos a termo (n=23) e pré-termo (n=24) com idade gestacional de 38,7±0,9 e 31,9±2,7 semanas, respectivamente, com a idade pós-menstrual de 3,5 meses avaliados pela POE apresentaram um VEF_{CT} positivamente associado com o peso no dia do teste. Independente do peso e da altura no dia do teste, a prematuridade está associada com um maior VEF_{RCp}% (4,5%) ($p<0,001$) e um menor VEF_{RCa}% (3,2%) ($p<0,001$), com um aumento de 10% ($p<0,04$) no VT_{AB}. **Conclusões:** a POE pode ser usada com o protocolo para adultos com três compartimentos da CT em lactentes a partir de três meses de idade pós-menstrual durante o sono espontâneo. A prematuridade, independente do peso e da altura, está associada com um atraso dos lactentes em alcançar a distribuição e a configuração da CT com menor atividade dos músculos da CT e do diafragma.

PALAVRAS-CHAVE: fenômenos fisiológicos respiratórios; músculos respiratórios; prematuro; testes de função respiratória

ABSTRACT

Background: premature birth impairs postnatal lung function and leads preterm infants to adopt different breathing strategies without change end expiratory volume (EEV) to maintain lung ventilation. Tidal breathing measurements by Opto-Electronic Plethysmography (OEP) with standard protocol for the analysis of adults with three compartments of chest wall (pulmonary rib cage (RCp), abdominal rib cage (RCa) and abdomen (AB)) and the association of absolute and percentage value of tidal volume (VT) and EEV with anthropometric data in term and preterm infants was yet not studied. **Aims:** to analyze the agreement of VT between OEP and pneumotachograph (PNT), to determine the differences of the absolute and percentage chest wall volume and its three compartments and to associate with anthropometric data of term and preterm infants between three and four months post-menstrual age without chronic lung, cardiac or neurological previous diseases. **Methods:** in this retrospective cohort study, the agreement between measurements of VT was obtained by simultaneous measurement of OEP and PNT during quiet breathing and non-REM sleep in infants analyzed by Bland-Altman analysis for repeated measurements with confidence interval 95%. We used multivariate analyses to determine the absolute values and percentage of VT and EEV of chest wall (CW) and analyse the association the with birth weight, weight and height at test day with in term and preterm infants at three to four months post-menstrual age. We used Student t test to compare the mean of respiratory variables, considering significant a p value < 0.05. **Results:** From 20 infants (gestational age 35.1 ± 4.6 weeks) at 3.5 months post-menstrual age, VT measurements were calculated from a total number of 200 breaths (10 breaths /infant) by PNT and OEP. The two methods presented good agreement with VT mean difference of - 0.02 ml and limit of agreement -4.1 to 4.1 ml (95% CI). RCp

contributed with $12.4 \pm 9.7\%$, RCa with $5.2 \pm 5.1\%$ and AB with $82.4 \pm 11.4\%$ to VT. Forty-seven infants (term=23 and preterm=24) without chronic lung disease with 31.9 ± 2.7 and 38.7 ± 0.9 weeks gestational age, respectively, at 3.5 months post-menstrual age showed EEV_{CW} positively associated to weight. Independent of weight and length, prematurity is associated to higher $EEV_{RCp}\%$ (4.5%) ($p < 0.001$) and lower $EEV_{RCa}\%$ (3.2%) ($p < 0.001$), with an increase of 10% ($p < 0.04$) in VT_{AB} . **Conclusions:** the OEP experimental protocol based on 52 markers and three compartments model of the chest wall may be used in spontaneously sleeping infants from the age of three months. Prematurity, independent of weight and length, is associated with delay of preterm infants to catch up volume distribution and configuration of chest wall with less activity of chest wall muscles and diaphragm.

Key words: premature; respiratory function tests; respiratory physiological phenomena; respiratory muscles

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Fisiologia respiratória do lactente	2
1.2 Função pulmonar do lactente	7
1.3 Teste de função pulmonar em lactentes	10
II. HIPÓTESES.....	18
III.OBJETIVOS	19
3.1 Geral.....	19
3.2. Específicos	19
IV. MÉTODOS	20
4.1. Desenho do estudo	20
4.2. Local do estudo	20
4.3. Período do estudo.....	20
4.4. População do estudo.....	21
4.5. Amostra.....	21
4.5.1. Amostragem	21
4.5.2. Tamanho Amostral	21
4.6 . Critérios de Elegibilidade	22
4.6.1. Critérios de inclusão.....	22
4.6.2. Critérios de exclusão	22
4.6.3. Critérios de descontinuação.....	23
4.7.Variáveis do estudo	23
4.7.1.Variáveis dependentes	23
4.7.2. Variáveis independentes	24
4.7.3. Definição e operacionalização de termos e variáveis.....	24
4.8.Procedimentos	28
4.8.1. Procedimentos para seleção dos participantes.....	28
4.8.2 Procedimentos dos testes e medidas.....	31
8.4.3. Instrumentos para avaliação da função pulmonar	34
4.9. Coleta de dados	38
4.9.1. Instrumentos para a coleta de dados	38
4.10. Processamento e análise de dados.....	39

4.10.1. Processamento de dados	39
4.10.2. Análise dos dados	39
4.11 Aspectos éticos.....	40
4.12 Conflitos de interesse	41
V. RESULTADOS.....	42
ARTIGO 1.....	43
ARTIGO 2.....	62
VI. CONCLUSÕES	90
VII. SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES	91
VIII. REFERÊNCIAS.....	92
APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	106
APÊNDICE 2 – FORMULÁRIO DE DADOS	109
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	112
ANEXO 2. INSTRUÇÕES AOS AUTORES – ARTIGO 1	115
ANEXO 3. INSTRUÇÕES AOS AUTORES - ARTIGO 2.....	124
ANEXO 4 – CONFIRMAÇÃO DE SUMISSÃO ARTIGO 1	135
ANEXO 5 – CONFIRMAÇÃO SUBMISSÃO ARTIGO 2.....	136

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1: Anthropometric data of infants.....	58
--	----

ARTIGO 2

Table 1 : Infants characteristics of study.....	84
---	----

Table 2: Association of Tidal volume (VT) and VT percentage of compartments (Rcp, Rca and AB) with group (term and preterm infants), controlling for birth weight, weight and height at test day.....	85
---	----

Table 3: Association of end expiratory volume of chest wall (EEV _{cw}) and percentage of expiratory volume (EEV%) of compartments (Rcp, Rca and AB) with group (term and preterm infants), controlling for birth weight, weight and height at test day.....	86
---	----

Table 4: Respiratory variables of term and preterm infants performed by Opto-electronic Pletysmography.....	87
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Configuração experimental do modelo geométrico com 24 marcadores do Pletismógrafo Opto-eletrônico.....	16
Figura 2 – Fluxograma de captação dos lactentes do estudo	30
Figura 3 – Ilustração da Configuração experimental do modelo geométrico com 52 marcadores da Pletismografia Opto-eletrônica	32
Figura 4: Ilustração de traçados experimentais obtidos a partir de um bebê durante o sono.....	34
Figura 5 – Figura ilustrativa do pneumotacógrafo. Amplificador (no topo) e transdutor de fluxo (pneumotacógrafo) para adultos (lado esquerdo) e lactentes (lado direito).....	38

ARTIGO 1

Figure 1. Opto-electronic Plethysmography.....	59
Figure 2: Experimental tracings from OEP and PNT.....	60
Figure 3: Bland- Altman scatter plot	61

ARTIGO 2

Figure 1. Opto-electronic Plethysmography	83
Figur 2. Comparison of VTRcp% and EEV% of rib cage (VRCp), abdominal rib cage (VTRca) and abdomen (VTAB) contribution to Tidal	

volume during spontaneous tidal breathing between term and preterm infants performed by OEP.....	88
Fig. 3 Demonstrative illustration of VT% (tidal volume) and EEV% (Pulmonary rib cage (RCp), abdominal rib cage (RCa) and abdomen (AB) compartments) configuration between term and preterm infants.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS SIGLAS E SINAIS

AB	Abdômen/Abdomen
ATS	Sociedade Torácica Americana/American Thoracic Society
BDP	Bronchopulmonary dysplasia
BIPAP	Pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis/ bilevel positive airway pressure
BTPS	Body Temperature Pressure Saturated
CLD	Chronic lung disease
CPAP	Pressão Positiva contínua a vias aéreas/ continuous positive airways pressure
CRF	Capacidade Residual Funcional
CT	Caixa Torácica
Cta	Caixa Torácica Abdominal
Ctp	Caixa Torácica Pulmonar
DBP	Displasia Broncopulmonar
DPC	Doença pulmonar crônica
EEV	End expiratory volume
EEV _{CW}	End-expiratory volume of chest wall

EEV _{CW}	Chest wall end expiratory volume
EEV _{Rcp} %	Percentage of pulmonary rib cage end expiratory volume
EEV _{Rca} %	Percentage of abdominal rib cage end expiratory volume
EEV _{AB} %	Percentage of abdominal end expiratory volume
ERS	Sociedade Respiratória Européia/European Respiratory Society
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FRC	Functional residual capacity
fR	Frequência respiratória
GA	Gestational age
IG	Idade gestacional
MBW	respirações múltiplas com gás inerte/ multiple breath inert gas washout
NREM	Non rapid eyes movement/ sono não REM
O ₂	Oxigênio
OEP	Opto-electronic plethysmography
OMS	Organização Mundial da Saúde
PMA	Post menstrual age
PNT	Pneumotacógrafo/ pneumotachograph
POE	Pletismógrafo opto-eletrônico

RCa	Abdominal rib cage/caixa torácica abdominal
RCp	Pulmonary rib cage/caixa torácica pulmonar
REM	Movimento rápido dos olhos
RNPT	Recém-nascido pré-termo
RNT	Recém-nascido a termo
Rpm	Respirações por minuto
SF ₆	Hexafluoreto de enxofre
SUS	Sistema Único de Saúde
IC	Intervalo de confiança
tE	Tempo expiratório
tE/tptEf	Pico do tempo do fluxo expiratório relacionado ao tempo expiratório/Peak tidal expiratory flow related to the expiratory time
TFP	Teste de função pulmonar
tI	Tempo inspiratório/ inspiratory time
%tI/tot	Percentual da taxa do ciclo respiratório/percentage of duty cycle
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
V _{CW}	Volume da caixa torácica/volume of chest wall
V'E	Volume minute/ minute ventilation
\dot{V}_E	Fluxo expiratório/ expiratory flow

VEF	Volume Expiratório Final
VEF _{Rcp} %	Percentual do volume expiratório final do compartimento da caixa torácica pulmonar
VEF _{Rca} %	Percentual do volume expiratório final do compartimento da caixa torácica abdominal
VEF _{AB} %	Percentual do volume expiratório final do compartimento abdominal
\dot{V}_I	Fluxo inspiratório/ inspiratory flow
VM	Ventilação Mecânica
VNI	Ventilação não invasiva
VT	Volume Corrente/ tidal volume
V _{t,OEP}	Tidal volume of OEP
V _{t,PNT}	Tidal volume of PNT
V _t /t _I	Fluxo inspiratório médio/ inspiratory flow
V _{tAB}	Tidal volume of abdomen

V_{tRCa}	Tidal volume of abdominal rib cage
V_{tRCp}	Tidal volume of pulmonary rib cage
$VC_{AB} \%$	Percentual do volume corrente do compartimento abdominal
$VC_{RCa} \%$	Percentual do volume corrente da caixa torácica abdominal
$VC_{RCp} \%$	Percentual do volume corrente caixa torácica pulmonar

I. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento pulmonar saudável é um processo complexo, influenciado por fatores mecânicos, bioquímicos e fisiológicos que se inicia no útero, continua na infância, adolescência e até a idade adulta^{1,2}. A integração entre as estruturas do parênquima pulmonar, das vias aéreas e da caixa torácica (CT) contribuem para evitar o colapso alveolar e manter o volume pulmonar^{3,4}.

No entanto, o nascimento pré-termo interrompe o crescimento e desenvolvimento pulmonar normal e pode resultar posteriormente na alteração das propriedades mecânicas do sistema respiratório, com diminuição dos fluxos respiratórios, aumento da resistência respiratória e diminuição da complacência pulmonar^{5,6,7}.

Quando a gestação é interrompida em menos de 37 semanas gestacionais completas ou 259 dias, o nascimento é considerado pré-termo⁸. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012, 11,1% dos nascidos vivos no mundo foram considerados pré-termo. O Brasil, com a taxa de 9,2% está entre os dez países do mundo com maior percentual de nascimento pré-termo⁹. Segundo o Ministério da Saúde, em 2012, Pernambuco apresentou uma taxa de nascimento pré-termo de 10,9%¹⁰

A baixa idade gestacional ao nascer também está associada ao aumento da morbimortalidade respiratória⁹, justificando então, a necessidade de inovação e intensificação das ações nos cuidados pré-natais e neonatais^{11,12}.

Segundo o relatório oficial da *American Thoracic Society* (ATS) de 2010¹³, torna-se relevante o desenvolvimento de estratégias de avaliação da função pulmonar precoce

para acompanhar a evolução das alterações pulmonares, avaliar programas de intervenção e obter medidas objetivas de resultados em estudos de pesquisa clínica.

1.1 Fisiologia respiratória do lactente

O sistema respiratório passa por importantes alterações estruturais no decorrer do desenvolvimento fetal e pós-natal. O desenvolvimento pulmonar normal que ocorre intra-útero desde 4^a até a 40^a semana de gestação, apresenta diferentes estágios denominados de: embrionário, pseudoglandular, canicular, sacular e alveolar^{2,14}.

O primeiro estágio (embrionário) se inicia a partir da 4^a semana de gestação, com o aparecimento do tecido pulmonar. Entre a 5^a e 17^a semana (estágio pseudoglandular), ocorre a formação dos brônquios, bronquíolos e da rede alvéolocapilar. No estágio canicular, que ocorre entre a 16^a e 27^a semana gestacional, são formadas as vias respiratórias com mais gerações de bronquíolos respiratórios e ductos alveolares, o afinamento da barreira alvéolo-capilar e o início da produção do surfactante pulmonar. No final desta fase, por volta da 24^a semana de gestação, a forma do pulmão já se assemelha a de um adulto, com a barreira alvéolo-capilar fina o suficiente para efetuar a troca gasosa adequada para a sobrevivência^{2,14}.

Apesar dos ácinos, sáculos e alvéolos já estarem formados, entre a 28^a e a 36^a semana gestacional (estágio sacular), os alvéolos maduros não estão uniformemente presentes até a idade gestacional de 36 semanas. Nesse período, ocorre a diminuição da espessura do epitélio e do interstício, inclusive a proliferação das paredes do espaço aéreo e o amadurecimento da rede capilar¹⁵⁻¹⁷. No último estágio, o alveolar (37^a - 40^a semana gestacional), no qual o nascimento é considerado a termo, ocorre a completa maturação do alvéolo^{1,2} e a formação da metade do número de alvéolos que estará presente no pulmão de um adulto^{16,18}.

Após o nascimento a termo e até aproximadamente os 18 meses de idade, o crescimento e o desenvolvimento pulmonar pós-natal apresentam o processo de maturação microvascular juntamente com a septação dos alvéolos que induzem a formação de poros de Kohn, tornando-os menos suscetíveis ao colabamento^{19,20}. A partir de dois anos de idade até o término do crescimento na idade adulta jovem, os alvéolos continuam a aumentar em quantidade, tamanho e complexidade^{16,21}.

Tanto no período pré-natal, quanto no pós-natal, vários fatores têm sido descritos como capazes de provocar insultos no desenvolvimento das vias respiratórias, na alveolarização e na microvascularização do sistema pulmonar^{11,22-24}, bem como, nos músculos²⁵ e na caixa torácica^{26,27}. Os principais fatores pré-natais que determinam o desenvolvimento pulmonar fetal são o crescimento fetal e a duração da gestação^{4,28}. Outros fatores como, a genética²⁹, a má nutrição³⁰, o uso de álcool³¹, a poluição ambiental³², o tabagismo³³ e a infecção^{34,35} também parecem afetar diretamente o padrão normal de crescimento e de desenvolvimento pulmonar³³.

Após o nascimento pré-termo, o desenvolvimento pulmonar intra-útero é interrompido, forçando os pulmões imaturos a fornecer adequada troca gasosa. As alterações fisiológicas que ocorrem no sistema cardiocirculatório durante e logo após o nascimento, podem ser decorrentes da deficiência da produção de surfactante e da absorção retardada do líquido intrapulmonar. Tais acontecimentos, podem resultar em doenças respiratórias, com necessidade de suporte ventilatório^{36,37}

Além da imaturidade pulmonar, o recém-nascido também apresenta imaturidade da CT devido ao posicionamento das costelas ainda cartilaginosas e dos músculos respiratórios, que apresentam uma menor quantidade de fibras musculares tipo I (com menor eficiência de contração, menor capacidade oxidativa e menor resistência à fadiga),

resultando numa instabilidade mecânica e uma alta complacência da CT, o que explica a sua desvantagem mecânica em relação ao adulto^{25, 38-40}.

Nos primeiros meses de vida do lactente, a complacência pulmonar é relativamente baixa, devido à diminuição do surfactante e dos poros de Kohn^{40,41}, enquanto que, a complacência da CT é alta, o que vai exigir uma manutenção dinâmica do volume pulmonar para evitar que as vias aéreas colabem^{39,42}.

A incursão da CT e do abdômen, que é o movimento que ocorre quase que simultaneamente em sincronia durante a respiração em repouso em crianças saudáveis, é caracterizada por uma maior contribuição da região abdominal. A expansão da CT vai ser obtida primeiramente através da contração dos músculos intercostais externos e posteriormente da aposição do diafragma para o interior da parede torácica, concretizada pela contração do diafragma, que aumenta o deslocamento anterior da região abdominal^{39,42}.

A complacência da CT tem uma grande influência na manutenção do volume pulmonar. O equilíbrio estático passivo das forças entre o pulmão e a caixa torácica é que mantém o volume pulmonar em equilíbrio no final da expiração, sendo definido como capacidade residual funcional (CRF). Nos lactentes, a CRF é baixa devido ao um menor movimento para fora da caixa torácica e ao baixo volume de equilíbrio elástico passivo, que está próximo do volume de fechamento, resultando num volume expiratório final (VEF) acima da CRF^{38,42,43}.

Assim, o nível do VEF está aumentado para evitar o colapso dos alvéolos e das vias aéreas através de uma complexa interação entre a atividade muscular pós-inspiratória dos músculos inspiratórios, do aumento da resistência da laringe e da frequência respiratória^{38,44}.

A configuração do tórax se altera significativamente durante o desenvolvimento. No nascimento, as costelas são compostas principalmente de cartilagem e se prolongam quase perpendicularmente a partir da coluna vertebral. Assim, a contração dos músculos intercostais externos produz um aumento limitado na área transversal da CT. Como resultado, ela apresenta uma configuração mais circular do que no adulto^{45,46} com diminuição da eficiência mecânica e alteração da CRF^{47,48}.

Nos adultos, o volume da CT pode ser aumentado por meio da elevação das costelas. Nos lactentes, as costelas já estão elevadas, razão pela qual o movimento da CT durante a respiração contribui pouco para o volume corrente. Na criança, a orientação das costelas não vai se alterar substancialmente até ela assumir uma postura vertical por volta dos dois anos^{45,47}.

A progressiva mineralização das costelas é responsável pelas mudanças na sua forma e estrutura, desempenhando um papel importante no enrijecimento da CT⁴⁶. Da mesma forma que as costelas influenciam a estabilização da CT, a contração dos músculos da parede torácica ajuda a estabilizar a CT complacente do lactente, minimizando seu deslocamento para dentro, pela contração do diafragma^{45,48}.

Com o crescimento do lactente, há um aumento progressivo do volume da musculatura respiratória e mudanças importantes na composição, no tamanho e na capacidade oxidativa das fibras musculares. A ação inspiratória do diafragma e dos músculos da CT sobre a CT também é bastante reduzida no lactente em comparação ao adulto⁴⁹⁻⁵¹.

Essa diferença na configuração das estruturas CT na criança, afeta a ação do diafragma sobre o posicionamento das costelas. O ângulo oblíquo de inserção localizado nas fibras das costelas inferiores provoca a contração do diafragma costal, que traciona a

CT para dentro e, como resultado, a ação do diafragma costal sobre a CT inferior contribui para a distorção da caixa torácica^{45,49}.

A fragilidade pulmonar decorrente do nascimento pré-termo pode ser resultante do crescimento compensatório pulmonar induzido não só por alterações ocorridas durante a vida intra-uterina, mas também, devido à exposição a altas concentrações de oxigênio⁵², ventilação mecânica^{53,54}, infecções generalizadas⁵⁵, persistência do canal arterial⁵⁶, poluição ambiental³² e alteração nutricional³⁰. O surgimento da doença pulmonar crônica (DPC), denominada displasia broncopulmonar (DBP) ocorre devido à necessidade de oxigenioterapia por mais que 28 dias ou até a idade de 36 semanas de idade gestacional^{53,54}.

Outro fator, que influencia a função pulmonar e a mecânica da CT, responsável pelo complexo controle das respostas fisiológicas da respiração e do sono do lactente, é o *drive neural*^{57,58}. No lactente pré-termo a imaturidade do sistema neuromuscular leva à predisposição da apnéia durante o sono⁵⁹ ou durante situações de estresse respiratório^{39,40,60}.

Conseqüentemente, se o aparecimento dessas alterações estruturais pulmonares persistirem, pode ocorrer um aumento na incidência de morbidades respiratórias e uma alteração da função pulmonar na infância^{7, 26, 61}.

Acreditava-se que o lactente pré-termo apresentava uma forma mais plana do diafragma em relação ao a termo e ao adulto, devido ao ângulo de inserção de suas fibras nas costelas ser menor. Como resultado, a porção de diafragma e do abdômen que ficam apostos à superfície mais interna da caixa torácica, denominada zona de aposição, era considera menor⁴⁹. Tal fato, justificava a redução da quantidade de deslocamento caudal produzido pela contração do diafragma e limitava os efeitos inspiratórios sobre o

aumento da pressão abdominal sobre a CT, incrementando assim, o trabalho do diafragma^{49, 59,62}.

Porém, em estudo utilizando um ultrassom que permite a visualização de imagem com melhor resolução da espessura do diafragma, mostrou a comparação do deslocamento diafragmático entre lactentes a termo, pré-termo e adultos e revelou que, a zona de aposição diafragmática é semelhante entre eles. O trabalho diafragmático elevado é decorrente da menor espessura do diafragma, por apresentar menor quantidade de fibras musculares resistente à fadiga⁵¹.

1.2 Função pulmonar do lactente

O nascimento pré-termo está associado a uma interrupção do padrão natural do crescimento e desenvolvimento pulmonar. Uma alteração da função pulmonar em lactentes nascido pré-termo já em idade precoce e à alta morbimortalidade por doenças respiratórias durante o primeiro ano de vida estão associados às alterações obstrutivas crônicas e da mecânica respiratória quando comparados com aqueles nascidos a termo durante a infância^{32,61,63-65}.

Essas alterações estão associadas ao tipo, à intensidade e à duração do insulto ou a fase do desenvolvimento pulmonar em que ele ocorre²². Quanto mais imaturo o alvéolo, maior o risco para ocorrência de alterações na função pulmonar, não só no período neonatal, mas durante a infância^{63,66} e a adolescência^{64,65,67}.

Vários estudos evidenciaram que não apenas os lactentes pré-termo extremos com diagnóstico de DBP apresentam função pulmonar alterada com a diminuição da CRF, fluxos expiratórios e aumento da resistência das vias aéreas^{5,7,47,60,68}. Acredita-se que em lactentes pré-termo saudáveis, independente da história de doença neonatal e do uso de

ventilação mecânica, apresentam alteração da função pulmonar e do desenvolvimento pulmonar posterior^{5,60,61,68}. Esses estudos consideram que, a multiplicação e a maturação dos alvéolos e das vias aéreas que ocorreriam durante o último trimestre da gestação, parecem ser consequência da maturação acelerada resultante de estresse intra-uterino e da exposição ao cisalhamento mecânico alveolar e/ou aumento da fração inspirada de oxigênio (FiO₂) decorrente da rápida transição entre o ambiente intra-uterino hipóxico^{32,69} e o ambiente atmosférico^{29,70}.

Adicionalmente, diferentes padrões de crescimento das vias aéreas e do parênquima pulmonar durante a vida fetal e no início da pós-natal resultam em vias aéreas que são relativamente grandes em relação ao volume pulmonar ao nascer^{71,72}.

Os lactentes jovens, particularmente os nascidos pré-termo, são propensos ao estreitamento e ao colapso das vias aéreas durante a respiração tranquila e maior vulnerabilidade à sibilância, devido à elevada complacência das vias aéreas. Isso enfatiza a complexa relação da estrutura-função do pulmão em desenvolvimento, incluindo o fato de que os fluxos expiratórios estão relacionados não apenas com a dimensão e a complacência das vias aéreas, mas também com o parênquima circundante e com a CT^{73,74}.

Em estudos com lactentes prematuros considerados saudáveis, o teste função pulmonar apresentou uma diminuição da complacência pulmonar, dos fluxos expiratórios e do volume corrente^{5,7,55,60,73}. Porém, em relação à CRF/VEF, os resultados são conflitantes quanto ao uso de sedação na realização do teste de função pulmonar obtidas pelo teste da medida de respirações múltiplas com *washout* com gás inerte (MBW)^{5, 55, 61,73}.

Dois estudos de coorte encontraram uma diminuição na CRF de lactentes nascidos pré-termo saudáveis e com DBP, quando comparados com lactentes a termo avaliados pelo teste de MBW e uso de sedação estava associada ao peso e altura no dia do teste^{38,61}.

A sedação inibiria o controle neuromuscular respiratório (*drive neural* e ação dos músculos da caixa torácica), que possibilita a capacidade de adaptação através da elevação do VEF⁵⁵. Além do efeito da sedação, no estudo de Hjalmarson et al.⁷⁰, durante o teste de MBW foi utilizado oxigênio a 100% no *washout* de nitrogênio, que pode induzir à atelectasia, justificando uma maior diminuição da CRF observada nos lactentes com DBP^{74,75}.

Nos estudos de coorte que não usaram sedação e avaliados através do *peak flow meter* ultrassônico associado com o teste de MBW, os lactentes pré-termo saudáveis e com DBP apresentaram CRF semelhante ao grupo dos nascidos a termo, quando a CRF foi ajustada para o peso e a altura no dia do teste. A CRF está relacionada ao tamanho do pulmão como um todo e, mantém a caixa torácica com um volume normal, graças ao potencial da ativação dinâmica do VEF na ausência de sedação^{5,55}.

Também foi observado em dois estudos usando a MBW sem sedação e associada ao eletromiógrafo de superfície, que tanto em lactentes nascidos a termo⁷⁶, quanto aqueles com DBP comparados com os lactentes nascidos a termo⁷⁷, apresentaram valores de VEF semelhantes. Entretanto, após a colocação da máscara facial, tanto os lactentes a termo⁷⁶, quanto aqueles com DBP⁷⁷, utilizaram diferentes estratégias adaptativas dos músculos respiratórios através da ativação dinâmica dos músculos intercostais externos e do diafragma, bem como alteração do fluxo inspiratório, influenciado pelo controle do *drive neural*^{76,77}.

Apesar dessas observações nortear a correlação das diferentes respostas do VEF com as atividades dos músculos respiratórios em lactentes a termo e pré-termo, a estimativa do percentual de distribuição dos VEF nos três compartimentos da caixa torácica (caixa torácica pulmonar, caixa torácica abdominal e abdômen) através de um instrumento que não utilize máscara facial, poderia contribuir para quantificar e

esclarecer a influência da prematuridade sobre o volume da caixa torácica a distribuição dos seus compartimentos^{78,79}.

Nos lactentes sem doença pulmonar crônica, o impacto da prematuridade sobre o sistema respiratório tem sido subestimado, em parte devido à escassez de sinais clínicos sugestivos de perda de função pulmonar ou devido à limitada possibilidade de investigação funcional nos primeiros quatro anos de vida, visto que a criança não é colaborativa^{64,80-84}.

Portanto, a avaliação da função pulmonar tornou-se um valioso instrumento para a compreensão da fisiologia respiratória durante o desenvolvimento, para o diagnóstico das doenças pulmonares e para o acompanhamento das intervenções terapêuticas^{81,82}.

1.3 Teste de função pulmonar em lactentes

Há mais de 40 anos têm-se proposto várias técnicas para avaliar a função respiratória em lactentes¹³. O estudo da mecânica respiratória e dos parâmetros respiratórios requer uma medição precisa e não invasiva das alterações do volume pulmonar sem interferir no padrão respiratório natural^{82,85}.

Segundo relatório da ATS/ERS publicado em 2013¹³, diversas técnicas de função pulmonar que foram desenvolvidas e avaliadas entre as crianças menores de seis anos de idade se mostraram seguras, viáveis (com a ressalva, de que o uso de sedação requer treinamento extensivo) e potencialmente úteis nos testes clínicos e no ambiente de pesquisa.

A maioria destes testes de função respiratória utiliza máscaras, jaquetas de insuflação ou procedimentos de calibração específica para cada sujeito e é realizada durante o sono ou sob leve sedação^{13,85}. Os métodos atualmente disponíveis e mais

utilizados medição em lactentes são: Técnica de Compressão Torácica Rápida, Resistência Específica da Via Aérea, Técnica de Interrupção, Teste de MBW e Pletismografia de Corpo Inteiro^{13,82,85,86}

Apesar de não existir ainda um instrumento padrão ouro para lactentes, os dados de referência disponíveis são predominantemente de crianças brancas não-hispânicas, e são dependentes do dispositivo específico de cada tipo de teste e da técnica empregada. Assim, devem ser usados com cuidado em crianças que não sejam da raça branca ou quando usar dispositivos / técnicas diferentes daquelas em que os valores de referência foram derivados¹³.

Os testes de função pulmonar citados mensuram as principais variáveis respiratórias que são avaliadas durante a respiração tranquila ou a partir de uma inspiração e expiração forçada passiva^{13,87,88}. Os métodos que avaliam os diferentes parâmetros do sistema respiratório e os mais comumente utilizados medem os volumes e fluxos pulmonares, a frequência respiratória, a CRF, a complacência e a resistência pulmonar, bem como a constante de tempo do sistema respiratório, o índice da homogeneidade pulmonar (distribuição global e regional) e o grau de participação da caixa torácica e do abdômen durante a respiração^{13,85,89}.

Muitos modelos matemáticos resultantes de estudos ainda não foram incorporados aos programas dos dispositivos comerciais, tornando difícil o uso desses aparelhos em laboratório clínico. A capacidade dos testes específicos para detectar anormalidades varia de acordo com a fisiopatologia da doença subjacente. Assim, a escolha do teste deve ser adaptada à variável respiratória que se deseja estudar¹³.

A experiência clínica sugere que a monitorização da função pulmonar pode ser útil em lactentes e crianças jovens com fibrose cística, DBP, ou sibilância recorrente, para

acompanhar os sintomas da doença em curso ou monitorar a resposta ao tratamento e para estudos de pesquisa clínica^{13,90}

Dentre os testes de função pulmonar infantil, especialmente o teste de compressão torácica rápida, foi desenvolvido para detectar precocemente a fibrose cística ; o seu papel no monitoramento da DBP e sibilância recorrente é menos clara^{13,88}.

Nos aparelhos que utilizam o pneumotacógrafo (PNT), que consiste num tubo com um resistor de fluxo com uma resistência de fluxo conhecida sob condições de fluxo laminar, a medida da diferença de pressão que passa pelo tubo é convertida em fluxo inspiratório/expiratório pela média de uma pressão do transdutor. Pela integração do fluxo sobre o tempo, o volume é determinado durante a respiração tranquila através do seu acoplamento a uma máscara facial fixada na face da criança^{86,87}.

A medida do volume do pulmão (FRC) pode ser obtida através do teste de MBW, que avalia a eficiência de distribuição de gás das pequenas vias aéreas do pulmão. Para realizar a técnica MBW, a criança respira ("*washin*") um gás inerte (o gás marcador) através de uma máscara facial acoplada a um PNT e um espectômetro de massa. Este gás inerte (hélio, argônio, hexafluoreto de enxofre (SF₆) e oxigênio (O₂) é depois lavado ("*washout*") dos pulmões, através da exalação do gás inerte, durante a respiração em ar ambiente até o gás sair totalmente dos pulmões. Durante o *washout*, o fluxo de ar e a concentração do traçador são continuamente medidos através da via aérea aberta. Se a concentração inicial e final do traçador forem conhecidas e o volume total expirado do traçador for calculado pelo registro contínuo dos sinais de fluxo e da concentração do traçador, a CRF pode ser determinada^{91,92}.

Com exceção da plestimografia respiratória de indutância⁹³, plestimografia de indutância eletromagnética⁹⁴ e da tomografia de impedância elétrica⁹⁵, as outras técnicas

citadas necessitam da utilização de máscara facial. Por isso, é levado em conta a resistência adicional e do espaço morto do aparelho, que podem influenciar na resposta do padrão da respiração natural dos lactentes⁷⁷. A presença de possíveis vazamentos através da máscara e a irritação do nervo trigêmeo facial durante a fixação da máscara mostraram alteração no traçado do fluxo respiratório⁹⁶⁻⁹⁸.

Estudos realizados na tentativa de amenizar o problema do espaço morto presente na máscara facial, utilizaram equipamentos que lavam o gás carbônico e virtualmente recalculam o valor do volume corrente^{98,99}. Em função disso, algumas técnicas alternativas não invasivas, como a pletismografia respiratória de indutância¹⁰⁰, a pletismografia de indutância eletromagnética, por meio da medida do movimento da superfície externa da CT obtida através de campos eletromagnéticos têm sido propostas para resolver estas limitações e avaliar a respiração basal sem qualquer uso de máscara facial, eliminando, assim, todo o espaço morto⁹⁴.

Entretanto, esses instrumentos apresentam limitações por mensurarem apenas as mudanças dinâmicas em dois movimentos, nos diâmetros antero-posterior e látero-lateral da CT e do abdômen, bem como, a área de secção transversa desses compartimentos, cujos limites são frequentemente excedidos em situações além da condição de repouso^{100,1001}.

Tendo em vista que as forças que agem sobre a parte superior da CT, adjacente aos pulmões, são bem diferentes daquelas que atuam sobre a sua parte inferior, adjacente ao diafragma, e que o abdômen possui pelo menos duas regiões, uma imediatamente inferior e com relações mecânicas com a CT e outra sem interações com a CT^{79,102} a mensuração da mudança de volume a partir dos diâmetros anteroposterior e laterolateral da CT e do abdômen ou de uma única área de secção transversa desses compartimentos, não informaria com precisão a infinita variação dos movimentos da CT, limitando seus

resultados^{93,102}. Nesses dispositivos, a conversão de uma ou mais dimensões da CT em volume, requer coeficientes de calibração obtidos experimentalmente por meio de manobras especiais em cada sujeito sob análise, comprometendo a validade da calibração^{73,79}

Como tais instrumentos não são capazes de detectar todas as distorções da CT e não possibilitam uma análise tridimensional do comportamento dos volumes pulmonares⁷⁹ e não mensuram as alterações o volume expiratório final durante períodos prolongados de coleta, devido aos problemas de derivação e de integração do aparelho com perda de linearidade da curva (presença de *drift*)^{87,103}, um instrumento capaz de medir respiração a respiração nas mudanças do volume total da CT e de seus diferentes compartimentos (caixa torácica pulmonar (RCp), caixa torácica abdominal (RCa) e abdômen (AB)), a partir de medidas ópticas de um número finito de deslocamentos de pontos posicionados na superfície externa da região toraco-abdominal, poderia suprir tais limitações^{78,79}.

A pletismografia optoeletrônica (POE) é um método não invasivo que assume o pressuposto que a CT apresenta um número infinito de graus de movimento, não requer uso de bocal, clipe nasal ou qualquer dispositivo acoplado ao indivíduo sob análise e apresenta um procedimento de calibração relativamente simples, sem o uso de manobras respiratórias que necessitem da cooperação do sujeito. Pode calcular tridimensionalmente os volumes de três compartimentos da caixa torácica, assim como, analisar separadamente os volumes dos hemitórax direito e esquerdo^{78,104}.

Além disso, é possível estimar a ocorrência de hiperinsuflação pulmonar dinâmica através da variação do VEF, analisar assimetrias do tronco no plano sagital e avaliar a presença de assincronia entre os três compartimentos da parede torácica^{79,101}

A POE foi desenvolvida nos anos 80 por Ferrigno e Pedotti (1986)¹⁰⁴ sua concordância com o espirômetro e o PNT para mensurar o volume corrente (VT) foi estudado por Cala *et al.*⁷⁸, que avaliaram adultos saudáveis na posição de pé durante a respiração tranquila e na hiperpnéia. Encontraram uma diferença média de -0,08ml entre a POE e o PNT, com um limite de concordância entre -2,98 a 2,83 ml (intervalo de confiança (IC) 95%) usando o método Bland-Altman.

Na posição supina, Aliverti *et al.*¹⁰⁵ estudaram pacientes adultos sob ventilação mecânica com diferentes níveis de pressão expiratória final (PEEP). No estudo, foi encontrada boa concordância com os valores de VT entre a POE, o PNT e a espirometria. Através das mensurações realizadas entre ao POE e o espirômetro, foi obtida uma diferença média de -1,56% (IC 95%). Uma boa concordância também foi obtida em estudo realizado por Aliverti *et al.*¹⁰¹, quando avaliaram adultos saudáveis e compararam o VT e a capacidade inspiratória entre a posição prona e supina, através da POE e espirometria. Foi observada entre os instrumentos e as posturas, um VT com uma diferença média de 3,38ml (IC 95%).

Vieira *et al.*¹⁰², em estudo realizado em adultos saudáveis durante o exercício máximo realizado em ciclo-ergômetro, mediram a concordância do VT obtido entre a POE e o PNT e observaram uma boa concordância, com uma diferença média de 0,13ml com o limite de concordância entre -0,04 e 0,57ml (IC 95%). Além do mais, também estudaram a confiabilidade e reprodutibilidade inter e intra observador. Encontraram uma variabilidade intraclasses maior que 0,75 e um coeficiente de variação menor que 10% no VT e no VEF1, mostrando que a POE é um instrumento confiável e reprodutível para ser utilizado em adultos.

Porém, em lactentes, apenas um estudo utilizando a POE foi realizado. Dellacà *et al.*¹⁰⁵ mensuraram através da comparação entre o PNT e a POE, o volume corrente obtido

de 20 recém-nascidos a termo e pré-termo com idade pós-menstrual de 36 ± 4 semanas. Os recém-nascidos foram avaliados na posição supina, utilizando o protocolo que utiliza 24 marcadores aderidos e distribuídos em dois compartimentos da caixa torácica (torácico e abdominal) (Figura 1). Foi observada uma boa concordância entre esses instrumentos, com uma diferença média de 0,08 ml (IC 95% de 2,98-2,83 ml).

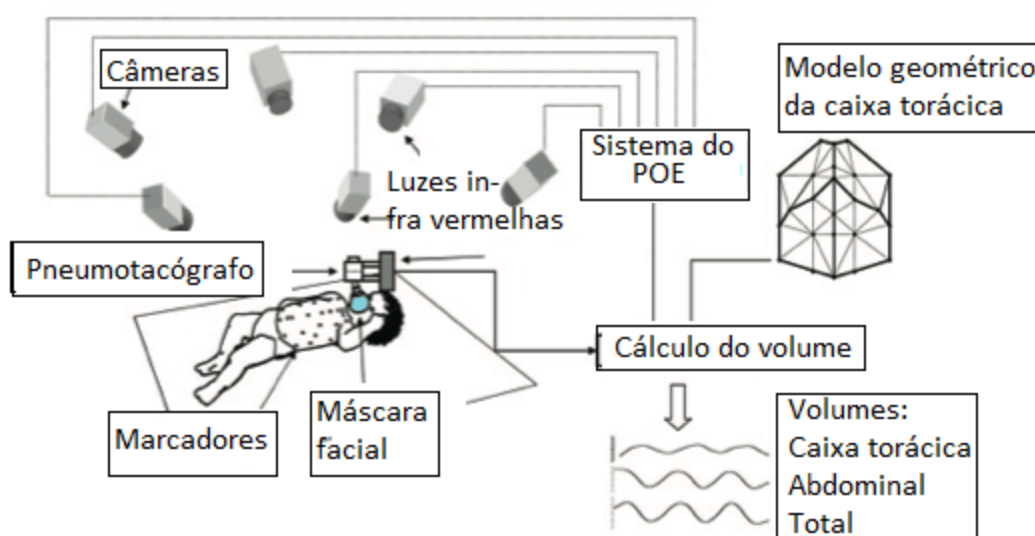


Figura 1- Configuração experimental do modelo geométrico supino com 24 marcadores da POE usado para o cálculo do volume bicompartimental (caixa torácica e abdômen) aplicado em recém-nascidos. Adaptado de Dellacà *et al.*¹⁰⁵.

O volume pulmonar medido pelo valor absoluto da quantidade de ar que permanece nos pulmões no final da expiração (EEV), que está relacionado com a interação das vias aéreas distais e periféricas e a ação dos músculos respiratórios da caixa torácica, já foi descrito e discutido na literatura entre lactentes nascidos a termo e pré-termo, com e sem doença pulmonar^{5,81,61,55}.

No que se refere aos volumes da caixa torácica (VT e o VEF) que são capazes de ser medidos pela POE nos três compartimentos da CT (RCp, RCa e AB), relacionados com a ação dos músculos respiratórios responsáveis pela manutenção do volume pulmonar, não foi encontrado nenhum estudo através da busca realizada nas bases de dados de centro de registos da Cochrane, PubMed, SCOPUS, LILACS, Scielo, CINAHL e PEDro em artigos publicados entre o período 1986-2013 usando como descritores, as palavras-chave: pletismografia optoeletrônica, lactentes, testes de função respiratória, volume corrente e volume expiratório final.

O presente estudo pode proporcionar novos conhecimentos na área da fisiologia respiratória e em diferentes situações que podem alterar a distribuição do volume da caixa torácica e o VEF, como nas doenças respiratórias, neuromusculares, cardíacas, metabólicas e nas terapia por esteróide. Além de possibilitar o diagnóstico de doenças respiratórias e quantificar sua severidade através do padrão de distribuição dos volumes pulmonares, bem como, no acompanhamento da intervenção terapêutica em lactentes nascidos a termo e pré-termo.

Portanto, esta tese tem o objetivo avaliar a cinemática da caixa torácica através da distribuição tricompartmental dos volumes da CT entre o terceiro e quarto mês de idade cronológica de lactentes nascidos a termo e entre o terceiro e quarto mês de idade corrigida de lactentes nascidos pré-termo sem doença pulmonar crônica através da pletismografia optoeletrônica.

II. HIPÓTESES

Em lactentes a termo entre três e quatro meses de idade cronológica e pré-termo entre três e quatro meses de idade corrigida:

- O pletismógrafo opto-eletrônico apresenta volume corrente concordante com o pneumotacógrafo e é capaz de medir o volume dos três compartimentos (RCp, RCa e AB) da caixa torácica com o protocolo para adultos com modelo 52 marcadores.
- A comparação da distribuição dos volumes tricompartmentais da caixa torácica apresenta diferença entre lactentes nascidos a termo e pré-termo.
- A prematuridade está associada com a alteração da distribuição tricompartmental dos volumes da caixa torácica.

III.OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar a concordância entre o volume corrente obtido através da pletismografia opto-eletrônica e o pneumotacógrafo e comparar as médias do volume total e tricompartimental (caixa torácica pulmonar, caixa torácica abdominal e abdômen) da caixa torácica entre lactentes nascidos a termo com idade cronológica entre três e quatro mês e lactentes pré-termo entre três e quatro meses de idade corrigida através do pletismógrafo optoeletrônico.

3.2. Específicos

Estudo de Concordância em lactentes nascidos termo e pré-termo entre três e quatro meses de idade corrigida com o uso da POE e PNT:

- Estimar os valores médios absolutos e percentuais dos volumes pulmonares da caixa torácica e dos compartimentos RCp, RCa e AB no protocolo para adultos com o modelo de 52 marcadores da POE.

Estudo sobre influência da prematuridade sobre a distribuição dos volumes da caixa torácica em lactentes a termo e pré-termo entre três e quatro meses de idade corrigida com o uso da POE:

- Determinar a associação do valor absoluto e percentual de distribuição dos volume corrente e volume expiratório final dos compartimentos da caixa torácica (RCp, RCa e AB) com o peso e a altura para a idade.

IV. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

No estudo sobre concordância entre os instrumentos e a influência da prematuridade sobre a distribuição tricompartimental da caixa torácica foi realizado com delineamento coorte retrospectivo.

4.2. Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Agamenon Magalhães (HAM), Recife – PE, considerado um hospital municipal que atende exclusivamente pacientes da rede do Sistema Único de Saúde (SUS), oferece assistência multidisciplinar, atendimento integral à saúde da mulher e da criança durante o pré-natal, parto, período neonatal e seguimento ambulatorial.

A avaliação da função pulmonar foi efetuada no Laboratório de Fisioterapia e Fisiologia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife- PE- Brasil. A sala destinada para a pletismografia opto-eletrônica e pneumotacografia foi equipada sob as condições físicas e ambientais controladas, seguindo as recomendações dos fabricantes dos instrumentos, de modo a assegurar que não ocorressem influências que alterassem o resultado dos experimentos.

4.3. Período do estudo

A coleta dos dados foi realizada no período compreendido entre setembro de 2011 a maio de 2013.

4.4. População do estudo

A população do estudo foi composta por lactentes nascidos a termo e pré-termo do Hospital Agamenon Magalhães em Recife.

4.5. Amostra

4.5.1. Amostragem

Foi obtida uma amostra de conveniência, da qual foram selecionados consecutivamente durante o período do estudo, os recém-nascidos identificados no livro de internação do berçário e do alojamento Canguru do Hospital Agamenon Magalhães em Recife que atendessem aos critérios de elegibilidade (critérios de inclusão e exclusão).

4.5.2. Tamanho Amostral

No estudo de concordância entre a POE e PNT, o tamanho da amostra foi baseado na recomendação de Chatburn¹⁰⁷ para análise de concordância pelo Método de Bland-Altman¹⁰⁸ com múltiplas medidas por sujeito. De acordo com essa recomendação, para ser possível estimar os valores de viés e limites de concordância com um intervalo de confiança de 95% seriam necessários no mínimo 20 sujeitos.

No estudo sobre a influência da prematuridade na distribuição tricompartmental dos volumes da caixa torácica, o cálculo para o tamanho da amostra foi baseado na identificação de variáveis associadas à condição da cinemática da caixa torácica de lactentes nascidos a termo e pré-termo. De acordo com Vittinghoff¹⁰⁹, seguindo a regra de *thumb*, para cada parâmetro a ser estimado no modelo de regressão, são necessários pelo menos dez sujeitos, no caso da variável ser contínua. Foi considerado o nível de

significância de $p < 0,05$. No presente estudo, foi identificado um conjunto de cinco possíveis fatores associados à condição do volume da caixa torácica. Portanto, seriam necessários pelo menos 50 lactentes para o estudo. A amostra final devido às perdas, ficou constituída de 47 lactentes termo e pré-termo.

4.6 . Critérios de Elegibilidade

4.6.1. Critérios de inclusão

- Residir na região metropolitana do Recife
- Para os lactentes nascidos a termo:
 - Idade gestacional entre 37-40 semanas
 - Idade cronológica entre três e quatro meses
- Para os lactentes nascidos pré-termo
 - Idade gestacional entre 28-36 semanas
 - Idade corrigida entre três e quatro meses no dia do teste

4.6.2. Critérios de exclusão dos lactentes nascidos pré-termo e a termo

- Tabagismo materno
- Doença pulmonar crônica
- Doença cardíaca
- Doenças neuromusculares

- Encefalopatias
- Síndromes genéticas
- Doenças infecciosas congênitas: sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, hepatite e vírus HIV
- Malformações das vias aéreas e caixa torácica
- Sintomas respiratórios nas três semanas anteriores ao teste
- Sinais de obstrução das vias aéreas superiores no dia do teste
- Não apresentar a fase do sono não REM (movimento rápido dos olhos) durante o teste

4.6.3. Critérios de descontinuação

- Interrupção do sono durante o teste
- Apresentar respiração ruidosa sugestiva de obstrução das vias aéreas superiores durante o teste

4.7. Variáveis do estudo

4.7.1. Variáveis dependentes

- Valores absolutos do Volume corrente (VT), volumes dos compartimentos caixa torácica pulmonar (VT_{RCp}), caixa torácica abdominal (VT_{RCa}) e abdômen (VT_{AB}) e seus respectivos percentuais ($\%VT_{RCp}$, $\%VT_{RCa}$ e $\%VT_{AB}$).
- Percentual do volume expiratório final da caixa torácica (VEF%) e dos respectivos compartimentos, $VEF_{RCp}\%$, $VEF_{RCa}\%$ e $VEF_{AB}\%$.

- Frequência respiratória (fR), tempo inspiratório (tI), tempo expiratório (tE), volume minuto (V'E), fluxo inspiratório (\dot{V}_I), fluxo expiratório (\dot{V}_E), e taxa do ciclo respiratório (tI/tot%).

4.7.2. Variáveis independentes

- Idade gestacional
- Peso ao nascer
- Peso no dia do teste
- Altura no dia do teste

4.7.3. Definição e operacionalização de termos e variáveis

Termos

- Baixo peso ao nascer: peso ao nascer abaixo do percentil 10 para a idade gestacional e sexo na população de referência.
- Doença pulmonar crônica: uso de oxigenioterapia por mais que 28 dias ou até a 36ª semana de idade gestacional⁵³.
- Tabagismo materno: hábito de fumar da mãe do lactente independente da quantidade de cigarros.
- Sono não REM: considerado o estado 1 do sono que corresponde ao sono quieto ou sono *non rapid eyes movement* (NREM): olhos fechados, respiração regular, sem movimentos dos membros ou face segundo classificação de Prechtl¹¹⁰, determinado pela pesquisadora ao inspecionar o lactente durante o sono.

Variáveis Biológicas

- Altura ao nascer: variável numérica contínua expressa em centímetros, correspondente à altura ao nascimento do lactente, obtida a partir dos dados do prontuário.
- Altura no dia do teste: variável numérica contínua expressa em centímetros, obtida a partir da aferição da altura no dia do teste de função respiratória.
- Idade corrigida: variável numérica contínua expressa em semanas e dias; definida pela idade pós-natal menos a diferença entre 40 semanas e a idade gestacional que o prematuro tinha ao nascer, conforme cálculo realizado pela pesquisadora.
- Idade cronológica: variável numérica contínua expressa em meses, contadas da data de nascimento até a data do teste, determinada de acordo com o cálculo da pesquisadora.
- Idade gestacional: variável numérica contínua, caracterizada pelo tempo decorrido a partir do primeiro dia da última menstruação até o nascimento em semanas e dias de gestação, determinada de acordo com a informação do prontuário pelo neonatologista que prestou a assistência em sala de parto, utilizando o método Caturro para lactentes nascidos a termo, e New Balar para lactentes nascidos pré-termo.
- Idade pós-menstrual: variável numérica contínua expressa em meses ou semanas contadas a partir da data do primeiro dia do último período menstrual até o dia do teste, determinada de acordo com o cálculo da pesquisadora.

- Peso ao nascer: variável numérica contínua expressa em gramas, correspondente ao peso ao nascimento do lactente, obtida a partir dos dados do prontuário.
- Peso no dia do teste: variável numérica contínua expressa em gramas, obtida pela aferição no dia teste de função respiratória.
- Tipo de parto: variável categórica policotômica que se divide em parto normal, parto cesáreo ou parto instrumental.
- Tempo de ventilação mecânica: variável numérica contínua, caracterizada em dias de uso de ventilação mecânica, determinada de acordo com a informação do prontuário.
- Tempo de ventilação mecânica não invasiva (VNI): variável numérica contínua, caracterizada em dias de uso de BIPAP, determinada de acordo com a informação do prontuário.
- Tempo de oxigênio suplementar: variável numérica contínua, caracterizada pelo dias de uso de oxigênio suplementar, determinada de acordo com a informação do prontuário.
- Tempo de oxigenioterapia: variável numérica contínua, caracterizado pelo somatório do número de dias de uso de ventilação mecânica, VNI e oxigênio suplementar, determinado de acordo com a informação do prontuário.

Variáveis respiratórias

- Frequência respiratória (fR): variável numérica do tipo contínua definida pelo número de ciclos respiratórios por minuto (rpm) medida pelo OEP.

- Tempo Inspiratório (tI): variável do tipo contínua definida pelo tempo de duração da inspiração medida pela POE expressa em segundos determinada pela POE
- Tempo Expiratório (tE): variável do tipo contínua definida pelo tempo de duração da expiração expresso em segundos determinada pela POE.
- Tempo inspiratório sobre o tempo total do ciclo respiratório (tI/ttot). Variável do tipo contínua definida pelo tempo de duração da inspiração sobre o tempo total do ciclo respiratório expresso em segundos, determinada pela POE.
- Volume Corrente (VT): variável do tipo contínua definida pela variação de volume da caixa torácica durante a inspiração e expiração em um ciclo respiratório, expresso em mililitros determinado pela POE.
- Volume do compartimento da caixa torácica pulmonar (VT_{RCp}%): variável do tipo contínua definida pela contribuição percentual da caixa torácica pulmonar para o VT, determinada pela POE.
- Volume do compartimento da caixa torácica abdominal (VT_{RCa}%): variável do tipo contínua definida pela contribuição percentual da caixa torácica abdominal para o VT, determinada pela POE.
- Volume do compartimento (VT_{AB}%): variável do tipo contínua definida pela contribuição percentual do abdômen para o VT, determinada pela POE.
- Volume expiratório final da caixa torácica (VEF_{CT}): variável do tipo contínua definida pelo volume absoluto que permanece na caixa torácica no final da expiração, expresso em mililitros e determinada pela POE.

- Volume expiratório final da caixa torácica pulmonar ($VEF_{RCp}\%$): variável do tipo contínua definida pelo volume que permanece na caixa torácica pulmonar no final da expiração, expresso em percentagem e determinada pela POE.
- Volume expiratório final da caixa torácica abdominal ($VEF_{RCa}\%$): variável do tipo contínua definida pelo volume que permanece na caixa torácica pulmonar no final da expiração, expresso em percentagem e determinada pela POE.
- Volume expiratório final do compartimento abdominal ($VEF_{AB}\%$): variável do tipo contínua definida pelo volume que permanece no abdômen no final da expiração, expresso em percentagem e determinada pela POE.
- Volume minuto ($V'E$): variável do tipo contínua definida pela multiplicação do volume corrente pela frequência respiratória, expressa em litros por segundo determinada pelo OEP.

4.8.Procedimentos

4.8.1. Procedimentos para seleção dos participantes

Através de consultas realizadas mensalmente nos livros de internação do berçário e do alojamento Canguru do Hospital Agamenon Magalhães que consta o nome da mãe, a data do nascimento e o número do prontuário, foi realizada a seleção sequencial por ordem de data de nascimento dos lactentes, através da checagem dos critérios de elegibilidade dos dados obtidos dos prontuários do arquivo do hospital. Os dados de

identificação, biológicos e clínicos dos lactentes selecionados foram preenchidos em formulário padronizado de coleta de dados (APÊNDICE 1).

As mães cujos filhos foram considerados elegíveis, foram convidadas por telefone ou por carta (caso não houvesse contato telefônico) para participar do estudo, um mês antes da data da realização do teste. Caso a mãe aceitasse participar, seria agendado o teste de função respiratória para ser realizado no Laboratório de Fisiologia e Fisioterapia Cardiopulmonar do Departamento de Fisioterapia da UFPE em data que correspondesse entre o terceiro e quarto mês de idade cronológica do lactente nascido a termo ou idade corrigida dos lactentes nascidos pré-termo.

Para o deslocamento de ida e volta da residência da criança até o local do teste de função respiratória foi oferecido o custeio da passagem de ônibus da mãe e de um acompanhante.

A Figura 2 mostra o fluxograma de captação lactentes e realização do teste de função respiratória.

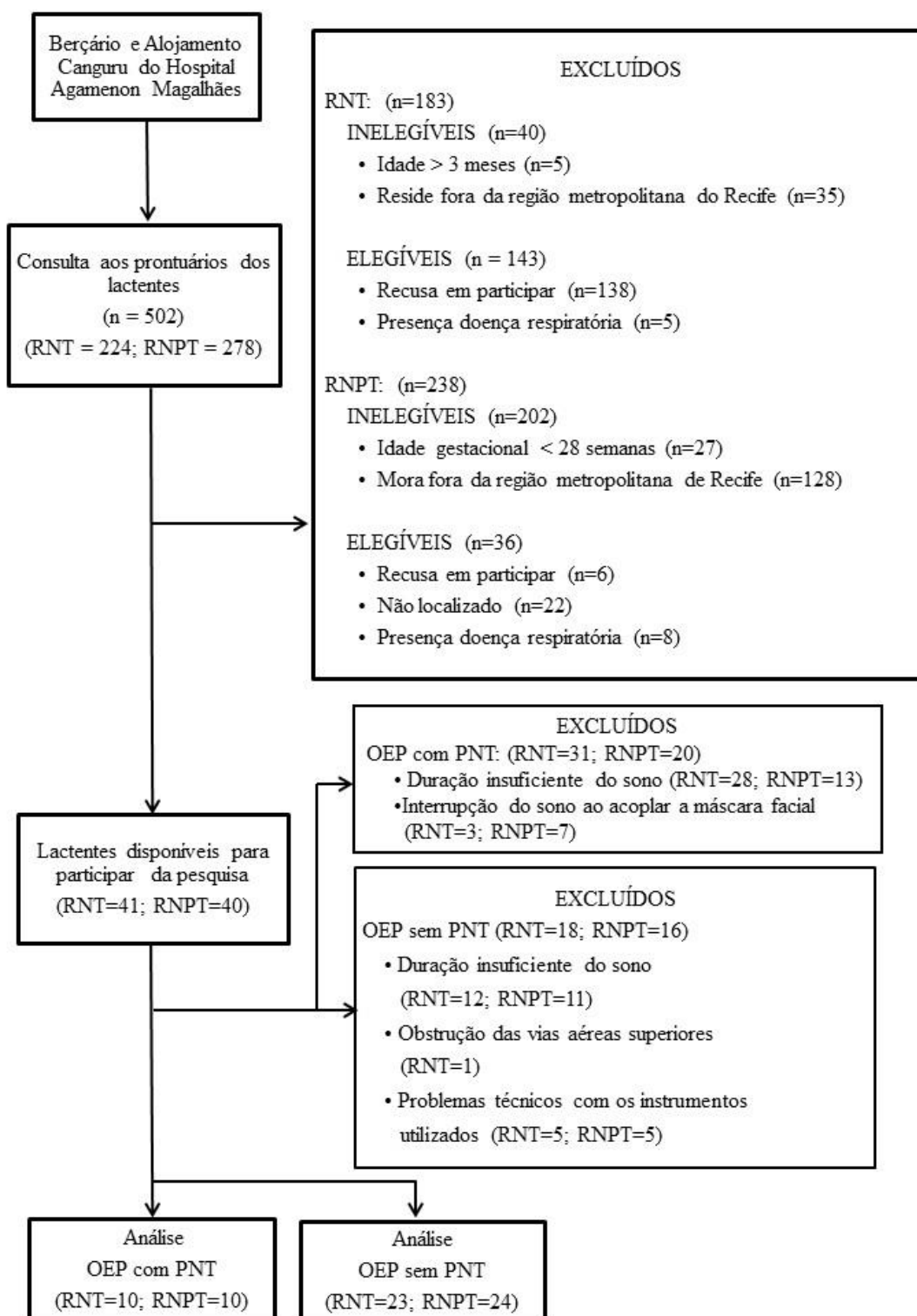


Figura 2. Fluxograma de captação dos lactentes a termo (RNT) e pré-termo (RNPT) do estudo.

4.8.2 Procedimentos dos testes e medidas

No dia da avaliação, após a obtenção da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1) pelo responsável do lactente, foram conferidos os dados de identificação do lactente e da mãe no Formulário de Coleta de Dados (APÊNDICE 2) previamente preenchido através dos dados obtidos do prontuário no local do estudo.

Os dados antropométricos do lactente foram aferidos (peso corporal em quilos (balança mecânica antropométrica W -200A A- Welmy, São Paulo, Brasil) e altura em centímetros (régua antropométrica de madeira - Indaiá, São Paulo, Brasil)) e logo em seguida, numa sala climatizada a 23-25°C, o lactente usando apenas fralda, foi colocado deitado na posição supina aproximadamente durante cinco minutos sobre uma mesa coberta por uma espuma fina, posicionado com o tronco alinhado e a cabeça mantida na linha média apoiada por um rolo macio para a fixação de 52 marcadores reflexivos (6 mm e 10 mm de diâmetro) com adesivos hipoalergênicos na face anterior e na superfície lateral do tronco, de acordo com o protocolo descrito por Romei et al. (2010)¹¹¹ (Figura 3).

Após o posicionamento dos marcadores, o lactente foi colocado para dormir sob os cuidados da mãe. Após uma média de uma hora e meia, quando atingiu o sono não REM (segundo a recomendação da ERS/ATS)^{87,103}, ele foi colocado novamente na mesa na posição semelhante à colocação dos marcadores. Para evitar desconforto em relação à baixa temperatura da sala (23-25°C), os membros inferiores foram cobertos.

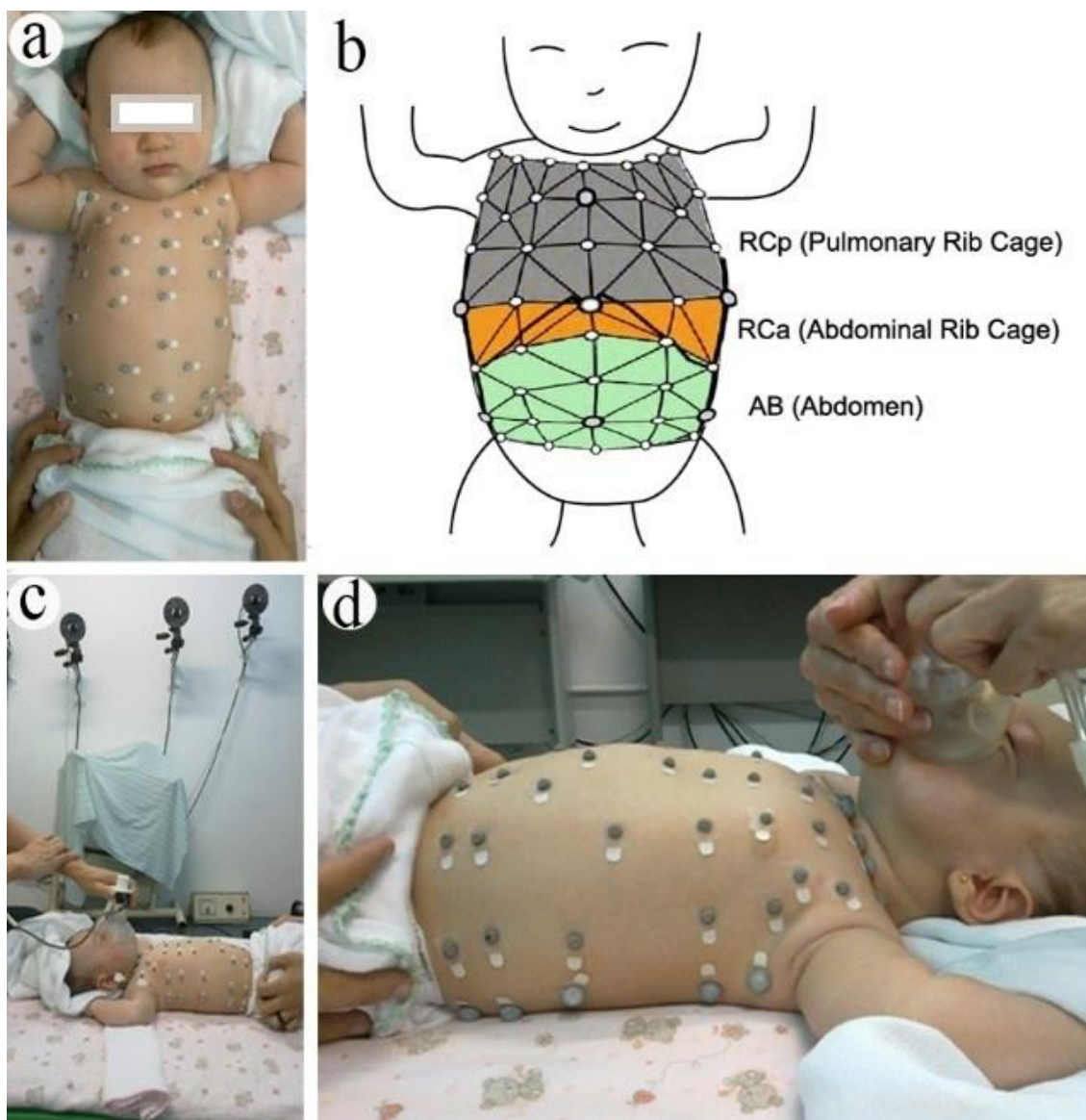


Figura 3 - Pletismografia Opto-eletrônica (POE): (A e B) vista frontal da configuração da caixa torácica usada para o cálculo do volume total e tricompartmental do modelo do POE com 52 marcadores e (C e D) vista lateral de lactente avaliado simultaneamente pelo POE e PNT.

O teste de função respiratória que teve duração de aproximadamente três minutos foi realizado em três momentos: o primeiro, com duração de um minuto, através da obtenção do volume corrente medido apenas pela POE, sem a presença do PNT/máscara

facial; o segundo, com duração de um minuto, com a obtenção simultânea do volume da caixa torácica e do fluxo de ar medidos simultaneamente, respectivamente, pelo OEP e PNT conectado a uma máscara facial gentilmente acoplada na face (nariz e boca) e mantida com certa firmeza para evitar vazamentos de ar na face. Por fim, a máscara foi retirada da face do lactente e o volume foi medido apenas pelo OEP durante um minuto.

A coleta de dados foi realizada por dois operadores, um para manter a máscara bem acoplada e outro para operar o sistema da POE e PNT. Portanto, o operador que segurava a máscara foi o mesmo em todas as aquisições dos dados. O responsável pelo lactente permaneceu sentado na extremidade da mesa e manteve o quadril do bebê alinhado e imóvel durante todo o teste. Após o término do teste, os marcadores da POE só eram retirados após o lactente acordar espontaneamente. O tempo total do procedimento durou em média duas horas e meia.

A figura 4 ilustra um exemplo representativo de uma gravação da mensuração obtida pela POE sobre as respostas das variações dos volumes compartimentais da caixa torácica em um lactente.

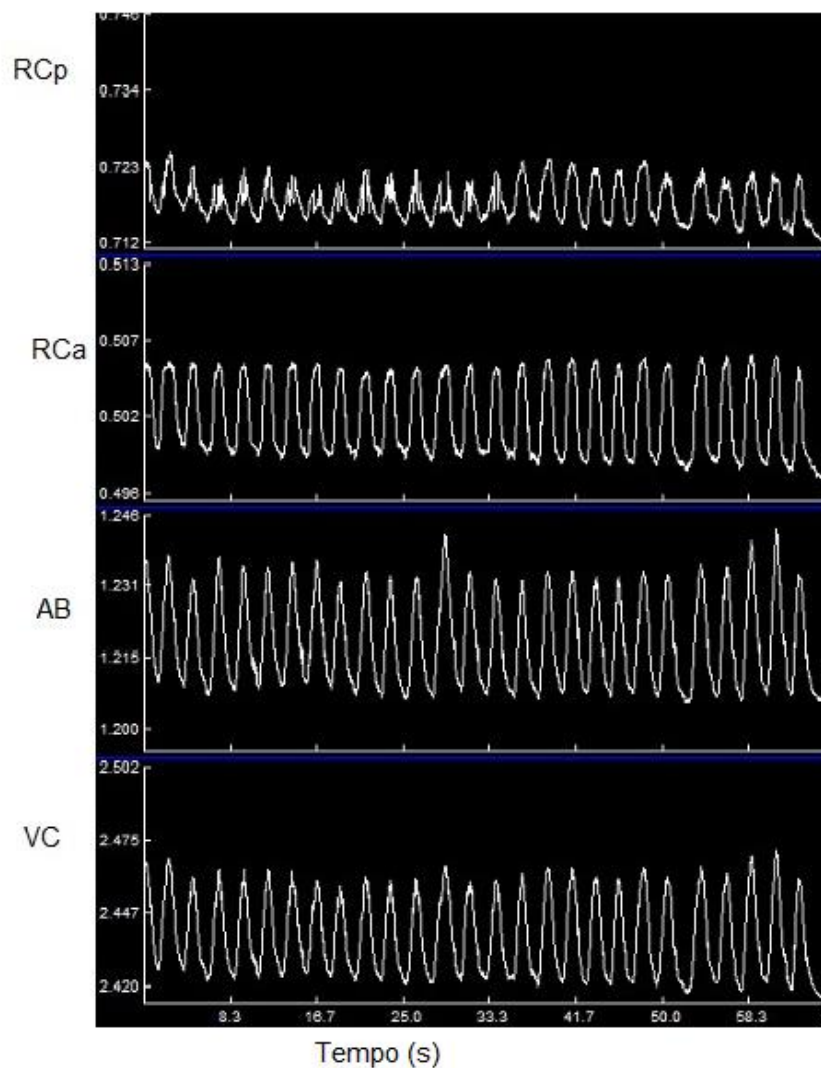


Figura 4. Ilustração de traçados experimentais obtidos a partir de um bebê durante o sono. No primeiro painel: volume do compartimento da caixa torácica pulmonar (RCp). No segundo painel: volume do compartimento da caixa torácica abdominal (RCa). No terceiro painel: volume do compartimento abdominal (AB) e no quarto painel: volume corrente, equivalente ao volume total da caixa torácica medido pela POE.

8.4.3. Instrumentos para avaliação da função pulmonar

Pletismografia optoeletrônica

As variáveis respiratórias foram obtidas através da POE (*Opto-eletronic System - BTS Bioengineering, Milan, Italy*) que é um instrumento que de forma não invasiva e indireta avalia a medida do volume pulmonar por meio do cálculo da diferença do deslocamento do volume da CT^{78,79}. O volume da CT forma um modelo que é obtido pela medição direta geométrica da posição tridimensional (x, y, z eixos) de vários pontos identificados por marcadores hemisféricos reflexivos externos colocados na superfície da região do tronco que são captados por oito câmeras com *leds* infraeros. As câmeras emitem luz infravermelha e re-captam a luz que é refletida por marcadores hemisféricos aderidos nas regiões anterior, laterais do tórax e abdômen do indivíduo^{78,104}.

Dessa forma, o sistema registra os pontos determinados pelos marcadores e gera um modelo geométrico para ser analisado^{106,113}. É utilizado um software que transforma a análise da variação dos volumes em gráfico da variação de volume no tempo (fluxo), no volume absoluto da caixa torácica e no percentual volume distribuído em cada um dos três compartimentos (RCp, RCa e AB)^{78,79}

As medidas contínuas do volume e do tempo do ciclo respiratório são obtidas durante o registro das imagens em tempo real. Após o processo de registro, o software possibilita a formação de uma imagem tridimensional da CT. Após a obtenção das coordenadas tridimensionais de cada marcador, o volume da superfície fechada da CT é computado por meio da conexão dos pontos para formar uma rede de triângulos tetraedros^{78,79}.

Para cada triângulo, a área é determinada e subsequentemente, o volume interno de cada forma é computado, utilizando-se o teorema de Gauss, no qual a integral da superfície é convertida na integral do volume. O volume total da parede torácica é, então, definido pela soma do volume dos triângulos tetraedros⁷⁸.

O modelo tridimensional obtido permite analisar o valor absoluto e relativo da contribuição de três compartimentos da CT (RCp, RCa, e AB) para os volumes gerados durante a respiração, sendo os volumes pulmonares estimados a partir da variação de volume da caixa torácica durante o final da inspiração e final da expiração. O limite entre os compartimentos RCp e RCa é determinado em nível do apêndice xifóide e o limite entre a CT e o AB pela margem costal inferior^{78,79} (Figura 3).

O funcionamento da POE baseia-se em um analisador automático de movimento capaz de detectar marcadores passivos compostos por esferas ou hemiesferas plásticas de 6 a 10 milímetros de diâmetro revestidas por papel reflexivo. Na configuração utilizada para a aquisição na posição supina, 52 marcadores são fixados à parede torácica por meio de fita adesiva dupla-face hipoalergênica e dispostos circunferencialmente em sete linhas horizontais entre as clavículas e a espinha ílica ântero-superior^{78,79}

No presente estudo, foram utilizadas oito câmeras com a frequência de amostragem para captação de imagens de 60 Hz; para a captação simultânea do sinal do PNT, foi utilizada uma frequência de 240 Hz. O instrumento foi calibrado anteriormente a cada coleta, não sendo necessária a calibração com o indivíduo^{78,105}.

O processo de calibração constou de duas etapas. Primeiramente foram posicionadas três hastes com marcadores para que o sistema pudesse reconhecer três eixos de imagem. As hastes foram visualizadas completamente por pelo menos três câmeras, e o registro da imagem das hastes teve a duração de no mínimo cinco segundos. Posteriormente foi realizada uma varredura da área, onde o participante seria posicionado; por meio da movimentação da haste com três eixos com marcadores, nos planos sagital (40 segundos), frontal (20 segundos) e transversal (20 segundos), totalizando 80 segundos de registro da movimentação^{78,105}.

Após o cálculo do volume ser fornecido através do modelo escolhido e ativado do programa Smart Analyser (supino 52), as curvas de fluxo/ volume e as variáveis respiratórias, volume corrente (VT) e volume expiratório final (EEV) com valores absolutos e percentuais da caixa torácica e de seus três compartimentos foram geradas pelo software Diamov^{® 105,111}.

Pneumotacógrafo

O pneumotacógrafo ou transdutor de fluxo tipo Lilly (serie 3700A- Hans Rudolph Inc., Kansas, USA) (linearidade $\pm 2\%$, alcance de fluxo=0-10 L \cdot min⁻¹, resistência=0,5 kPa \cdot L⁻¹, espaço morto=1,2 ml) (Figura 5) é um sistema composto por um amplificador (serie p 1110B NPA1 – Hans Ruldolf, Inc , Kansas - USA) que ao ser acoplado à face pela máscara facial (serie 8970 (*infant*) Hans Rudolf, Inc., Kansas –USA) – espaço morto de 11ml, medido segundo normas da ATS⁹⁸), gera um sinal proporcional ao fluxo de gás ao converter a medida da pressão diferencial para o valor do fluxo (transdutor de fluxo (0-160 l/min) (acurácia d $\Delta P \pm 0,8\%$) (Hans Rudolph, Inc, Kansas - USA), o qual quando integrado ao longo do tempo, pode produzir um volume de gás^{87,112}.

Para garantir um fluxo laminar e acurado, o PNT é conectado e mantido aquecido por um aquecedor (3850AF - Hans Rudolph, Inc., Kansas – USA) e calibrado antes cada mensuração com uma seringa de 1litro (série 5540D – 1 litro Huns Ruldolf, Inc., Kansas - USA). A correção automática da temperatura (BTPS) ocorre ao longo da linearização e calibração do aparelho e promove uma medida de fluxo com acurácia de 2% no circuito respiratório. Os parâmetros gerados pelo PNT são frequência respiratória, volume minuto, volume corrente e fluxo inspiratório e expiratório^{87,89}.



Figura 5 – Figura ilustrativa do pneumotacógrafo. Amplificador (no topo) e transdutor de fluxo (pneumotacógrafo) (em baixo) para adultos (lado esquerdo) e lactentes (lado direito).

4.9. Coleta de dados

4.9.1. Instrumentos para a coleta de dados

Um formulário de coleta de dados padronizado (APÊNCICE 2) foi elaborado previamente pela pesquisadora para esta pesquisa, contendo perguntas sobre características biológicas, clínicas do lactente e da mãe. Bem como, dados sócio-demográficos, econômicos e hábitos de vida materna. As variáveis categóricas foram previamente codificadas e as variáveis contínuas foram expressas em seu valor numérico. Os dados foram coletados do prontuário do lactente no arquivo do Hospital Agamenon Magalhães.

No dia do teste de função pulmonar os dados antropométricos medidos pela pesquisadora foram inseridos no Formulário de Coleta de Dados. Foi perguntado à

genitora se o lactente apresentava refluxo gastro-esofágico e sobre a condição do aleitamento.

Durante o teste, foram inseridos no Formulário de Coleta de Dados os nomes dos arquivos da coleta que eram gravados no Sistema da POE e num DVD para posterior análise.

Após o teste, foi realizada a análise dos dados da coleta pela pesquisadora e alunos de graduação de fisioterapia (PIBIC) devidamente capacitados para este fim, utilizando o software Diamov®. Os dados gerados foram arquivados em banco de dados do EXCEL - Windows 2007.

4.10. Processamento e análise de dados

4.10.1. Processamento de dados

A digitação do banco de dados foi realizada no programa Excel 2007, com dupla entrada, por dois digitadores diferentes, em momentos diferentes. Ao término da digitação foram comparados os dois bancos de dados e com uma versão definitiva. O banco de dados foi exportado para o programa SPSS 17.0 para Windows e submetido a análise da distribuição de frequência das principais variáveis, corrigindo-se eventuais erros.

4.10.2. Análise dos dados

Para as variáveis que apresentaram distribuição compatível com a distribuição normal, os dados foram expressos em média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram resumidas em valores percentuais. Para comparação de médias foi utilizado

teste t de Student. Para as variáveis que apresentaram uma distribuição não normal, foi utilizado o Teste de Mann-Whitney.

A análise de concordância entre as medidas obtidas pelos instrumentos pletismógrafo optoeletrônico e pneumotacógrafo foi realizada através do método Bland-Altman¹⁰⁸, adotando-se os limites de concordância de 95%, utilizando-se o Programa MedCalc (MedCalc Software bvba 13.3 - Ostend, Belgium).

Para avaliar a relação entre as variáveis repostas (valores absolutos e percentuais de VT e EEV_{cw}) e a variáveis explanatórias (percentual do EEV dos compartimentos da caixa torácica (RC_p, RC_a e AB) foram ajustados modelos de regressão linear uni e multivariada, controlando como possíveis variáveis de confundimento, o peso ao nascer, peso e altura no dia do teste.

Todas as variáveis de confundimento foram incluídas na análise de regressão univariada de cada variável resposta. As análises multivariadas foram ajustadas com os parâmetros que foram significativamente ($p < 0,20$) associados com o resultado dos modelos da análise univariada, nos quais permaneceram significativamente associados após utilizar a estratégia *stepwise backward* de deixar a variável explanatória com o maior valor de p , até que apenas as associações significativas ($p < 0,20$) fossem deixadas no modelo final. Foi considerado um intervalo de confiança de 95%, com um nível de significância de $p < 0,05$ utilizando o programa estatístico Stata 12.1SE (Stata Corporation, Texas - EUA).

4.11 Aspectos éticos

O presente projeto atendeu aos postulados da Declaração de Helsinque e seguiu os termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (portaria no. 466/12) para a pesquisa em seres humanos¹¹², tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em

Seres Humanos do Hospital Agamenon Magalhães sob o número de protocolo: CAAE-0104.0.236.000-09.

Como os pesquisadores têm experiência no manuseio com bebês, os testes ofereceram risco mínimo. Caso o lactente não conseguisse adormecer, isto seria respeitado e poderia ser agendado um outro dia para a realização do exame. Se durante o exame o lactente apresentasse interrupção do sono e não voltasse a dormir, o teste poderia ser interrompido e continuado algumas horas depois ou posteriormente, em outra data.

A respeito da higienização e armazenamento das máscaras e aparelhos que ficaram em contato com os lactentes, foi rigorosamente seguida a orientação do fabricante, com chance mínima de contaminação.

Para seguir a recomendação técnica da ATS/ERS⁸⁷ para correta utilização dos aparelhos, o local do exame foi mantido a uma temperatura entre 23° e 25 °. Em virtude disso, para garantir a manutenção da temperatura do lactente, quando necessário, o bebê foi mantido coberto por mantas antes e após a realização do teste.

4.12 Conflitos de interesse

Não existe nenhum conflito de interesse por parte do orientando e dos orientadores referente a esse estudo, exceto por parte de Dr. Andrea Aliverti que é co-inventor do Pletismógrafo optoeletrônico, cujos direitos de patente são mantidos pela instituição Politécnico de Milano, a qual ele está vinculado.

V. RESULTADOS

Os resultados desta tese foram divididos em dois artigos. As instruções aos autores do artigo um e dois se encontram disponíveis nos Anexo 4 e 5, respectivamente.

- Artigo 1 submetido à revista *Pediatric Pneumology*; Fator de impacto 2.375

Reinaux CMA, Aliverti A, Silva LGM, Silva RJ, Gonçalves JN, Jacqueline de Melo Barcelar³Noronha JB, Cabral Filho JE, Dornelas de Andrade A, Britto MCA. Tidal Volume Measurements in Infants: Opto-electronic Plethysmography *versus* Pneumotachograph.

- Artigo 2 submetido à revista: *European Journal of Pediatrics* – Fator de Impacto 1.907.

Reinaux CMA, Aliverti A, Silva LGM, JM Barcelar, Noronha JB, Cabral Filho JE, Dornelas de Andrade A, Britto MCA. Influence of Prematurity on Volume Distribution of Three Compartments Chest Wall in Infants.

ARTIGO 1

Tidal Volume Measurements in Infants: Opto-electronic Plethysmography *versus* Pneumotachograph

Cyda Maria Albuquerque Reinaux, Msc^{1,2}, Andrea Aliverti, PhD³, Livia Gabriely Melo da Silva, PT¹, Jaqueline de Melo Barcelar, Msc¹, Rafael Justino da Silva, PT¹, Juliane Neves Gonçalves, PT¹, José Eulálio Cabral Filho, PhD², Armèle Dornelas de Andrade, PhD^{1*}, Murilo Carlos de Amorim Britto, PhD²

¹Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

²Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, Pernambuco, Brazil

³Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milano, Italy

* Corresponding author: Armele Dornelas de Andrade. Address: Av. Jornalista Aníbal Fernandes, Cidade Universitária Recife, PE, Brazil. Tel.: +55 81 21268496. Fax.: +55 81 21268491. Email address: armeledornelas@hotmail.com

E-mail addresses: cydareinaux@hotmail.com (C.M.A.Reinaux), andrea.aliverti@polimi.it (A. Aliverti), livia-gms@hotmail.com (L.G.M. Silva), jacquelinebarcelar@hotmail.com (J.M.Barcelar), julianegoncalves@hotmail.com (J.N.Gonçalves), rjds@yahoo.com.br (R.J.Silva), eulalio@imip.org.br (J.E.C. Filho), armeledornelas@hotmail.com (A.D.deAndrade), murilodebritto@gmail.com (M.C.A. Britto).

GRANTS: The present study was supported by CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FACEPE (Fundação de Amparo a Ciência e Tecnologia do estado de Pernambuco) (Grant no. Apq 0821-408/98) and CAPES/PROCAD-NF (Grant no.792/2009), Recife, Brazil.

SUMMARY

Tidal breathing measurements by Opto-Electronic Plethysmography (OEP) reported protocol for newborns limited to two chest wall compartments. Standard protocol for the analysis of adults with three compartments of chest wall has been unavailable for analysis of older infants. We aimed to study the agreement of simultaneous measurements of tidal volume (VT) performed by OEP ($V_{T,OEP}$) with three compartments of chest wall protocol and pneumotachograph (PNT) ($V_{T,PNT}$) during natural sleeping in infants. From 20 infants (gestational age 35.1 ± 4.6 weeks) at 3.5 months postmenstrual age, tidal volume ($V_{T,PNT}$) measurements were calculated from a total number of 200 breaths (10 breaths /infant) by PNT and OEP. The two methods presented good agreement with VT mean difference of 0.02 ml and limit of agreement -4.1 to 4.1 ml (95% CI). Pulmonary rib cage contributed with $12.4 \pm 9.7\%$, abdominal rib cage with $5.2 \pm 5.1\%$ and abdomen with $82.4 \pm 11.4\%$ to $V_{T,OEP}$. The OEP experimental protocol based on 52 markers and three compartments model of the chest wall may be used in spontaneously sleeping infants from the age of three months.

Keywords: chest wall; methodological study; respiratory muscles

INTRODUCTION

Most ventilatory measurements of tidal breathing in infants are performed using a pneumotachograph (PNT) connected to the airway opening^{1,2}.

A pneumotach apparatus for measuring gas flows comprises a flow head with a passage way and having a plurality of screens positioned in the pathway to provide a variance in pressure on different sides of one of the screens, a pressure transducer to convert the pressures into a flow value and a display or recorder for conveying the pressure readings to an operator to improve the accuracy of flow measurements taken by the apparatus³.

The European Respiratory Society/American Thoracic Society (ATS/ERS) Task Force on standards for infant respiratory function testing summarized recommendations for both users and manufacturers of infant lung function equipment. For respiratory function tests in infants there is no gold standard instrument, but the pneumotachograph and heated-wire flow sensors have demonstrated the best accuracy and precision in measuring tidal volume (VT) and flows in infants^{3,4}.

Although this measurement is simple in principle, its use is limited by some problems, including the additional resistance and dead space of the apparatus that may alter the natural breathing pattern of the infants, possible leakages through the mask and irritation of nucleus trigeminus during facial attachment of the mask. Moreover, this technique can not track changes in end-expiratory lung volume over prolonged periods due to integration drift problems^{3,5}.

A series of noninvasive alternative techniques have been proposed to overcome these limitations and to record tidal breathing without any facial attachments, thereby eliminating all external dead space. These include “face out” body plethysmography²,

respiratory electromagnetic inductance plethysmography⁶, and electrical impedance tomography⁷.

Optoelectronic plethysmography (OEP) is a system of indirect measurement of pulmonary ventilation, capable of breath-by-breath, three-dimensional, real time assessment of absolute lung volumes and their variations in the three compartments of the chest wall (pulmonary rib cage (RCp), abdominal rib cage (RCa), and abdomen (AB)) by use of precisely placed markers on the skin with a series of charge-coupled device cameras, which allow visualization in real time of the scenes to be analyzed. OEP allows the measurement of variables of breathing pattern, breathing asynchrony, as well the contribution of each chest wall compartment and hemithorax to the tidal volume in a variety of different conditions^{8,9}.

The agreement studies about OEP measurement volume variations evaluated in different populations and experimental protocols (standing, sitting, supine and prone) by comparing means difference of tidal volume and inspiratory capacity with spirometer and PNT⁸⁻¹². They showed a good concordance with a mean difference below of 10% (95% CI) using Method of Bland-Altman. In addition, Vieira et al. (2013)¹² found a good intra and inter-rater reliability for variables of chest wall volume, with intraclass correlation coefficient above 0.75, in healthy adults during exercise with cycle-ergometer.

Consequently, with a standard protocol using three compartment chest wall analysis, OEP is considered an established technique in adults^{8-10,12}. Use of this three-compartment model has not been established for use with infants. However, in databases there are no OEP-based studies in infants older than 28 days, only one in newborns¹³, which employs a reduced number of reflective markers compared to adults and a two-compartment model of the chest wall using 24 markers.

To investigate tidal volume in infants older than newborns, seems to be more feasible to use the standard OEP protocols proposed for adults and a three-compartment chest wall model with 52 markers due to the fact of them presented thoraco-abdominal region with bigger area, allowing to study abdominal rib cage compartment related to apposition zone of diaphragm. Our hypothesis was that the three compartment model of OEP could be applied to infants at three-four months postmenstrual age.

The aim of this study was to determine the agreement between OEP and PNT by comparing tidal volume measurements obtained simultaneously by PNT and OEP using standard protocol for the analysis of adults in supine position, employing 52 markers and a three-compartment model of the chest wall in a group of infants without chronic lung disease.

MATERIAL AND METHODS

The present retrospective cohort study was conducted from September, 2011 to May, 2013 at the Cardiopulmonary Physiology and Physiotherapy Laboratory of the Universidade Federal de Pernambuco (Recife, Brazil) including infants born at 28-40 gestational weeks from Agamenon Magalhães Hospital (Recife, Brazil). The study was approved by Agamenon Magalhães Hospital Ethical Committee (Recife, Brazil, CAE-0104.0.236.000-09). Pulmonary function tests were initiated only after signature of written and informed parental consent.

Inclusion criteria were: post-menstrual age at test between 3-4 months, spontaneous ventilation, spontaneous quiet sleeping according to Precht et al. (1974)¹⁴. Exclusion criteria were: maternal smoking, bronchopulmonary dysplasia (BPD)¹⁵, respiratory symptoms in the three weeks preceding the test, major malformations, congenital heart disease or central nervous malfunction.

Sample size

For Sample size calculation, was followed the recommendation adopted by Chatburn (1996)¹⁷ for study analysis by Bland-Altman for multiple measurements method per subject¹⁸. To be able to estimate the values of bias and limits of agreement with a confidence interval (CI) of 95%, should be took at least 20 subjects. The present study included 20 infants selected sequentially by convenience from a databases of Agamenon Magalhães Hospital (Recife, Brazil)

Procedures

Following measurement of body weight (Kg) (W-200A A-Welmy, São Paulo, Brazil) and height (cm) (Indaiá, São Paulo, Brazil), the infant, wearing a diaper, was positioned in supine position on a rigid bed with a foam mattress, with the neck aligned in the midline supported by a soft roll. Then, 52 reflective markers (6 mm and 10 mm diameters) were placed on the anterior and lateral trunk surface by hypo-allergenic tape the according to the protocol described by Aliverti et al. (2001)¹⁰, with an additional row of 7 markers placed at the nipple level according to the protocol described by Romei et al. (2010)¹⁶ (Fig. 1).

After positioning of the markers, reaserchers waited until infant fall in natural sleep. When arms and eye movements stopped, the infant was placed again on the bed in the same position previously adopted for positioning of the markers¹⁴. Before starting data recording, the mother holds infant's hips and keep trunk aligned. The operator then positioned the arms of the infant with shoulders flexed and arms abducted and flexed with the neck in neutral position (Fig. 1).

Airflow and chest wall volume measurements were successively taken during sleep for about two minutes by OEP only. A face mask was then gently positioned on the

face to avoid air leakages. In the following two minutes, chest wall volume and airflow were measured simultaneously with OEP and PNT.

Opto-Electronic Plethysmography measurements

The markers were analyzed by eight cameras, four positioned on the right side and four positioned on the left side distance of about 1.5 m from the bed at a height of about 60 cm from the floor. From the three-dimensional coordinates of the markers, reconstructed by the OEP System (BTS Engineering, Milano, Italy), the volume enclosed by the entire chest wall (V_{CW}) and its different thoraco-abdominal compartments (pulmonary rib cage, V_{RCp} , abdominal rib cage, V_{RCa} and abdomen, V_{AB}) was calculated as previously described⁸ from total and compartmental chest wall volume variations tidal volume ($V_{T,OEP}$) and percentage contribution of each compartment to tidal volume ($V_{T,RCp}$, $V_{T,RCa}$, and $V_{T,AB}$) were determined.

Pneumotachography measurements

Infants breathed through a silicone transparent facemask (8970 - Hans Rudolph Inc., Kansas, USA) with soft edges to allow good seal. The dead space of the mask, determined by water displacement using a head model, was 11 ml³. Airflow was obtained by a differential pressure transducer (1110B, Hans-Rudolph Inc., Kansas, USA) and heater (3850AF-Hans Rudolph Inc., Kansas, USA) coupled with a meshed-type pneumotachograph (3700A- Hans Rudolph Inc., Kansas, USA) with a flow head suitable for infants (flow range=0-10 L·min⁻¹, resistance=0.5 kPa· L⁻¹, dead space=1.2 ml).

The analog flow signal was sent to the data acquisition board of the OEP system, and digitally sampled at 240 Hz. This protocol of acquisition was used to each measurement by recording according to a series of 10 strokes obtained by a 1-liter volume

calibration syringe (5540D, Hans Rudolph Inc., Kansas, USA). Tidal volume ($V_{T,PNT}$) was obtained by numerical integration of the flow signal.

The resulting volume drift was corrected by estimating the linear trend of the volume trace over time by linear regression analysis and by subtracting it from the integrated signal, providing a drift-corrected signal. Correction of $V_{T,PNT}$ to Body Temperature Pressure Saturated (BTPS) conditions ($V_{T,PNT(BTPS)}$) was performed. The ambient air temperature was 22°C to 25°C with relative humidity between 35% and 50%.

Statistical analysis

To assess the agreement between $V_{T,OEP}$ and $V_{T,PNT}$, we used Bland-Altman plot for multiple measurements per subject¹⁸. Data are presented as mean \pm standard deviation (SD) and confidence interval (CI) 95%.

RESULTS

Among the 30 healthy infants who were selected for this study, 20 were included in the final data analysis. Ten infants were excluded because the sleep state was interrupted during face mask attachment for PNT. A total number of pooling 200 breaths (10 breaths/infant) were analyzed. Characteristics of the infants are shown in Table 1. Representative example of chest wall volume variations, flow and integrated flow tracings during a test of an infant is presented in Figure 2.

Tidal volume estimated by chest wall variation measured with OEP was 55.69 ± 2.17 ml with a weight corrected VT of 9.6 ml/Kg and by PNT was 55.70 ± 2.33 with a weight corrected VT of 9.6 ml/Kg. The subdivisions of chest wall volume measured with OEP expressed in percentage of total chest wall found RCp compartment contribution of $12.4 \pm 9.7\%$, RCa of $5.2 \pm 5.1\%$ and AB of $82.4 \pm 11.4\%$ to total VT.

Concordance between the measurements of VT obtained by OEP and PNT showed absolute value difference of 0.02ml with limit of agreement of -4.1 to 4.1 ml (95% CI) (Fig.3).

DISCUSSION

The results obtained in the present study demonstrated the agreement between tidal volume measured by OEP standard 52 model for adults and heated mesh-type PNT in natural sleeping infants with 3.5 months PMA (52-56 weeks PMA) without chronic lung disease. The very near absolute values of mean difference of -0.02ml (0.03%) and limit of agreement -4.1 to 4.1ml (95% CI) of VT measured by OEP and PNT, indicates that these two instruments have a high agreement to estimate the tidal volume of infants studied.

In average, VT was about 55.7 ml with a weight corrected for VT of 9.06 ml/kg and pulmonary rib cage, abdominal rib cage and abdomen contributed with different percentage distribution, with more percentage compartmental contribution, in which to highest percentage contribution to total tidal volume was found in abdomen compartment.

The difference was of -0.02ml between $V_{T,OEP}$ and $V_{T,PNT}$ in this study agrees with reported in previous OEP study by Dellacà et al. (2010)¹³, in which the mean difference was of 0.08 ml. Using Optoelectronic Plethysmography (OEP) model with two compartments of chest wall (using 24 markers) with a sample of 20 infants with gestational age 34 (5) at 32-40 weeks PMA.

Considering the experimental conditions of the study, the mean difference between $V_{T,OEP}$ and $V_{T,PNT,b}$ in our finds and those reported by Dellacà et al. (2010)¹³ could be explained by possible leakages through the face mask, trunk motion artifacts and

different compositions of inspired/expired gas, as well, variations of temperature and humidity in the measurement apparatus.

In contrast to present study, Dellacà et al. (2010)¹³, found tidal volumes measured by PNT have not been corrected into BTPS conditions,. If this had been done, the mean difference between $V_{T,OEP}$ and $V_{T,PNT}$ would have become negative, indicating a small underestimation of tidal volume by OEP.

In terms of the subdivision of tidal volume into the different chest wall compartments, the results of the present study show that, in our infants the percentage contribution of the abdomen to tidal volume is 12% lower than in the newborns studied by Dellacà et al. (2010)¹³. This difference can be attributed to the structural modifications occurring with growth in the first weeks, namely rib cage stiffening, changes of thorax shape, progressive increase in the bulk of respiratory muscles and changes in the composition and size of muscle fibers²⁰⁻²².

At birth, the ribs are composed mainly of cartilage and extend almost at right angles from the vertebral column. As a result, the rib cage is more circular than in children and adults and, consequently, lacks mechanical efficiency. Newborns have therefore a highly compliant rib cage and leading to a low complacence pulmonar that shows a paradoxical inward motion during inspiration, thus contributing negatively to tidal volume²³⁻²⁵. The higher $V_{T,RCp}$ found in our infants indicate that rib cage maturation and/or more inspiratory rib cage muscles activity in infants at 3-4 months age.

Although the data based on a small sample, this study provides new information pointing to the similarity of the tidal volume between the two instruments. However, it is important to conduct further studies be conducted to deepen the knowledge of this subject.

Limitation and Strength of the study

This study of agreement proved that the OEP experimental protocol used for the analysis of adults in supine position, based on 52 markers and a three-compartment model of the chest wall may be used in spontaneously sleeping infants. Therefore, OEP showed a good agreement with PNT, the sample size not included a big number of subjects, suggesting that other studies with OEP should be done, including reproducibility study. In addition the present OEP presents several limitations that include the need to attach a relatively high number of markers on the skin, to keep the infant quiet in supine position with a naked thorax.

Nevertheless, this measurement technique has important advantages. It measures not only tidal volume, but also the volume variations of the different compartments of chest wall, that can be further evaluated in both hemithorax, right and left.

Furthermore, despite its limitations, it is very likely to be useful for relative changes if measurements are made within a short period of time, e.g. in different situations could modify neural respiratory drive response such as, masks, mechanical ventilation system and stress caused by respiratory diseases.

Besides enabling the diagnosis of respiratory diseases and to quantify their severity through the distribution pattern of lung volumes, may also assist in directing response or clinical intervention, including respiratory therapy, as the use of noninvasive ventilation and compression/decompression manual maneuvers.

In conclusion the OEP experimental protocol used for the analysis of adults in supine position, based on 52 markers and a three-compartment model of the chest wall may be used for tidal breathing in spontaneously sleeping infants.

The three-compartment model of OEP as a noninvasive method may be a valuable tool to generate new knowledge regarding physiological and pathophysiological

conditions, as well to monitor disease severity over time, evaluate response to treatments, and serve as objective outcome measures in clinical research studies. The results should always be interpreted in the context of other clinical signs and symptoms in infants.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the mothers and infants for their participation in this study.

REFERENCES

1. Sly P.D, Tepper R., Henschen M, Gappa M, Stocks J. Tidal forced expirations. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2000; 16: 741–748.
2. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. Thoracic Society. *Eur Respir J* 2001; 17, 302–312.
3. Bates J.H, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society; *Eur Respir J* 2000; 16,1180–1192.
4. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2000; 16: 1016–1022.

5. Baldwin D.N, Pillow J.J, Stocks J, Frey U. Lung-function tests in neonates and infants with chronic lung disease: tidal breathing and respiratory control. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(5), 391-419.
6. Olden C, Symes E, Seddon P. Measuring tidal breathing parameters using a volumetric vest in neonates with and without lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(11), 1070-1075.
7. Pham T.M, Yuill M, Dakin C, Schibler A. Regional ventilation distribution in the first 6 months of life. *Eur Respir J* 2011; 37(4), 919-924
8. Cala S.J, Kenyon C.M, Ferrigno G, Carnevali P, Aliverti A, Pedotti A, Macklem P.T, Rochester D.F. Chest wall and lung volume estimation by optical reflectancemotion analysis. *J Appl Physiol* 1996; 81, 2680–2689.
9. Aliverti A, Dellacà R, Pelosi P, Chiumello D, Pedotti A, Gattinoni L. Optoelectronic plethysmography in intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5), 1546-1552.
10. Aliverti A, Dellacà R, Pelosi P, Chiumello D, Gatihnoni L, Pedoti A. Compartmental analysis of breathing in the supine and prone positions by optoelectronic plethysmography. *Ann Biomed Eng* 2001; 29(1), 60-70.
11. Vogiatzis, I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, Geladas N, Koutsoukou A, Nanas S, Zakynthinos S, Roussos C. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(9):723-729.
12. Vieira DS, Hoffman M, Pereira DA, Britto RR, Parreira VF. Optoelectronic plethysmography: intra-rater and inter-rater reliability in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189(3):473-476.

13. Dellacà R.L, Ventura M.L, Zannin E, Natile M, Pedotti A, Tagliabue P. Measurement of total and compartmental lung volume changes in newborns by optoelectronic plethysmography. *Pediatr Res* 2010; 67(1),11-16.
14. Precht H.F. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res* 1974; 76:185–212.
15. Jobe AH. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Perinatol* 2012; 39(3):441-457.
16. Romei M, Mauro A.L, D'Angelo M.G, Turconi A.C, Bresolin N, Pedotti A, Aliverti A. Effects of gender and posture on thoraco-abdominal kinematics during quiet breathing in healthy adults 2010; *Respir Physiol Neurobiol* 31;172(3), 184-191.
17. Chatburn RL. Evaluation of instrument error and method agreement. *AANA J* 1996; 4(3):261-268.
18. Bland J.M, Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement Between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; i: 307-310.
19. Hershenson M.B, Colin A.A, Wohl M.E.B, Stark A.R. Change in the contribution of the rib cage to total breathing during infancy. *Am Rev respir Dis* 1990; 141, 922–925.
20. Gaultier C, Fletcher M.E, Beardsmore C., England S, Motoyama E. Respiratory function measurements in infants: measurement conditions. Working Group of the European Respiratory Society and the American Thoracic Society. *Eur Respir J* 1995; 8:1057–1066.
21. Maxwell L.C, McCarter J.M., Keuhl T.J, Robotham J.L. Development of histochemical and functional properties of baboon respiratory muscles. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1983; 54, 551–561.

22. Stocks J. Respiratory physiology during early life. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54(4), 358-364.
23. Openshaw P, Edwards S, Helms P. Changes in rib cage geometry during childhood. *Thorax* 1984; 39: 624–627.
24. Papastamelos C, Panitch H.B, England S.E, Allen J.L. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol* 1985; 78(1),179-184.
25. Hershenson MB, Colin AA, Wohl ME, Stark AR. Changes in the contribution of the rib cage to tidal breathing during infancy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(4 Pt 1):922-925.

Table 1- Anthropometric data and characteristics of infants of the study.

	Infants (n=20)	Range
Cesarean delivery, n (%)	11(55)	
Male, n (%)	8 (40)	
Gestational age (weeks)	35.1 (4.5)	28.0-40.7
Birth weight (Kg)	2.38 (1.1)	1.0- 4.3
Birth height (cm)	43.33 (6.4)	34.0-52.0
Postmenstrual age (months)	3.5 (0.4)	3.0-4.0
Weigth (Kg)	6.16 (0.5)	5.4-7.2
Height (cm)	60.43 (2.8)	56.0- 65.0

Numbers indicate mean (standard deviation): m(SD) or number (%), range: minimum-maximum.

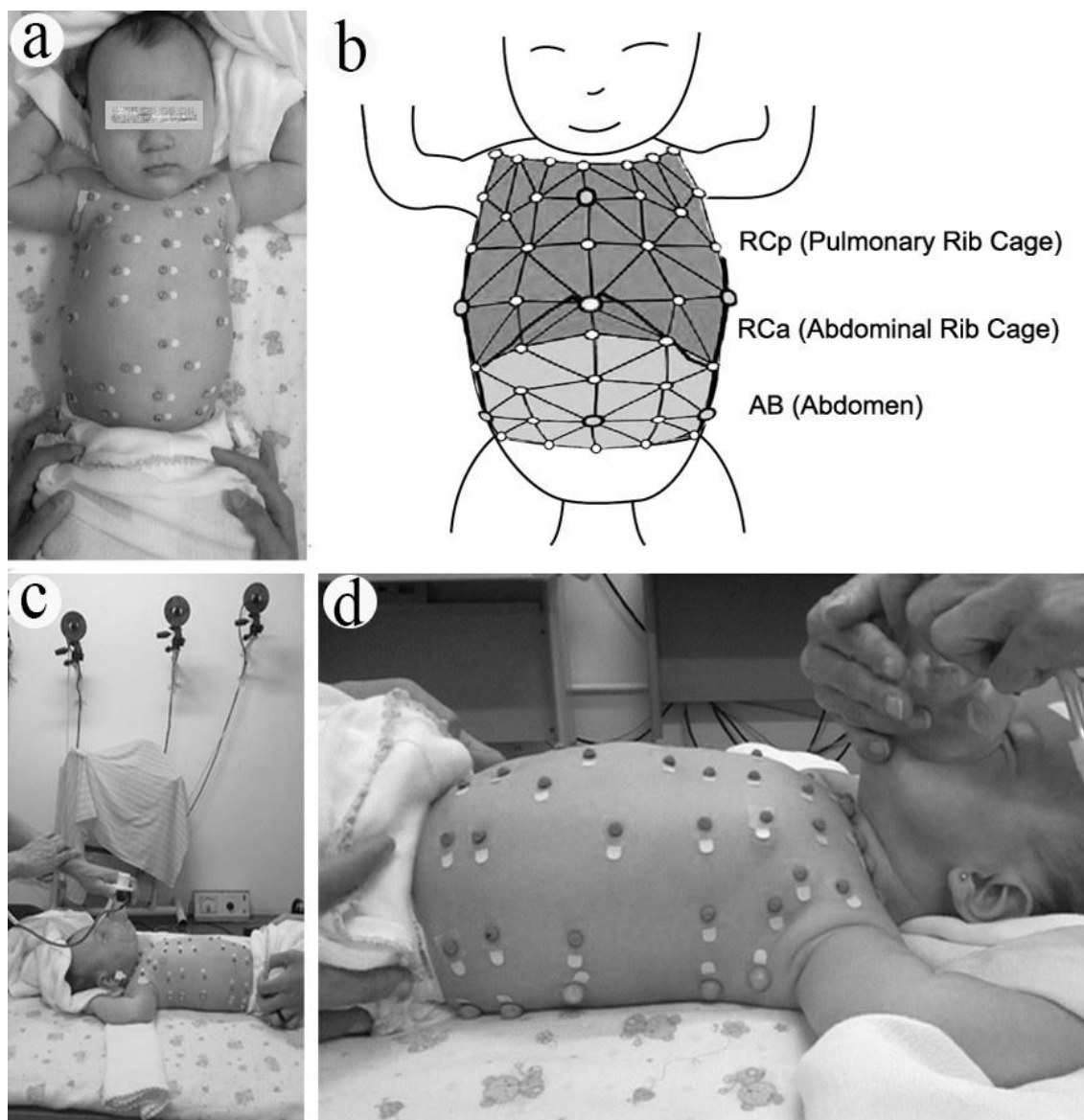


Figure 1 – Opto-Electronic Plethysmography (OEP) experimental set-up (A), lateral (B) and frontal (C) view of the infants wearing during measurements and geometrical model of the chest wall used for total and compartmental chest wall volume calculation (D).

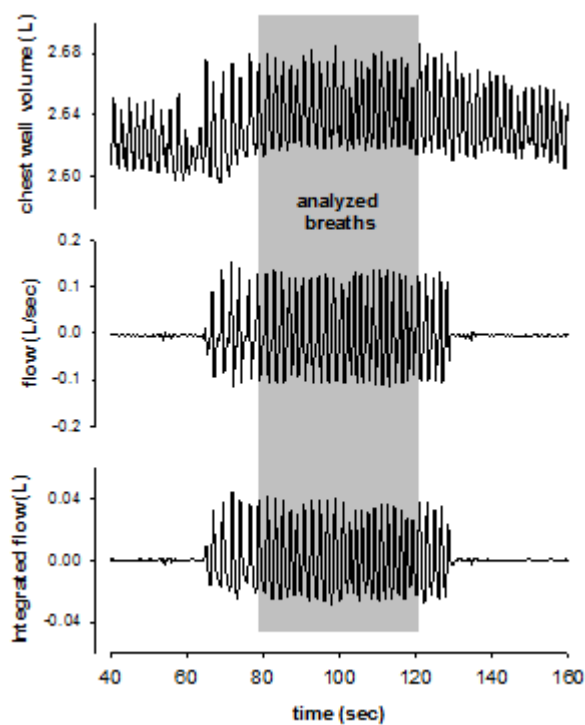


Figure 2: Experimental tracings obtained from a representative sleeping infant: total chest wall volume measured by OEP (top panel), airflow measured by PNT (middle panel) and volume variations obtained by numerical integration of flow (bottom panel). The gray area indicates the period whose breaths were included in the analysis.

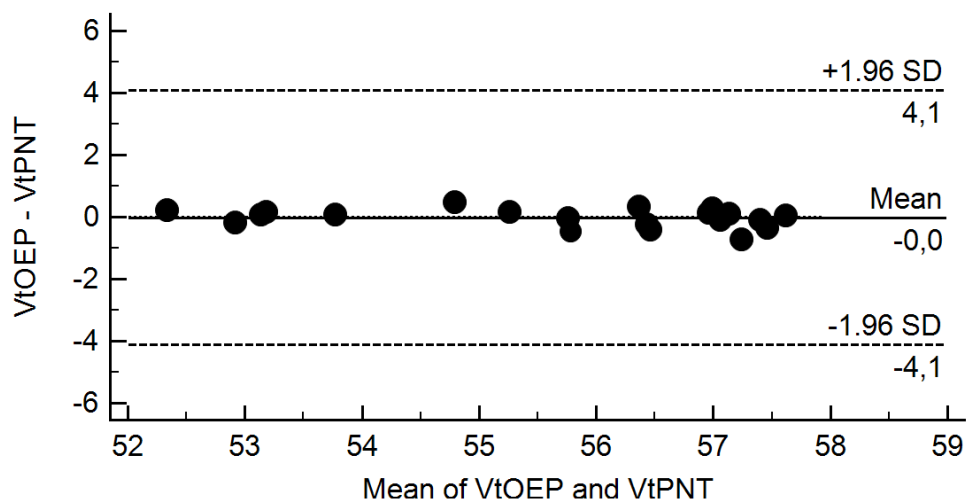


Figura 3: Bland-Altman scatter plot for the analysis of agreement between $V_{T, OEP}$ and $V_{T, PNT}$. Solid line: The mean difference - 0.02 ml ($V_{T, OEP} - V_{T, PNT}$ SD); dashed in solideline: limits of agreement -4.1 to 4.1 ml (CI 95%) between $V_{T, OEP}$ and $V_{T, PNT}$ (ml) .

ARTIGO 2

Influence of Prematurity on the Volume Distribution of Three Chest Wall

Compartments in Infants

Cyda Maria Albuquerque Reinaux¹, Andrea Aliverti², Livia Gabriely Melo da Silva³,
Jacqueline de Melo Barcelar³, Jessica Brito Noronha³, José Eulálio Cabral Filho¹,
Armèle Dornelas de Andrade^{3*}, Murilo Carlos de Amorim Britto¹

¹Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, Brasil.

²Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano,
Milano, Italy.

³Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

* Corresponding author: Av. Jornalista Aníbal Fernandes, Cidade Universitária - Recife,
PE, Brazil. Tel.: +55 81 21268496. Fax.:+55 81 21268491. Email address:
armeledornelas@hotmail.com

E-mail addresses: cydareinaux@hotmail.com (C.M.A. Reinaux),
andrea.aliverti@polimi.it (A. Aliverti), livia-gms@hotmail.com (L.G.M. Silva),
jacquelinebarcelar@hotmail.com (J.M.Barcelar), eulalio@imip.org.br (J.E.C. Filho),
armeledornelas@hotmail.com (A.D. de Andrade), murilodebritto@gmail.com (M.C.A.
Britto)

Abbreviated title: Configuration of three chest wall compartments in infants

ABSTRACT: Premature birth impairs postnatal lung function and leads preterm infants to adopt different breathing strategies without changing end expiratory volume (EEV) to maintain lung ventilation. EEV of the chest wall distributed among three compartments in term and preterm infants performed by Opto-electronic Plethysmography (OEP) has not yet been studied. In this retrospective cohort study, we analyzed the associations of the absolute values of the tidal volume (VT) and EEV of the chest wall (CW), and the percentage of its three compartments (the pulmonary rib cage (RCp), the abdominal rib cage (RCa) and the abdomen (AB)) with birth weight, weight and length on the day of OEP testing in term and preterm infants. Forty-seven infants (term = 23 and preterm = 24) without chronic lung disease born at 38.7 ± 0.9 and 31.9 ± 2.7 weeks gestational age (GA), respectively, underwent OEP evaluation at 3.5 months postmenstrual age (PMA). EEV_{CW} was found to be positively associated with weight at 3.5 months PMA. Independent of birth weight and length, prematurity was associated with higher $EEV_{RCp}\%$ (4.5%) ($p < 0.001$) and lower $EEV_{RCa}\%$ (3.2%) ($p < 0.001$), with an increase of 10% ($p < 0.04$) in VT_{AB} . *Conclusion:* In preterm infants, prematurity, independent of weight and length, is associated with a delay in adequate volume distribution and configuration of the chest wall with less activity of chest wall muscles and the diaphragm.

Key words: instrumentation; preterm birth; respiratory mechanics; respiratory muscles.

LIST OF ABBREVIATIONS

AB – Abdomen

ATS - American Thoracic Society

CLD - Chronic lung disease

CPAP - Continuous positive airway pressure

EEV - End expiratory lung volume

EEV_{CW} - Chest wall end expiratory volume

EEV_{AB}% - Percentage of abdominal end expiratory volume

EEV_{Rca}% - Percentage of pulmonary abdominal rib cage end expiratory volume

EEV_{RCp}% - Percentage of pulmonary rib cage end expiratory volume

ERS - European Respiratory Society

MBW - Multiple-breath inert gas washout

OEP - Optoelectronic plethysmography

PMA - Postmenstrual age

RCa - Abdominal rib cage

RCp - Pulmonary rib cage

VT - Tidal volume

VT_{AB}% - Percentage contribution of abdomen to tidal volume

VT_{Rca}% - Percentage contribution of abdominal rib cage to tidal volume

VT_{RCp}% - Percentage contribution of pulmonary rib cage to tidal volume

“What is Known - What is New”

What is known: The end expiratory volume of preterm infants is lower than term infants when measured by multiple-breath inert gas washout using a facemask with sedation and is determined by weight and length. When measured without sedation using the same technique the end expiratory volume of preterm infants is similar to term infants.

What is new: Although term and preterm infants showed similar chest wall volume at end expiration volume as measured by Optoelectronic plethysmography at 3.5 months PMA during natural sleeping, the configuration of the chest wall was different between term and preterm infants. Term infants showed a bell-shaped configuration, while preterm infants showed a barrel-shaped configuration with an increase in the pulmonary rib cage compartment and a decreasing in the abdominal rib cage at end expiration. In preterm infants, the abdominal compartment had a higher contribution to tidal volume, with more activity of the diaphragm during tidal breathing. Prematurity, independent of weight and length, is associated with a delay of preterm infants to show normal volume distribution and configuration of the chest wall with less activity of chest wall muscles and diaphragm due to hyperinflation of the pulmonary rib cage and decreased contribution of the abdominal rib cage compartments.

1. INTRODUCTION

Preterm birth interrupts normal intrauterine lung development, forcing the immature lungs [11, 15] and respiratory pump (rib cage, accessory muscles, diaphragm, and abdominal muscles) to provide adequate gas exchange and maintenance of lung volume [18, 23]. Therefore, preterm infants become more susceptible to airways damage than term infants, even in the absence of chronic lung disease [16, 38].

The elevated chest wall compliance of infants influences the balance of rib cage geometry and the low transpulmonary pressures at end expiration with a tendency of the small peripheral airways to close during tidal breathing [4, 26]. This can lead infants to incorporate breathing strategies and to dynamically adapt to new environmental conditions to maintain an adequate end expiratory lung volume (EEV), which is determined by the opposing recoils of the lungs and chest wall under dynamic conditions [23, 27].

Studies have shown that EEV decreases in premature infants with and without CLD when multiple-breath inert gas washout (MBW) is performed under sedation [14, 38]. Conversely, other studies have shown no change in EEV in the same population performed by the same instrument but without sedation (i.e., with natural sleep) [28, 37]. Therefore, these instruments are limited by the additional resistance and dead space of the apparatus, that alter the natural breathing pattern [33].

Lung volume is measured by the absolute value of the amount of air that remains in the lungs at EEV and is related to the interaction of the distal and peripheral airways and the action of the respiratory muscles of the rib cage [4, 27]. Measurements of EEV of chest wall that can be measured by Opto-electronic Plethysmography (OEP) in the three chest wall compartments (pulmonary rib cage [Rcp], abdominal rib cage [Rca] and

abdomen [AB]) are related to the action of the respiratory muscles responsible for maintaining lung volume and are useful for assessing lung growth and development between term and preterm infants.

Noninvasive lung function assessment performed by OEP could be method to evaluate the percentage of EEV distributed among the three chest wall compartments in preterm infants. OEP is a noninvasive technique able to assess breath-by-breath changes in absolute volume and percentage volume variations of the total chest wall and its three compartments. Variations in chest wall volumes are calculated through optical measures of the displacement during tidal breathing of adhesive markers positioned on the thoraco-abdominal region [1, 7].

Several studies involving various adult populations and experimental protocols (i.e., sitting position, supine position, exercise and mechanical ventilation) have compared tidal volume and inspiratory capacity measurements obtained by OEP versus spirometer or pneumotachometer. Analysis using the Bland-Altman method has shown a good agreement between OEP and spirometer with a mean difference below 10% with a 95% of confidence interval (CI) [1, 2, 7, 39, 41]. The respiratory measuring techniques used in these studies to compare with OEP are the same respiratory function test methods used for infants and children as recommended by the American Thoracic Society/ European Respiratory Society (ATS/ERS) [3, 35].

A database search showed only one OEP study of newborns [8], and that study used a model with two chest wall compartments (rib cage and abdomen) using 24 markers. Because older infants (three to four months post-menstrual age [PMA]) have a thoracoabdominal area with space to apply more than 24 markers, it is possible with these infants to use the supine standard OEP protocol proposed for adults with three chest wall

compartments using 52 markers. This method allows for analyzing the contribution to tidal volume and EEV of the abdominal rib cage compartment, which is related to the appositional zone of the diaphragm [1, 7].

Therefore, the aim of this study was to analyze the influence of prematurity and anthropometric data on the absolute and percentage values of tidal volume and EEV in three chest wall compartments during tidal breathing in unsedated preterm infants without chronic lung disease at three to four months PMA.

2. MATERIAL AND METHODS

This retrospective cohort study was performed between September, 2011 and May, 2013 at the Cardiopulmonary Physiology and Physiotherapy Laboratory of the Universidade Federal de Pernambuco in Recife, Brazil. Chest wall volumes were measured at three to four months PMA in term infants born at 37-40 weeks gestational age (GA) and preterm infants born at 28-36 weeks GA selected sequentially from a database of the public neonatal intensive care unit and maternity department of Agamenon Magalhães Hospital in Recife, Brazil. Institutional approval by the Ethics and Research Committee was secured under the registration number CAAE- 0104.0.236.000-09, and written informed parental consent was obtained prior to OEP evaluation.

Inclusion criteria were: age three to four months PMA on day of testing, spontaneous ventilation and spontaneous quiet sleeping as defined by Prechtl (1974) [29]. Exclusion criteria were: maternal smoking, chronic lung disease of infancy (CLD) (frequently referred to as bronchopulmonary dysplasia) [19], congenital heart disease or central nervous malfunction, face or thoracic malformations and respiratory symptoms in the three weeks preceding the test.

The calculation for the sample size was based on the identification of explanatory variables associated with tidal volume and end expiratory volume of the term and preterm infants as outlined by Vittinghoff [40]; according to this, there should be at least 10 events (subjects) per predictor (explanatory variables) in a sample size. Therefore, for each predictor to be estimated in the regression model, it takes at least ten subjects if the variable is continuous. The level of significance was set at $p < 0.05$.

In the present study, we identified a set of five possible predictors (birth weight, weight and height on day of testing, group of infants and compartments) associated with tidal volume and end expiratory volume. Therefore, we calculated that this study would require at least 50 infants.

2.1 Opto-Electronic Plethysmography measurement

Optoelectronic Plethysmography (BTS Engineering, Milan, Italy) is an optical system that uses eight infrared cameras to measure breath-by-breath respiratory parameters and changes in the volume of the chest wall and its different compartments. This technique is based on the variation of a finite number of displacements of points (markers) positioned on the surface of the chest wall. The RCp chest wall compartment is related to the rib cage apposed to the lung and reflects the action of the rib cage respiratory muscles. The RCa chest wall compartment is related to the lower rib cage apposed to the abdomen and reflects the action of the appositional zone of the diaphragm and the AB chest wall compartment reflects the displacement of the diaphragm [1].

From the three-dimensional coordinates of the 52 markers reconstructed by the OEP system, total and compartmental chest wall volume variations, tidal volume (VT) and percentage contribution of the three compartments ($\%VT_{RCp}$, $\%VT_{RCa}$ and $\%VT_{AB}$) to tidal volume as well, chest wall end expiratory volume (EEV_{CW}) and its percentage

contribution by the three compartments ($\%EEV_{RCp}$, $\%EEV_{RCa}$ and $\%EEV_{AB}$) were determined, as previously described [34].

Volume computation of the chest wall surface was obtained using an approximation obtained by a set of triangles connecting the markers, and standard algorithms were used to measure the total V_{CW} and its three thoraco-abdominal compartments [1, 7]. For the calculation of the tidal breathing parameters obtained during one minute after instrument stabilization, the traces were first inspected visually, and a 10-15 breathes segment of stable tidal breathing was selected with the following characteristics: no obvious artifacts, no sighs and no obvious changes in depth of breathing or baseline according to ATS/ERS recommendations [6].

2.2 Procedures

An evaluation form was used to collect maternal and neonatal data. For the OEP, each infant wore only a diaper. All infants underwent a prior evaluation to obtain clinical and anthropometric data. Body weight (g) (W-200A Welmy, São Paulo, Brazil) and crown to heel length (cm) (Indaiá, São Paulo, Brazil) were measured in the supine position on a rigid bed with a foam mattress, with the neck in a neutral position supported by a soft roll [10]. Fifty-two reflective markers (6 mm and 10 mm diameter) were positioned on the anterior and lateral trunk surface using hypo-allergenic tape according to the protocol described by Romei et al. [34] (Fig. 1).

After positioning the markers, and once the infant achieved natural sleep [29], he was placed again on the bed in the supine position with his hips kept in flexion and trunk aligned (Fig. 1). For approximately three minutes, chest wall volume measurements were taken by OEP while the infant slept. Two operators were required to collect the data; one to keep the infant's body well-positioned, and the other to operate the OEP system.

2.3 Statistical analysis

For variables that were compatible with normal distribution, data were expressed as the mean and standard deviation using Student's *t* test. For data without normal distribution, data were expressed as median and interquartile range using the Mann-Whitney U test. Categorical variables were summarized as percentages.

We assessed the association of outcome variables (absolute value of VT, EEV) with explanatory variables (percentage value of VT and EEV for the chest wall compartments) and known confounders (birth weight and weight and length on day of testing) by performing univariate and multivariate regression analyses. Multivariable models were adjusted with parameters that were significantly associated with outcomes in the univariate models, and which remained significantly associated after a backward stepwise exclusion strategy of dropping the explanatory and confounding variables with the highest *p*-value, until only significant associations were left in the final model. Regression analyses were performed using STATA 12-SE for windows (Stata Corp, College Station, Texas, USA). A *p* value <0.05 was considered significant.

3. RESULTS

Data of tidal breathing measurements were obtained from 47 (23 term and 24 preterm) infants at 3.5 months PMA selected sequentially by birth date from the hospital's registration database. From a total of 81 infants, 34 (18 term and 16 preterm) infants were excluded for insufficient duration of quiet sleep. The population characteristics of the study are shown in Table 1. Although the infants of the study had a similar PMA on day of testing, the preterm group had a lower weight ($p=0.008$) and height ($p<0.001$) compared to the term group. Among preterm infants, the frequency of mechanical

ventilation was 29.2%, continuous positive airway pressure (CPAP) was 62.5% and supplemental oxygen of 66.6%.

Absolute and percent chest wall volume distribution of tidal volume and end expiratory volume

After controlling for the variables of birth weight, height and weight on day of testing, multivariate analysis of VT showed no statistically significant difference between term and preterm infants ($p < 0.209$) (Table 2).

Regarding the VT%, after controlling for birth weight, height and weight on day of testing, we identified a significant relationship between VT and the VT% of the compartments of the rib cage (RCp, RCa and AB) ($p < .001$), no significant relationship with between the groups of term and preterm infants ($p = 0.286$) and a marginally significant interaction between chest wall compartments and term and preterm infants ($p = 0.091$). Therefore, the interaction remained in the adjusted model (Table 2).

Based on the adjusted model, the average VTs were estimated according to the groups of term and preterm infants and rib cage compartments (Table 2). The group of preterm infants showed a significant increase in $VT_{AB}\%$ of 10.2% compared to the group of term infants ($p = 0.0036$) (Fig. 2).

With regard to the association between EEV_{cw} and groups of term and preterm infants, was found no statistically significant difference ($p = 0.680$) (Table 3). Regarding the $EEV\%$ after controlling for the variables of birth weight, height and weight on day of testing, a significant relationship between the term and preterm infant groups and RCp, RCa and AB ($p < 0.001$) compartments was found, as well as a significant interaction between Rcp ($p < 0.001$) and Rca compartments (Table 3).

Figure 2 shows the comparison of EEV% of the chest wall compartments between term and preterm infants. The preterm group had an increase of 4.2% ($p=0.001$) in the RCp compartment and a decrease of 3.3% ($p=0.003$) in the RCa compartment. However, term and preterm infants showed no difference in the AB compartment (mean=0.74%, $p=0.647$). Figure 3 is a schematic diagram representing the different chest wall configuration between term and preterm infants at end-expiration and end-inspiration. Term infants showed a bell-shaped rib cage, whereas preterm infants exhibited a chest-shaped barrel, with a hyperinflated RCp compartment and a smaller RCa at end of expiration.

In relation of FR, tI, tE, tto, tI/ttot, V'E, inspiratory and expiratory flow, no differences were found between term and preterm infants (Table 4).

4. DISCUSSION

The present study is the first to analyze the effect of prematurity, birth weight, and weight and length on day of testing on the volume and end expiratory volume distribution of the three chest wall compartments in term and preterm infants at 3.5 months PMA during natural sleep performed by OEP.

This study showed that EEV in term and preterm infants was positively associated with weight on day of testing, which is in accord with research by Latzin et al. (2009) and Huskamp (2009) [23, 16], who showed that maintenance of EEV is determined by weight and length.

Preterm infants showed the same pattern of chest wall contribution to VT compared with term infants. However, preterm infants had a higher VT_{AB} contribution of

10%, demonstrating the increased need for contribution from the diaphragm compared to term infants.

Despite having similar total chest wall volumes at EEV_{cw}, preterm infants had an increased RC_p (upper rib cage) and a decreased RC_a (lower rib cage) compared to term infants, independent of weight. This indicates that preterm infants have a rib cage configuration that becomes “barrel shaped”, whereas term infants have a “bell shaped” configuration at end expiration. These configurations of the rib cage reflect both lung volume and diaphragm position. We can hypothesize that in preterm infants, lung volume is increased in the RC_p due to the post-inspiratory activity of the rib cage muscles and decreased in the RC_a due to the more cranial position of the diaphragm at EEV.

In contrast, cohort studies by Hjalmarson and Sandberg (2002) and Schulzke et al. (2010) [14, 38] found that the decrease in FRC measured by MBW_{O₂}/MBW_{SF₆} was associated with gestational age, weight and length in sedated preterm infants at 37-42 weeks PMA with and without CLD. They suggested that preterm birth leads to disruption of developmental pathways essential for normal alveolarization.

In accordance with our results, cohort studies by Hulskamp et al. (2009) and Latzin et al. (2009) [16, 23] found no changes in EEV (functional residual capacity [FRC]) adjusted for body weight and length on day of testing measured with MBW_{SF₆} in unsedated term and preterm infants with and without CLD at 37- 44 weeks PMA. These researchers defend the hypothesis that EEV is determined by body size, prematurity/CLD and neuro-respiratory compensatory mechanisms. The last component likely to be dominant in influencing short-term variability/adaptability of EEV is increased minute ventilation, which elevates respiratory frequency while maintaining tidal volume in CLD infants. The decreased EEV found in those studies used sedation and 100% O₂ [38, 14].

This might have decreased the natural response of the dynamic regulation of EEV level by inhibiting the respiratory muscles of the rib cage [25]; furthermore, using 100% oxygen as the washout gas can induce atelectasis and influence the breathing pattern, leading to a decreased rise in EEV compared to healthy infants [20].

Another difference we found between preterm and term infants is that despite both groups having a similar VT, the contribution of the abdominal compartment to tidal volume in preterm infants was significantly greater independent of weight or length. This result further reinforces the hypothesis of a normal EEV, but with a hyperinflation of the RCp compartment and a decrease of the RCa compartment in our preterm infants. This result also suggests that in these infants, the more cranial position of the diaphragm at end of expiration is associated with a greater displacement during breathing. Our finding suggests that preterm infants have a high capacity to compensate using their respiratory muscle activity by dynamically maintain their EEV, is in agreement with the hypothesis of Latzin et al. (2009) [23].

Measurements of VT_{AB} and EEV_{AB} volume variations during tidal breathing, as measured by OEP, allow for the estimation of diaphragm length and diaphragm displacement, respectively [3]. In fact, abdominal content is essentially incompressible, and diaphragm displacement corresponds to a displacement of the anterior abdominal wall [21, 24]. Therefore, we can hypothesize that the increased contribution of the AB compartment to tidal volume in our preterm infants is due to a more stretched diaphragm at end expiration, which consequently has a greater passive tension and is therefore able to produce more shortening with a similar level of drive.

In adults, the supine position is characterized in part by the increase in abdominal compliance and the decrease in ribcage compliance, and in part by the different geometry of the diaphragm in the supine position, which is stretched by the viscera and

consequently has a higher passive tension [32]. In infants, most of the tidal volume during spontaneous breathing is generated by exertion of the diaphragm [22] and, to a lesser degree, by the chest wall [12]. In preterm infants at 3.5 months PMA, the higher diaphragm activity in the AB compartment suggested that preterm infants require increased diaphragmatic activity to achieve ventilation similar to term infants.

Supporting the concept that infants extend their post-inspiratory muscle activity to ensure an actively controlled deflation and avoid alveolar and airway collapse [17, 25], our current findings suggest that preterm infants without CLD attempt to control their end expiratory volume by using a different chest wall configuration compared to term infants. Thus, the different chest wall configuration adopted by term healthy infants is less demanding than that of preterm infants.

Until now, all studies of EEV in infants considered EEV as an absolute volume, and EEV was influenced by the effect of facemask placement [17, 18, 23, 37]. However, without the influence of the facemask, but instead with natural breathing pattern and the ability to assess the three chest wall compartments, our study found a higher %EEV_{RCp} of 4.2% and a lower EEV_{RCa} of 3.3% in preterm infants. It is possible that this might be a marker of breathing alterations due to disturbed lung growth after preterm birth and therefore, this might be useful in the clinical and respiratory physiotherapy settings.

These findings suggest the independent of weight gain, preterm birth *per se* influences the RCp compartment hyperinflation and the RCa compartment decrease with increased diaphragmatic activity due to the different shape of the chest wall. This fact suggests that it seems depending not only on the tonic inspiratory action of the rib cage muscles, which superior ribs are positioned in a more horizontal position at rest but on

the decreased post-inspiratory activity of diaphragm coupled in the lower rib cage [18, 25].

Other mechanisms may be involved in this process, e.g., complacence of the airways, laryngeal braking, vagal receptor activation [9, 35, 36], mineralization of the rib cage, the height of the clavicles [5, 26] and bulk of the diaphragm, all of which occur with growth and development and have an important influence on changes in the shape and deformability of the chest wall [12, 13].

The rapid changes from birth to two years (sitting, crawling and walking) occur just at the time when the upright posture could affect the configuration of the thorax. Over time, gravitational forces operate on the rib cage, and there is rib growth and an increase in the bulk of the intercostal and abdominal muscles. It results in a lower chest wall compliance, with a chest wall stiffness and coordinated activity of the different respiratory muscles similar to adults [4, 12, 13].

4.1 Limitations and strengths of the study

The main strengths of this study included the use of infants with the same age on the day of testing and the use of the same investigator, equipment and protocol for all patients. We studied infants during unsedated sleep, which better reflects a natural state of breathing and the neuromuscular drive response. To the best of our knowledge, the present study is the first to study the influence of prematurity on chest wall distribution in preterm infants using OEP with three chest wall compartments.

The study limitations include the lack of a chronic lung disease group, the possible bias of a relatively large number of preterm infants excluded and the absence of an OEP protocol to analyze time to peak tidal expiratory flow related to the expiratory time (t_E/t_{ptE_f}), which is indicative of airway obstruction.

OEP has some limitations, including the difficulty of keeping the infant quiet in the supine position for at least five minutes for the placement of markers while the infant is awake, and the limitation of OEP System to have a continuous recording for more than five minutes simultaneously with another instrument.

Studies show increased respiratory morbidity and decreased lung function in child and adolescent survivors of CLD [30, 31]. Therefore, is relevant to understand the early physiologic developmental changes in these children. Our findings suggest that compared to term infants, preterm infants during natural sleep are capable of maintaining their end expiratory volume by altering the volume contribution of the different chest wall compartments to keep normal ventilation. This active maintenance of lung volume may have implications for understanding clinical situations in infants with chronic lung disease.

OEP emerges as an innovative tool for real-time monitoring of physiologic conditions by providing insights into the variation in respiratory mechanics; as such, OEP has the potential for utilization in clinical decision-making that extends far beyond specific respiratory assistance

5. CONCLUSIONS

Prematurity, independent of weight and length, is associated with a delay of preterm infants to achieve a volume distribution and a chest wall configuration with less activity of the rib cage muscles and the diaphragm.

SUPPORT STATEMENT

This work was supported by CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FACEPE (Fundação de Amparo a Ciência e Tecnologia do

estado de Pernambuco - Apq 0821-408/98) and CAPES/PROCAD-NF -no.792/2009, Recife, Brazil.

STATEMENT OF INTEREST

No conflicts of interest exist on the part of the authors related to this study, except for Dr. Andrea Aliverti, who is the co-inventor of the opto-electronic plethysmography, the patent rights of which are held by the institution Politecnico di Milano.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are indebted to the mothers and infants for their participation in the study.

REFERENCES

1. Aliverti A, Dellacà R, Pelosi P, Chiumello D, Pedotti A, Gattinoni L (2000) Optoelectronic plethysmography in intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1546-1552.
2. Aliverti A, Dellacà R, Pelosi P, Chiumello D, Gattinoni L, Pedotti A (2001) Compartmental analysis of breathing in the supine and prone positions by optoelectronic plethysmography. *Ann Biomed Eng* 29:60-70.
3. Aliverti A, Ghidoli G, Dellacà RL, Pedotti A, Macklem PT (2003) Chest wallkinematic determinants of diaphragm fibre length measured by opto-electronic plethysmography and ultrasonography. *Journal of Applied Physiology* 94:621-630.
4. Bancalari E, Clausen J (1998) Pathophysiology of changes in absolute lung volumes. *Eur Respir J* 12:248-258.
5. Bastir M, García Martínez D, Recheis W, Barash A, Coquerelle M, Rios L, Peña-Melián A, García Río F, O'Higgins P (2013) Differential growth and development of the upper and lower human thorax. *PLoS One* 20;8:e75128.
6. Bates JH, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J (2000) Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *European Respiratory Society/American Thoracic Society. Respir Eur Respir J* 16(6):1180-92.

7. Cala SJ, Kenyon CM, Ferrigno G, Carnevali P, Aliverti A, Pedotti A, Macklem PT, Rochester DF (1996) Chest wall and lung volume estimation by optical reflectancemotion analysis. *J Appl Physiol* 81:2680-2689.
8. Dellacà RL, Ventura ML, Zannin E, Natile M, Pedotti A, Tagliabue P (2010) Measurement of total and compartmental lung volume changes in newborns by optoelectronic plethysmography. *Pediatr Res* 7:11-16.
9. Frappell PB, MacFarlane PM (2005) Development of mechanics and pulmonary reflexes. *Respir Physiol Neurobiol* 15;149:143-154.
10. Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J (2000) Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 16:731-740.
11. Gappa M, Stocks J, Merkus P (2003) Lung growth and development after preterm birth: further evidence. *Am J Respir Crit Care Med* 168:399.
12. Gauthier AP, Verbanck S, Estenne M, Segebarth C, Macklem PT, Paiva M (1994) Three-dimensional reconstruction of the in vivo human diaphragm shape at different lung volumes. *J Appl Physiol* 76:495-506.
13. JS, Miller TL, Shaffer TH (2005) The neonatal respiratory pump: a developmental challenge with physiologic limitations. *Neonatal Netw* 24:15-22.
14. Hjalmarson O, Sandberg K (2002) Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 165:83-87.
15. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, Costeloe K, Stocks J (2002) Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr* 141:652-658.
16. Hulskamp G, Lum S, Stocks J, Wade A, Hoo AF, Costeloe K, Hawdon J, Deeptha K, Pillow JJ (2009) Association of prematurity, lung disease and body size with lung volume and ventilation inhomogeneity in unsedated neonates: a multicentre study 64:240-245.
17. Hutten GJ, van Eykern LA, Latzin P, Kyburz M, van Aalderen WM, Frey U (2008) Relative impact of respiratory muscle activity on tidal flow and end expiratory volume in healthy neonates. *Pediatr Pulmonol* 43:882-891.
18. Hutten GJ, van Eykern LA, Latzin P, Thamrin C, van Aalderen WM, Frey U (2010) Respiratory muscle activity related to flow and lung volume in preterm infants compared with term infants. *Pediatr Res* 68:339-343.
19. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723-1729.
20. Katz-Salamon M1, Jonsson B, Lagercrantz H (1995) Blunted peripheral chemoreceptor response to hyperoxia in a group of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 20:101-106.
21. Konno K, Mead J (1976) Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing. *Journal of Applied Physiology* 22:407-422.
22. Laing IA, Teele RL, Stark AR (1988) Diaphragmatic movement in newborn infants. *J Pediatr* 112:638-643.

23. Latzin P, Roth S, Thamrin C, Hutten GJ, Pramana I, Kuehni CE, Casaulta C, Nelle M, Riedel T, Frey U (2009) Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants. *PLOS ONE* 4:e4635.
24. Mead J, Loring SH (1982) Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *Journal of Applied Physiology* 53:750–755.
25. Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G, Weeks S (1982) Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol* 52:1209-1215.
26. Openshaw P, Edwards S, Helms P (1984) Changes in rib cage geometry during childhood. *Thorax* 39:624-627.
27. Papastamelos C, Panitch H, England S, Allen J (1995) Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol* 78:179-184.
28. Pillow JJ, Ljungberg H, Hülkamp G, Stocks J (2004) Functional residual capacity measurements in healthy infants: ultrasonic flow meter versus a mass spectrometer. *J.Eur Respir J* 23:763-768.
29. Precht HF (1974) The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res* 76:185-212.
30. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J (2012) Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: the global lung function equations. *Eur Respir J* 40:1324-43.
31. Quanjer PH, Stanojevic S, Stocks J, Hall GL, Prasad KV, Cole TJ, Rosenthal M, Perez-Padilla R, Hankinson JL, Falaschetti E, Golshan M, Brunekreef B, Al-Rawas O, Kühr J, Trabelsi Y, Ip MS (2010) Changes in the FEV(1)/ FVC ratio during childhood and adolescence: an intercontinental study. *Eur Respir J* 36:1391-1399.
32. Quaranta M, Salito C, Magalotti E, Monaco P, Forlani C, Pedotti A, Aliverti A (2008) Non-invasive three-dimensional imaging of human diaphragm in-vivo. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008:5278-81.
33. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM (2009) Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 78:339-355.
34. Romei M, Mauro AL, D'Angelo MG, Turconi AC, Bresolin N, Pedotti A, Aliverti A (2010) Effects of gender and posture on thoraco-abdominal kinematics during quiet breathing in healthy adults. *Respir Physiol Neurobiol* 31;172:184-191.
35. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, Beydon N, Calogero C, Castile RG, Davis SD, Fuchs S, Gappa M, Gustaffson PM, Hall GL, Jones MH, Kirkby JC, Kraemer R, Lombardi E, Lum S, Mayer OH, Merkus P, Nielsen KG, Oliver C, Oostveen E, Ranganathan S, Ren CL, Robinson PD, Seddon PC, Sly PD, Sockrider MM, Sonnappa S, Stocks J, Subbarao P, Tepper RS, Vilozni D (2013) American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Working Group on Infant and Preschool Lung Function Testing. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis,

- bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc* 10:S1-S11.
36. Saboisky JP, Gorman RB, De TA, Gandevia SC, Butler JE (2007) Differential activation among five human inspiratory motoneuron pools during tidal breathing. *J Appl Physiol* 102:772-780.
 37. Schmalisch G, Foitzik B, Wauer RR, Stocks J (2001) Effect of apparatus dead space on breathing parameters in newborns: “flow-through” versus conventional techniques. *Eur Respir J* 17:108-114.
 38. Schulzke SM, Hall GL, Nathan EA, Simmer K, Nolan G, Pillow JJ (2010) Lung volume and ventilation inhomogeneity in preterm infants at 15–18 months corrected age. *J Pediatr* 156:542-549.
 39. Vieira DS1, Hoffman M, Pereira DA, Britto RR, Parreira VF (2013) Optoelectronic plethysmography: intra-rater and inter-rater reliability in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 189:473-476.
 40. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE (2004) *Regression Methods in Biostatistics. Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models. Series: Statistics for Biology and Health (SBH); 1st ed. Springer 2004.*
 41. Vogiatzis I1, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, Geladas N, Koutsoukou A, Nanas S, Zakynthinos S, Roussos C (2005) Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60:723-729.

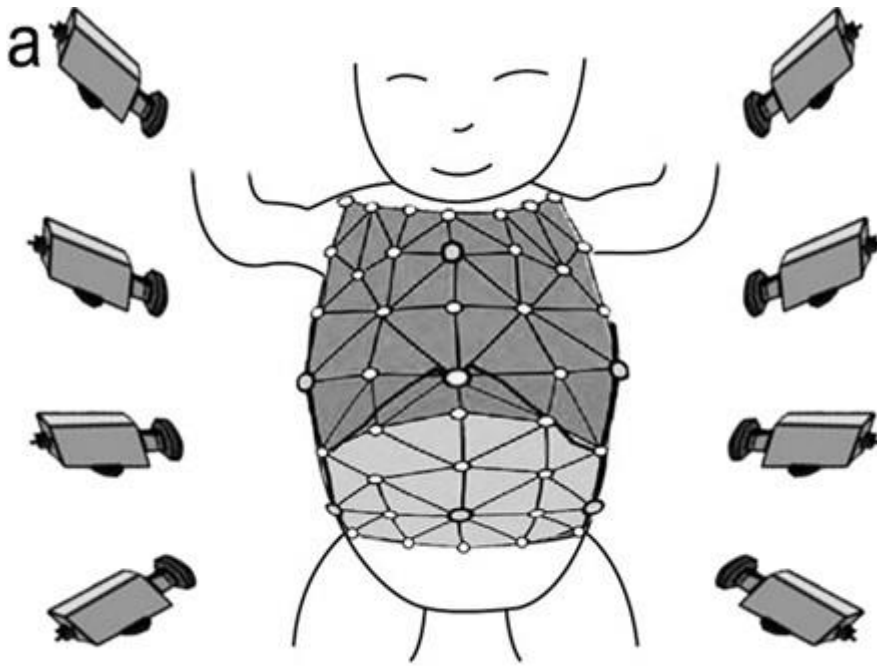


Fig. 1 Opto-electronic Plethysmography (OEP): Experiment set-up showing the cameras and 52 markers of the OEP system with a geometrical model of the chest wall used for total and compartmental chest wall volume calculations.

Table 1 Characteristics of infants in the study.

	Term infants (n=23)	Preterm infants (n=24)	P value
Male, n (%)	8 (34.8)	9 (37.5)	0.914
Gestational age (weeks)†	38.6 (38-39)	32 (30.4-34)	0.0001*
Birth weight (kg)†	3.2 (30.1-30.5)	1.6 (1.1-1.8)	0.0001*
Birth height (cm)†	49 (48-50)	39 (36-42)	0.0001*
Mechanical ventilation, n (%)		7 (29,2)	
BIPAP, n (%)		9 (37.5)	
CPAP, n (%)		15 (62.5)	
Supplemental oxygen, n (%)		16 (66.6)	
Postmenstrual age (months)‡	3.5 (0.74)	3.5 (0.73)	0.835
Weight (kg)†	6.2 (5.9-6.7)	5.7 (5.2-6.1)	0.008*
Height (cm)†	62 (60-64)	58.5 (57-60.5)	0.0001*

CPAP: continuous positive airway pressure; BIPAP: bilevel positive airway pressure; Expressed values are mean (standard deviation) or median (interquartile range); n (%):number (%);

*significant p -value < 0,05; ‡Student's t Test; †Mann-Whitney U test.

Table 2 Association between tidal volume (VT), VT percentage of chest wall compartments (Rcp, Rca and AB) and group (term and preterm infants), controlling for birth weight, weight and height on day of testing.

VT (outcome variable)	Univariate model			Final multivariable model		
	Coefficient	95% CI	<i>p</i> value	Coefficient	95% CI	<i>p</i> value
Birth weight	1.355	-0,539 to 3.249	0.157			
Height on day of test	0.585	-0,027 to 1.197	0.061			
Weight on day of test	1.668	-0.043 to 3.380	0.056			
Group			0.209			
term infants	1.0 (reference)					
preterm infants	-2.321	-5.989 to 1.348	0.209			
VT% (outcome variable)						
Birth weight	-0.558	-1.425 to 0.310	0.208			
Height on day of test	-0.014	-0.096 to 0.067	0.731			
Weight on day of test	-0.197	-0.520 to 0.126	0.232			
Compartment			< 0.001*			< 0.001*
VT _{RCP} %	1.0 (reference)			1.0 (base)		
VT _{RCA} %	-5.530	-8.265 to -2.796	< 0.001*	-6.670	-10.420 to -2.979	< 0.001*
VT _{AB} %	73.029	64.746 to 81.312	< 0.001*	65.216	53.872 to 76.559	< 0.001*
Group			0.286			0.154
term infants	1.0 (reference)			1.0 (base)		
preterm infants	0.806	-0.675 to 2.287	0.286	-5.058	-12.009 to 1.894	0.154
Compartment Group (interaction)						0.091
VT _{RCA} % preterm infants				2.290	-3.131 to 7.711	0.408
VT _{AB} % preterm infants				15.301	-0.663 to 31.266	0.060

*:p < 0.05 - multivariate analysis.

Table 3. Association between end expiratory volume of the chest wall (EEV_{cw}) or percentage of expiratory volume (EEV%) of the chest wall compartments (Rcp, Rca and AB) and group (term and preterm infants), controlling for birth weight, weight and height on day of testing.

Variables	Univariate model			Final multivariable model		
	Coefficient	95% CI	p value	Coefficient	95% CI	p value
EEV_{cw} (outcome variables)						
birth weight	0.700	-102.166 to 104.166	0.989			
height on day of test	21.073	-10.646 to 52.794	0.188			
weight on day of tes	42.201	-80.718 to 175.121	0.461			
Group						
term infants	1.0 (reference)			1.0 (base)		
preterm infants	41.068	-157.962 to 240.099	0.680			
EEV%						
birth weight	-0.016	-0.033 to 0.002	0.078			
day of test height	-0.006	-0.012 to 0.001	0.071			
day of test weight	0.015	-0.007 to 0.037	0.186			
Compartments			< 0.001*			< 0.001*
EEV Rcp%	1.0 (reference)			1.0 (base)		
EEV Rca%	-20.364	-22.424 to -18.303	< 0.001*	-16.506	-19.280 to -13.733	< 0.001*
EEV AB%	8.536	5.808 to 11.264	< 0.001*	11.066	6.578 to 15.555	< 0.001*
Group			0.009*			0.001*
term infants	1.0 (reference)			1.0 (base)		
preterm infants	0.047	0.012 to 0.082	0.009*	4.234	1.690 to 6.778	
Compartment*Group (interaction)						< 0.001*
EEV _{Rca%} preterm infants				-7.555	-11.068 to -4.042	< 0.001*
EEV _{AB%} preterm infants				-4.955	-10.268 to 0.357	0.068
weight on day of test				0.029	0.006 to 0.051	0.011*

*: $p < 0.05$ - multivariate analysis.

Table 4 Respiratory variables of term and preterm infants performed by Opto-electronic Plethysmography.

Variables	Term (n=23)	Preterm (n=24)	P value
VT (ml)	43.7(7.1)	41.38(5.3)	0.267
VT (ml/Kg)	7.23(1.4)	7.39(1.3)	0.602
VT _{RCp} %	12.9(11.9)	7.9(12.5)	0.154
VT _{RCa} %	6.2(5.8)	3.5(5.7)	0.088
VT _{AB} %	78.1(6.5)	88.4(16.4)	0.019*
EEV _{CW}	276.35(39.7)	280.54(26.4)	0.684
EEV _{CW} /Kg	44(7)	45(9)	0.063
EEV _{RCp} %	35.15(5.2)	39.36(3.7)	0.001**
EEV _{RCa} %	18.64(4.5)	15.3(3.1)	0.003**
EEV _{AB} %	46.21(6.7)	45.48(4.1)	0.547
FR (bpm)	30.89(6.2)	33.01(5.3)	0.198
tI (s)	0.82(0.1)	0.78(0.1)	0.241
tE (s)	1.21(0.3)	1.11(0.2)	0.911
ttot (s)	2.04(0.4)	1.89(0.3)	0.509
tI/tot(%)	41.09(4.5)	41.7(3.6)	0.509
V _E ' (ml/min/Kg)	212.63(45.7)	240.95(49.5)	0.076
\dot{V}_I (L/s)	54.65(9.8)	54.46(7.9)	0.806
\dot{V}_E (L/s)	38.3(8.2)	39.29(7.1)	0.741

VT: tidal volume; EEV: end expiratory volume; FR: respiratory frequency; tI: inspiratory time; tE: expiratory time; ttot: total time of cycle; tI/tot(%): inspiratory time of total time; V_E': minute ventilation; \dot{V}_I : inspiratory flow; \dot{V}_E : expiratory flow; m(SD): mean and standard deviation; *: p < 0.05 – Student's t test.; **: p < 0.05 – Multivariate analyses.

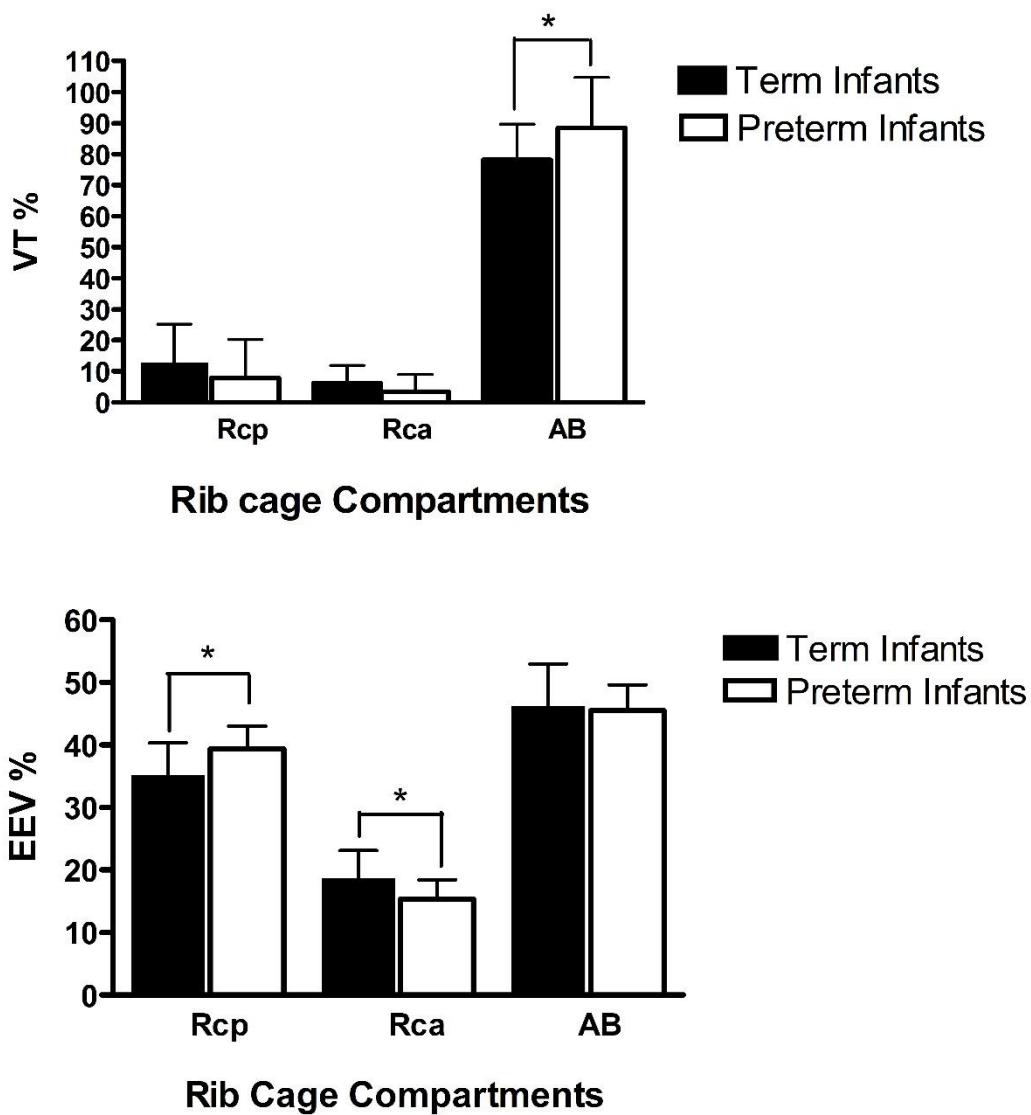


Fig. 2 Comparison of VTRcp% and EEV% of pulmonary rib cage (VRCp), abdominal rib cage (VTRca) and abdomen (VTAB) contribution to tidal volume during spontaneous tidal breathing between term and preterm infants performed by OEP. *: $P < 0.05$.

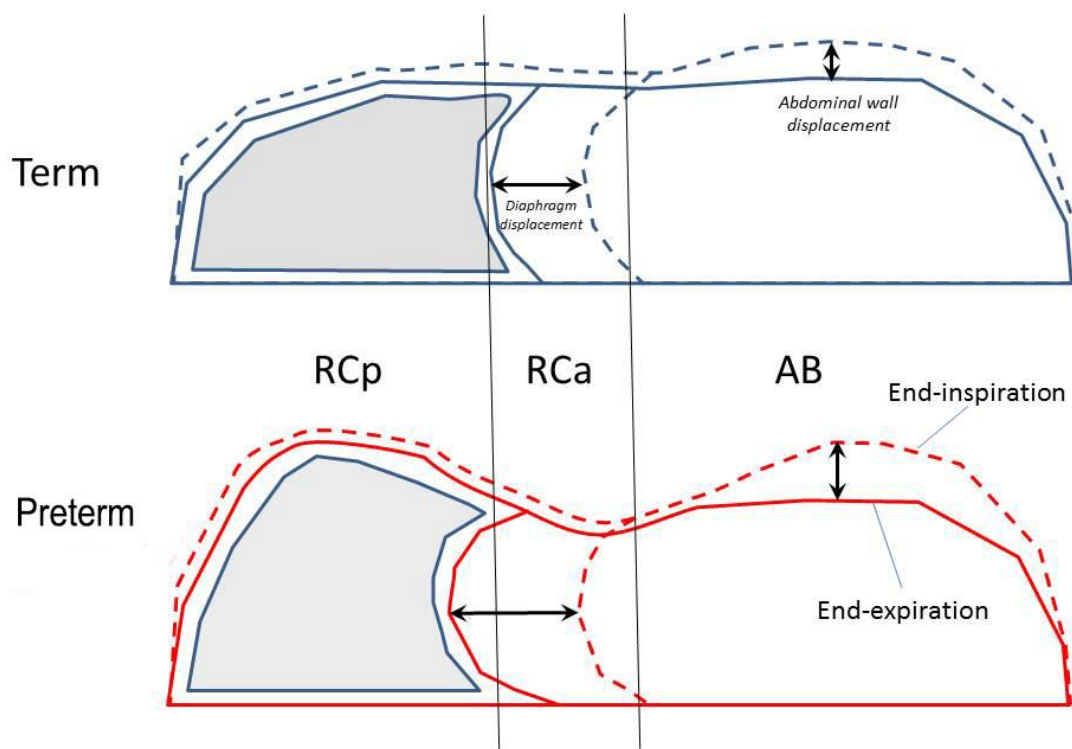


Fig. 3 Demonstrative illustration of VT% (tidal volume) and EEV% (showing the pulmonary rib cage (RCp), abdominal rib cage (RCa) and abdomen (AB) compartments) configuration between term and preterm infants. The arrow in the RCa compartment indicates diaphragm displacement.

VI.CONCLUSÕES

A pletismografia opto-eletrônica apresentou boa concordância do volume corrente com o pneumotacógrafo e pode utilizar o modelo supino 52 para adultos em lactentes a partir de três meses de idade.

Os lactentes para evitar o colapso alveolar e manter a ventilação pulmonar, quando comparados com os lactentes a termo que apresentam uma configuração da caixa torácica em forma de sino, apresentam uma maior atividade pós-inspiratória dos músculos da caixa torácica e maior alongamento do diafragma no final da expiração, sem alterar os parâmetros respiratórios através da configuração da caixa torácica em forma de barril.

A hiperinsuflação da caixa torácica pulmonar e o aumento da atividade diafragmática durante a respiração basal durante o sono em lactentes pré-termo na idade entre três e quatro meses é determinada pela prematuridade independente do peso no dia do teste.

O pletismógrafo-optoeletrônico surge como um instrumento não invasivo para monitorar em tempo real a fisiologia e a variação da mecânica respiratória em lactentes devido ao seu potencial de mensuração que pode se estender na tomada de decisão clínica, além do acompanhamento da resposta da assistência respiratória.

VII. SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES

- Artigo 1: O plestismógrafo opto-eletrônico modelo 52 marcadores é um instrumento que pode ser usado para a avaliação do volume corrente lactentes. Novos estudos com uma mastra maior e com lactentes portadores de doença crônica deveriam ser realizados.
- Artigo 2: A prematuridade como fator determinante da alteração do volume expiratório final do caixa torácica pulmonar pode ser avaliada pelo plestismógrafo opto-eletrônico e parece ser um instrumento ser útil para ser utilizado como marcador diagnóstico em lactentes com doença pulmonar, no acompanhamento do desenvolvimento pulmonar e na evolução da intervenção clínica e resposta de intervenção da fisioterapia respiratória em lactentes. Mais estudos deveriam ser realizados em lactentes com diferentes doenças respiratórias e sob diferentes intervenções clínicas.

VIII. REFERÊNCIAS

-
1. Kallapur SG, Ikegami M. Physiological consequences of intrauterine insults. *Paediatr Respir Ver.* 2006; 7: 110–16.
 2. Hooper SB, Wallace MJ. Role of the physicochemical environment in lung development. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006; 33: 273–79
 3. Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G, Weeks S. Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol.* 1982; 52:1209 – 1215.
 4. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Human Development.* 2007; 83, 789–94.
 5. Hulskamp G, Lum S, Stocks J, Wade A, Hoo AF, Costeloe K, Hawdon J, Deeptha K, Pillow JJ. Association of prematurity, lung disease and body size with lung volume and ventilation inhomogeneity in unsedated neonates: a multicentre study. *Thorax* 2009; 64:240–245.
 6. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med.* 2013; 9:728-42.
 7. Friedrich L, Stein RT, Pitrez. PMC, Corso AL, Jones AM. Growth Rate of Lung Function in Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 17:1269–73.
 8. International classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992.

9. Lawn J. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. 2012 [acesso em: 18/02/14] Disponível em: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en
10. Data Sus. Taxa de Nascidos vivos. Consolidação do sistema de informações sobre nascidos vivos. [acesso em: 08/mar/14] Disponível em: (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvpe.def>)
11. Jobe AH. Lung Maturation: The Survival Miracle of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Neonatol.* 2010; 5: 7–13.
12. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: Quantification by gestational age and birth weight. *Obstet. Gynecol.* 2003; 102:488–92.
13. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, Beydon N, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10(2):S1-S11.
14. Copland I, Post M. Lung development and fetal lung growth. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5 (suppl): S259–64.
15. Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development— alveolar formation and growth. *Biol Neonate.* 2006; 89: 313–22.
16. Stick S. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. *Thorax.* 2000; 55: 587-94.

17. Galambos C, Demello DE. Regulation of alveologenesis: clinical implications of impaired growth. *Pathology*. 2008; 40: 124–140.
18. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG*. 2005; 112:10-5.
19. Ochs M, Nyengaard J, Jung A, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 120–124.
20. Schittny JC, Mund SI, Stampanoni M. Evidence and structural mechanism for late lung alveolarization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008; 294: L246–L254.
21. Thurlbeck W. Prematurity and the developing lung. *Clin Perinatol*. 1992; 19: 497-518.
22. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicin*. 2009; 6: 358-66.
23. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003; 8:73–81.
24. Smith LJ, McKay KO, Van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 3:135-42.
25. Lichtenstein O, et al. Role of the diaphragm in chest wall mechanics. *J Appl Physiol*. 1992; 72: 568-74.

26. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: the global lung function equations. *Eur Respir J*. 2012; 40: 1324–43.
27. Kimura J, Deutsch GH. Key Mechanisms of Early Lung Development. *Pediatric and Developmental Pathology*: September. 2007; 10(5):335-347.
28. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 728–42.
29. Galambos C, Demello DE. Regulation of alveologenesis: clinical implications of impaired growth. *Pathology*. 2008; 40: 124–40.
30. Weiss ST, Litonjua AA. The in utero effects of maternal vitamin D deficiency: how it results in asthma and other chronic diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 1286–87.
31. Giliberti D, Mohan SS, Brown LA, Gauthier TW. Perinatal exposure to alcohol: implications for lung development and disease. *Paediatr Respir Rev*. 2013; 14: 17–21.
32. Hooper SB, Wallace MJ. Role of the physicochemical environment in lung development. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; 33: 273–79.
33. Stocks J, Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2013;7(3):161-73.
34. Westover AJ1, Moss TJ. Effects of intrauterine infection or inflammation on fetal lung development. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012; 39(9):824-30.

35. Jobe AH. Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Perinatol.* 2012; 39(3):441-57.
36. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. *Pediatrics.* 2014; 133(1):171-4.
37. Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, Pérez-Fernandez V, Pastor-Vivero MD, Mondéjar-Lopez P. *Pediatr Pulmonol.* 2012 ; (7):674-81.
38. Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. *J Appl Physiol.* 1984; 57(4):1126-33.
39. Hannam S, Ingram DM, Milner AD. A possible role for the Hering-Breuer deflation reflex in apnea of prematurity. *J Pediatr.* 1998; 132: 35–39.
40. Lopes J, Muller NL, Bryan MH, Bryan AC. Importance of inspiratory muscle tone in maintenance of FRC in the newborn *J Appl Physiol.* 1981; 51:830–834.
41. Plopper CG, Nishio SJ, Schelegle ES. Tethering tracheobronchial airways within the lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(1):2-3.
42. Papastamelos C, Panitch HB, England SE, Allen JL. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol.* 1995; 78: 179-84.
43. Henschen, Stocks J, Brookes I, Frey U. New aspects of airway mechanics in pre-term infants. *Eur Respir J.* 2006; 27: 913–920.

44. Harding R, Johnson P, McClelland ME. Respiratory function of the larynx in developing sheep and the influence of sleep state. *Respir Physiol.* 1980; 40: 165–179.
45. Openshaw P, Edwards S, Helms P. Changes in rib cage geometry during childhood. *Thorax.* 1984; 39: 624–627.
46. Bastir M1, García Martínez D, Recheis W, Barash A, Coquerelle M, Rios L, Peña-Melián A, García Río F, O'Higgins P. Differential growth and development of the upper and lower human thorax. *PLoS One.* 2013; 20;8(9):e75128.
47. Hershenson, Colin AA, Wohl MEB, Stark AR. Change in the contribution of the rib cage to total breathing during infancy. *Am Rev respir Dis.* 1990; 141: 922–925.
48. Agostoni E. Volume-pressure relationships to the thorax and lung in the newborn. *J. Appl Physiol.* 1959; 14: 909–913.
49. Devlieger H, Daniels H, Marchal G, Moerman P, Casaer P, Eggermont E. The diaphragm of the newborn infant—Anatomical and ultrasonographic studies. *Journal of Developmental Physiology.* 1991; 16:321–329.
50. Bryan AC, Gaultier CI. The thorax in children In: Macklem PT, Roussos H. *The Thorax. Part B.* New York, Marcel Dekker. 1985; 871–888.
51. Rehan VK1, McCool FD. Diaphragm dimensions of the healthy term infant. *Acta Paediatr.* 2003 Sep;92(9):1062-7.

52. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003; 8:73–81.
53. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1723-9.
54. Baker CD, Alvira CM. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia: opportunities for lung repair and regeneration. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(3):306-14.
55. Latzin P, Roth S, Thamrin C, Hutten GJ, Pramana I, Kuehni CE, Casaulta C, Nelle M, Riedel T, Frey U. Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants. *PLoS ONE.* 2009; 4:e4635.
56. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, Bech BH, Henriksen TB. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F505-10.
57. Gaultier C, Gallego J. Development of respiratory control: evolving concepts and perspectives. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005; 15: 149(1): 3–15.
58. Strey KA, Baertsch NA, Baker-Herman TL. Inactivity-induced respiratory plasticity: protecting the drive to breathe in disorders that reduce respiratory neural activity. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):384-94.
59. Gaultier C, Praud JP, Canet E, Delaperche MF, D'Allest AM. Paradoxical inward rib cage motion during rapid eye movement sleep in infants and young children. *J Dev Physiol.* 1987; 9: 391–97.

60. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PM, Corso AL, Jones MH. Reduced Lung Function in Premature Infants in the First Months of Life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:442–47.
61. 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– 549.
62. De Groote A, Groswasser J, Bersini H, et al. Detection of obstructive apnoea events in sleeping infants from thoracoabdominal movements. *J. Sleep Res.* 2002; 11: 161–8.
63. Jones M. Effect of preterm birth on airway function and lung growth. *Paediatr Respir Rev.* 2009; Suppl 1:9-11.
64. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavuori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37:43–9.
65. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82:69-74.
66. Hoo A, Dezateux C, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr.* 2002; 141:652-8.
67. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007; 357:1946–55.
68. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitté H, Bühner C. Differential effects of immaturity and neonatal lung disease on the lung function of very

- low birth weight infants at 48-52 postconceptional weeks. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48: 1214-23.
69. Groenman F, Rutter M, Caniggia I, Tibboel D, Post M. Hypoxia-inducible factors in the first trimester human lung. *J Histochem Cyto- chem.* 2007; 55(4):355–363.
70. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:83-87.
71. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(2):204 – 211.
72. Rao L, Tiller C, Coates C, Kimmel R, Applegate KE, Granroth-Cook J, Denski C, Nguyen J, Yu Z, Hoffman E, Tepper RS. Lung growth in infants and toddlers assessed by multi-slice computed tomography. *Acad Radiol.* 2010; 17(9):1128-35.
73. Brew N, Hooper SB, Zahra V, Wallace M, Harding R. Mechanical ventilation injury and repair in extremely and very preterm lungs. *PLoS One.* 2013; 8(5):e63905.
74. Burger EJ Jr, Macklem P. Airway closure: demonstration by breathing 100 percent O₂ at low lung volumes and by N₂ washout. *J Appl Physiol.* 1968; 25:139–148.
75. Van der Walt J. Oxygen - elixir of life or Trojan horse? Part 2: oxygen and neonatal anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2006; 16: 1205–1212.

76. Hutten GJ¹, van Eykern LA, Latzin P, Kyburz M, van Aalderen WM, Frey U. Relative impact of respiratory muscle activity on tidal flow and end expiratory volume in healthy neonates. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43(9):882-91.
77. Hutten GJ, van Eykern LA, Latzin P, Thamrin C, van Aalderen WM, Frey U. Respiratory muscle activity related to flow and lung volume in preterm infants compared with term infants. *Pediatric Res.* 2010; 68(4):339-43.
78. Cala SJ, et al. Chest wall and lung volume estimation by optical reflectance motion analysis. *J Appl Physiol.* 1996; 81: 2680–9.
79. Aliverti A, Pedotti A. Opto-electronic plethysmography. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2003; 59:12-6.
80. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134:513-944.
81. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1(9):728-42.
82. Stocks J, Sly PD, Morris MG, Frey U. Standards for infant respiratory function testing: what (ever) next? *Eur Respir J.* 2000; 16: 581–84.
83. Chatkin MN, Menezes AMB, Macedo SEC, Fiss E. Asthma and lung function in a birth cohort at 6-7 years of age in southern Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(10):764-71.

84. Thomas MR, et al. Pulmonary function at follow-up of very preterm infants from the UK oscillation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 868–72.
85. Wanger J. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005; 26: 511–522.
86. Dinwiddie R. Lung Function Testing in Infants. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010; 38(6): 337–340.
87. Bates JH, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J.* 2000; 16: 1180–92.
88. Sly PD, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks J. Tidal forced expirations. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J.* 2000; 16: 741–48.
89. Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J.* 2000; 16: 731- 40.
90. Baldwin DN, Pillow JJ, Stocks J, Frey U. Lung-function tests in neonates and infants with chronic lung disease: tidal breathing and respiratory control. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(5), 391-419.
91. Morris MG, Gustafsson P, Tepper R, Gappa M, Stocks J. The bias flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity in

- infants. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *Eur Respir J*. 2001; 17: 529–536.
92. Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration*. 2009; 78:339–355.
93. Mayer OH, Clayton RG Sr, Jawad AF, McDonough JM, Allen JL. Respiratory inductance plethysmography in healthy 3-5 years old children. *Chest*. 2003; 124(5):1812-9.
94. Pickerd N, Williams EM, Kotecha S. Electromagnetic inductance plethysmography to measure tidal breathing in preterm and term infants. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Feb;48(2):160-7
95. Olden C, Symes E, Seddon P. Measuring tidal breathing parameters using a volumetric vest in neonates with and without lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(11), 1070-5.
96. Dolfen T, Duffy P, Wilkes D, England S, Bryan H. Effects of a face mask and pneumotachograph on breathing in sleeping infants. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 128:977–979.
97. Marsh MJ, Ingram D, Milner AD. The effect of instrumental dead space on measurement of breathing pattern and pulmonary mechanics in the newborn. *Pediatr Pulmonol*. 1993; 16:316–322.

98. Fleming PJ, Levine MR, Goncalves A. Changes in respirator pattern resulting from the use of a facemask to record respiration in newborn infants. *Pediatr Res.* 1982; 16:1031–1034.
99. Schmalisch G, Foitzik B, Wauer RR, Stocks J. Effect of apparatus dead space on breathing parameters in newborns: "flow-through" versus conventional techniques. *Eur Respir J.* 2001;17(1):108-14.
100. Mayer OH, Clayton RG Sr, Jawad AF, McDonough JM, Allen JL. Respiratory inductance plethysmography in healthy 3-5 years old children. *Chest.* 2003; 124(5):1812-9.
101. Aliverti A, Iandelli I, Duranti R, Cala SJ, Kayser B, Kelly S, Misuri G, Pedotti A, Scano G, Sliwinski P, Yan S, Macklem PT. Respiratory muscle dynamics and control during exercise with externally imposed expiratory flow limitation. *J Appl Physiol.* 2002; 9:1953-63.
102. Vieira DS, Hoffman M, Pereira DA, Britto RR, Parreira VF. Optoelectronic plethysmography: intra-rater and inter-rater reliability in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(3):473-6.
103. Stocks J. Lung function testing in infants. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1999; 18: 14–20.
104. Ferrigno G, Pedotti A. ELITE: A Digital Dedicated Hardware System for Movement Analysis Via Real-Time TV Signal Processing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 1986; BME-32(11):943-50.

105. Aliverti A, Dellaca R, Pelosi P, Chiumello D, Pedotti A, Gattinoni L. Optoelectronic plethysmography in intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(59): 1546-52.
106. Dellacà' RL, Ventura ML, Zannin E, Natile M, Pedotti A, Tagliabue P. Measurement of total and compartmental lung volume changes in newborns by optoelectronic plethysmography. *Pediatr Res.* 2010; 67: 11-6.
107. Chatburn RL. Evaluation of instrument error and method agreement. *AANA J.* 1996 ;64(3):261-8.
108. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement Between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986; i: 307-310.
109. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. Regression Methods in Biostatistic Linear, logistic, survival and Repeated Measures Model. Series: Statistics for Biology and Health (SBH); 1st ed. Springer. 2004.
110. Prechtl HF. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res.* 1974;76:185–212.
111. Romei M, Mauro AL, D'Angelo MG, Turconi AC, Bresolin N, Pedotti A, Aliverti A. Effects of gender and posture on thoraco-abdominal kinematics during quiet breathing in healthy adults. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010. 31;172(3), 184-91.
112. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. [acesso em 02/10/2010]. Disponível em http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/index.html

APÊNDICE 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(De acordo com os critérios da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde)

Título do Projeto: “Distribuição Tricompartimental dos Volumes da Caixa Torácica em Lactentes Nascidos a Termo e Pré-termo.”

Pesquisador Responsável: Cyda Maria Albuquerque Reinaux

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Telefone do pesquisador: 81- 99499963/21268496

Nome do participante: _____

Nome do responsável: _____

RG: _____ **Telefone:** _____

Endereço: _____

Você está sendo convidada para participar juntamente com seu filho (a) como voluntários (as) da pesquisa que avalia a função pulmonar do bebê.

Um bebê pré-termo, que nasceu antes do tempo (menor que 37 semanas de gestação ou nove meses), apresenta mais chances de ter complicações no início da sua vida, que podem prejudicar seu desenvolvimento pulmonar. As mudanças que acontecem no pulmão podem ser avaliadas por um aparelho que filma o movimento do tórax a criança respira enquanto está dormindo. Quanto mais cedo a função do pulmão for avaliada e acompanhada durante um período longo (quatro meses), e algum problema for percebido, mais cedo ele vai poder receber tratamento e, terá maior chance de melhorar o funcionamento do seu pulmão.

Esta pesquisa tem o objetivo avaliar através da filmagem do movimento da caixa torácica, a quantidade de ar que entra e sai dos pulmões, como ele é distribuído e se tem algum tipo de movimento diferente do normal nos primeiros seis meses de vida. Avaliando o volume pulmonar, pode-se descobrir a presença de alguma alteração na função do pulmão. Se for descoberta alguma alteração, você será informada e receberá um documento explicando o resultado do teste e vai ser encaminhado para um médico especialista.

Duas pesquisadoras vão avaliar o seu filho (a) através um aparelho chamado Pletismografia Opto-eletrônica que filma o movimento da caixa torácica pelos movimentos dos marcadores colados com um adesivo que não dá alergia na região do peito e da barriga do seu filho. Outro aparelho chamado pneumotacógrafo, que através de uma máscara encostada no rosto enquanto ele respira durante o sono, vai medir a quantidade de ar que entra e sai dos pulmões. O tempo que precisa para colocar os marcadores é

de mais ou menos 15 minutos e para filmar o movimento da respiração depois que seu filho pegar no sono sozinho, leva mais ou menos 30 minutos. Para fazer esses testes, você vai estar junto do seu filho que vai estar usando somente fralda e meia, deitado de barriga para cima numa mesa fofinha e forrada. Durante o teste o seu bebê poderá ser filmado ou fotografado.

A pesquisa oferece risco mínimo para o bebê, como choro ou cansaço até ele pegar no sono. Se o seu filho mostrar sinais de desconforto, como o choro, o teste poderá ser interrompido e continuado até ele pegar no sono de novo ou mesmo em outro dia.

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa e se quiser saber alguma coisa a mais sobre o que vai ser feito, pode perguntar à pesquisadora que ela vai lhe explicar. Você é livre para não querer participar, retirar seu consentimento ou interromper a sua participação do (a) seu filho (a) a qualquer momento sem que aconteça qualquer prejuízo no tratamento que você e seu bebê recebem no ambulatório.

A pesquisadora irá tratar a sua identidade com profissionalismo e segredo. O resultado do teste da função do pulmão serão explicados a você e permanecerá confidencial. Seu nome e do (a) seu filho (a) ou o material que indique a participação de vocês não serão liberados sem a sua permissão. Você e seu filho (a) não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no comitê de ética em pesquisa de seres humanos do ambulatório do Hospital que seu filho é acompanhado e a outra, você ficará com você.

A participação na pesquisa não acarretará custos para você. Você poderá receber ressarcimento ou indenização, segundo as normas legais, para qualquer situação que se sinta lesado (a).

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE:

Eu, _____,
 RG _____, residente na _____
 _____, telefone: _____,
 responsável legal por _____ matriculado no
 ambulatório _____ com registro
 no _____, declaro que fui informado (a) dos objetivos da pesquisa
 “DISTRIBUIÇÃO TRICOMPARTIMENTAL DOS VOLUMES DA CAIXA TORÁCICA EM
 LACTENTES NASCIDOS A TERMO E PRÉ-TERMO.” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas
 dúvidas.

Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar, sem que isso venha a prejudicar meu atendimento e o do meu filho (a) no AMBULATÓRIO que ele está sendo acompanhado. A pesquisadora **Cyda Maria Albuquerque Reinaux** certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão resolvidos pelo pesquisador responsável. Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora. Declaro que, autorizo a participação do(a) meu filho(a) neste estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido, tive a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Recife, _____ de _____ de _____

Nome do responsável pela criança

Assinatura do responsável pela criança

Nome do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador responsável

Nome da 1ª testemunha

Assinatura da 1ª testemunha

Nome da 2ª testemunha

Assinatura da 2ª testemunha

APÊNDICE 2**FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS**

Grupo: 1. Controle (a termo) 2. Estudo (pré-termo)

Número do formulário: _____

Pesquisador: _____

Local: 1. Berçário (controle - a termo) 2. Canguru/UTI Neonatal (estudo - pré-termo)

Data da 1ª avaliação ____ / ____ / ____ Data da 2ª avaliação ____ / ____ / ____

I. IDENTIFICAÇÃO (ID) No. _____

Nome: _____

Responsável: _____

Registro: _____

Data da admissão: ____ / ____ / ____

Endereço: AV/Rua: _____ Nº ____

_____ Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____

_____ Telefone: _____

II. DADOS MATERNO:

Idade (anos):

Escolaridade: 1. analfabeta 2. ensino fundamental I 3. ensino fundamental II 4. ensino médio 5. ensino superior.

Situação civil: 1. solteira 2. casada/união estável 3. viúva 4. outros ____

Nível sócio-econômico (salário mínimo): 1. <1 SM 2. 1 SM 3. 2 SM

4. 3 SM 5. ≥ 4 SM

Tipo de parto: 1. normal 2. cesárea 3. Instrumental

No. consultas pré-natal: 1. nenhuma 2. até 3 3. entre 3 e 5 4. acima de 6

Tabagismo: 1. sim 2. não

Aborto: 1. sim 2. não

Uso de corticóides pré-natal: 1. sim (no. Dias; _____) 2. não

Anemia: 1. sim 2. não

Infecção: 1. sim 2. não

Alimentação: 1. sim 2. não 3. Parcial Quanto tempo? _____

III. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS E CLÍNICAS DO LACTENTE

Gênero: 1. Masculino 2. Feminino

Idade cronológica (semanas e dias): sem e dias

Peso atual (Kg):

Altura atual (cm):

Idade corrigida (semanas e dias): sem e dias

Idade gestacional (semanas e dias): sem e dias

Peso ao nascer (gramas):

Altura ao nascer (cm):

Escore de Apgar 1' e 5': e

Presença de complicações: 1. sim 2. não Quais? _____

Uso de ventilação mecânica: 1. sim (no. dias: _____) 2. não

Uso de ventilação não invasiva: 1. sim (no. dias: _____) 2. não

Uso de O2 complementar: 1. sim (no. dias: _____) 2. não

Tempo de oxigenoterapia: _____ dias

RX Tórax: _____

Tempo de internamento na UTIN e UCI (dias):

Tempo de canguru (dias):

Complicações Clínicas:

- | | |
|--------------------------------------|---|
| Icterícia | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Infecção neonatal | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Persistência do Canal arterial (PCA) | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Hemorragia intracraniana G I ou II | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Enterocolite | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Osteoartrite | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Anemia | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Desconforto respiratório | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Uso de surfactante | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Diaplasia broncopulmonar | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Bronquiolite | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Pneumonia | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Refluxo gastro-esofágico | 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não |
| Internação hospitalar após alta | 1. <input type="checkbox"/> Sim (no. dias __) 2. <input type="checkbox"/> não |

IV. TESTE DE FUNÇÃO PULMONAR

Pneumotacógrafo (PNT): 1. Sim 2. Não

Pletismógrafo Opto-eletrônico (OEP): 1. Sim 2. Não

Nome do Arquivo 1 min: _____

Nome do Arquivo 2 min: _____

Nome do Arquivo 3 min: _____

OBS: _____

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



GOVERNO DO ESTADO DE PERNAMBUCO
SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES
Estrada do Arraial, nº 2723 - Casa Amarela - Recife - PE CEP.:52051-380

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que recebemos da Dr^a. CYDA MARIA ALBUQUERQUE REINAUX, a solicitação de mudança de título do Projeto de Pesquisa com tema: "CINEMATICA DA CAIXA TORÁCICA E DESENVOLVIMENTO MOTOR DE LACTENTES DE 3 A 12 MESES DE IDADE COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR. UM ESTUDO DE DE COORTE" para um novo título: "DISTRIBUIÇÃO TRICOMPARTIMENTAL DOS VOLUMES DA CAIXA TORÁCICA EM LACTENTES NASCIDOS A TERMO E PRÉ-TERMO", aprovado por este Comitê com o registro nº 417/2009- CAAE, 0104.0.236-09 tendo aprovado sem nenhuma restrição.

Recife, 09 de setembro de 2014.

Maria Tereza Dutra Mt

f/ Maria Tereza Dutra Mt; 0585741
Comitê de Ética e Pesquisa
Hospital Agamenon Magalhães.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Hospital Agamenon Magalhães

Recebido 09/09/14

Diana

Pós-Graduação Stricto Sensu - IMIP

Cyda Maria Albuquerque Reinaux

Bem-vindo ao SISNEP

Sair do SISNEP

CEP Responsável

Digite o Número da FR para visualizar a indicação do CEP.

Pesquisar

Menu Principal

Alterar Dados Pessoais

Alterar Senha

Folder Explicativo

Manual

Ajuda

Mensagens ao Pesquisador

Regulamentação

Todos os procedimentos para o preenchimento da Folha de Rosto (FR) dos projetos estão baseados na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares (<http://conselho.saude.gov.br>).

Historico de Projetos

CAAE-0104.0.236.000-09

E-Mail

Central de Atendimento

Andamento do projeto - CAAE - 0104.0.236.000-09

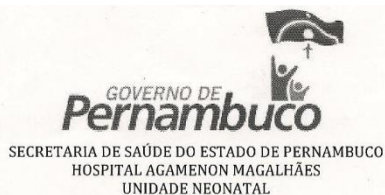
Título do Projeto de Pesquisa

Cinemática da caixa torácica e desenvolvimento motor de lactentes de 3 a 12 meses de idade com displasia broncopulmonar. Um estudo coorte

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	27/11/2009 12:23:29	02/12/2009 12:58:31		

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	10/09/2009 06:37:29	Folha de Rosto	FR289751	Pesquisador
3 - Protocolo Aprovado no CEP	02/12/2009 12:58:31	Folha de Rosto	417	CEP
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	27/11/2009 12:23:29	Folha de Rosto	0104.0.236.000-09	CEP

Voltar



DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

Declaro para fins de comprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP que a pesquisadora CYDA MARIA ALBUQUERQUE REINAUX, sem vínculo empregatício ou funcional junto a esta instituição, tem a concordância desta para a execução em suas instalações de seu projeto de pesquisa ou plano de trabalho, do projeto: "CINEMÁTICA DA CAIXA TORÁCICA E DESENVOLVIMENTO MOTOR DE LACTENTES DE 3 A 12 MESES DE IDADE COM DISPLASIA BRONCOPULMONAR. UM ESTUDO DE COORTE", conforme normas para pesquisa envolvendo seres humanos resolução 196/96 aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães - Recife - PE Doc no. 417/2009 - CAAE - 0104.0.236.000-09. Afirmo disponibilizar à referida pesquisadora toda a infra-estrutura necessária e as facilidades pertinentes à consecução do seu projeto, até o seu término.

Para que sejam produzidos todos os efeitos legais, técnicos e administrativos deste compromisso, firmo o presente instrumento.

Recife, 12 de agosto de 2011.

Dr.ª M.ª Clara P. Gomes
CHEFE DA CLÍNICA NEONATAL - HAM
CRM - 10761 MAT. 25772-7

Dr.ª M.ª Clara P. Gomes
Gerente da Clínica Neonatal

ANEXO 2. INSTRUÇÕES AOS AUTORES – ARTIGO 1

Pediatric Pulmonology

Copyright © 2014 Wiley Periodicals Inc.

Cover image for Vol. 49 Issue 2

Edited By: Thomas Murphy

Impact Factor: 2.375

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2012: 25/122 (Pediatrics); 27/50 (Respiratory System)

Online ISSN: 1099-0496

Author Guidelines

National Institutes of Health Public Access Mandate For those interested in the Wiley-Blackwell policy on the NIH Public Access Mandate, please visit our policy statement. If any of the authors of a submitted manuscript have been funded by the NIH for the research reported in the article, the grant number and contact name should be indicated on the title page. The publisher will forward an electronic copy of the final accepted paper to the NIH National Library of Medicine (NLM) and PubMed Central (PMC) on the author's behalf in accordance with NIH guidelines.

No material published in *Pediatric Pulmonology* may be reproduced or published elsewhere without the written permission of the publisher and the author.

To request permission to reproduce an article, in part, or in whole, click here to for the Permissions Page

Author Guidelines

For additional tools visit Author Resources - an enhanced suite of online tools for Wiley InterScience journal authors, featuring Article Tracking, E-mail Publication Alerts and Customized Research Tools. Click here for Online Manuscript Submission

Scope of the Journal

Pediatric Pulmonology publishes state of the art reviews, editorials, the results of original clinical or laboratory research, exceptionally instructive or unique

case reports, and letters to the Editor pertaining to pediatric pulmonology. Reports on meetings, conferences and symposia may be published after consultation with the Publisher and the Editor-in-Chief. Preliminary brief communications will be considered only if they contain information that can be considered a major breakthrough. The length of original articles is not limited but the author(s) should be aware that very long manuscripts are more difficult to publish owing to space limitations, case reports should be concise (a maximum of 3 typewritten pages excluding references) and contain a maximum of two figures and or tables. Authorship of case reports shall be limited to three unless the role of each co-author is carefully justified in a separate letter to the editor. The Editors reserve the right to return any manuscript that is not in acceptable English. Translations from another language will not be provided by the Editorial Office. Note that in accord with other leading respiratory journals, we do not publish research funded by tobacco companies.

Submission of Manuscripts

Go to <http://mc.manuscriptcentral.com/ppul> and login to your account. If you do not have an account, click on "Register Here" to establish one.

Prepare the text and illustrations according to the instructions found below. You may enter and exit the manuscript submission process at the completion of each step, and you may leave an unfinished draft in the system and continue work on it later. However, once you submit your manuscript you will not be able to edit it. If you have any questions about this process please contact us at edsupport@wiley.com

Manuscripts submitted to *Pediatric Pulmonology* may not have been published in any part or form in another publication of any type, professional or lay, including electronic publications.

Authors are required to provide information about possible conflicts of interest with the subject of the manuscript; the existence of such does not automatically preclude publication (see further information below).

We recommend all authors familiarize themselves with the International Committee of Medical Journal Editors: Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1997;126:36-47. The complete text of the document be found online at www.icmje.org

All statements in, or omissions from, published manuscripts are the responsibility of the authors who are asked to carefully review proofs prior to publication.

Manuscripts Accepted for Publication

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

Copyright Transfer Agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

- Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA - Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>. If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

English Language Services

We suggest that authors from non English- speaking countries have their manuscript reviewed and corrected by English Language Services before submission. To read more about our policy and see a list of editing services, go here: http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp

Conflict of Interest

Authors must indicate at the time of submission of research papers any potential conflict of interest particularly of a fiscal nature that may have a perceived influence on the results of the research. A conflict of interest statement should appear in the Acknowledgment section. For further information on Conflict of Interest please visit http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html

Experimental and Publication Ethics

Studies involving human subjects must conform to the guiding principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki: www.wma.net/e/policy/b3.htm. Human subjects must have given informed consent and the study must have been approved by the Committee on Human Research at the author(s) institution(s) and a statement to this effect must appear in the Methods section of the submitted article. It is also important to document in the Methods section that consent has been obtained from older children and adolescents. Similarly, animal studies must be approved by an Institutional Animal Research Review Board and a statement to this effect must appear in the Methods section. In addition, details of anesthesia and euthanasia must appear in the Methods section.

We recognize the importance of developing the highest ethical standards and we are committed to ethical publication practice. For more information on the publisher's policies, please see Wiley-Blackwell Guidelines on Publication Ethics and Best Practices at www.wiley.com/bw/publicationethics. Of particular importance is the section on Research Misconduct, which includes data fabrication, falsification, plagiarism, and inappropriate image manipulation.

It should be noted that *Pediatric Pulmonology* employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.

Prior Publication

Pediatric Pulmonology will only publish original articles that contain material that has not been previously published or is currently submitted for publication elsewhere, with the exception of abstracts containing no more than 400 words. Any material available via PubMed or other electronic sources is considered to have been published. When a question arises, the Editor-in-Chief will determine what constitutes duplicate publication.

It is the responsibility of submitting authors to inform the Editor-in-Chief of potentially overlapping or related data either in submitted manuscripts or papers in press, and such manuscripts should be appended to the submission. If there is significant overlap in data with previously published articles this should be addressed by the author in the "Authors Comments" section during the submission process. In particular, giving reasons why the new submission should be published. Again, the editors reserve the right to determine whether or not another publication is warranted.

For further information on redundant or duplicate publication, please see http://www.icmje.org/publishing_4overlap.html

Clinical Trials

We endorse the Consolidated Statement of Reporting Trials (CONSORT Statement) Lancet 2002;357:1191-1194 which may be accessed at www.consort-statement.org. In accordance with ICMJE standards, all clinical

trials must be registered with a database that is publicly accessible such as <http://clinicaltrials.gov/> However, other free of charge public registries are acceptable. For further information, please visit http://www.icmje.org/publishing_10register.html

Peer Review

Authors are encouraged to submit names of expert(s) who they deem appropriate to review their paper. Authors may also indicate persons to whom they do not wish the manuscript sent for review. In most cases, articles will be reviewed by at least two or more authorities as well as the editorial staff to determine validity, significance, and originality of contents and conclusions. The reviewers will be selected by the Editor-in-Chief, Associate Editors, and/or Editorial Board members. The selection will be made on the basis of expertise, impartiality, and equal distribution among the available experts, regardless of geographic origin of the manuscript or locations of the reviewers. . Authors will be advised within the shortest possible time whether their paper is accepted, requires major or minor revisions, or is rejected All necessary efforts will be made to ensure a speedy review process. The time from submission to final decision can be shortened by a timely return of a revised manuscript when revision has been requested. The Editor-in-Chief reserves the right to reject any submission deemed not suitable for the journal after an in-house review.

CrossCheck is a multi-publisher initiative to screen published and submitted content for originality. *Pediatric Pulmonology* uses iThenticate software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. To find out more about CrossCheck visit <http://www.crossref.org/crosscheck.html>.

Fast-Track Review

If circumstances so warrant, a fast-track review of a paper may be requested in the cover letter. At the Editor-in-Chief's discretion, a fast-track review will be undertaken to expedite manuscripts that deserve rapid review and publication. Expedited peer review and publication is rare and is reserved for timely presentation of significant data. If fast-track review is requested in the cover letter, the corresponding author will be informed if expedited review has been granted or not.

Submissions From Editors

Pediatric Pulmonology strives to ensure that any submission from the Editor-in-Chief, Deputy and Associate Editors, or from a member of the journal's Editorial Board receives an objective and unbiased evaluation. This is achieved by assigning any research article submitted by the Editor-in-Chief, Deputy or Associate Editors to an impartial referee who can maintain the integrity of the review process. When appropriate, *Pediatric Pulmonology* may also utilize the services of Guest Editors who are members of the Editorial Board and familiar with the peer review processes and policies of the journal. Articles submitted by Editorial board members undergo a blinded peer review process that is as stringent as for those authors who are not on the editorial board. All submitting

authors are automatically blinded to all aspects of the review process by ScholarOne Manuscripts.

Components of Articles Authors should include the following in their manuscripts:

1. a summary of the article including rationale for the study, methods, results, and conclusions,
2. an introductory statement about the specific aims of the study and a discussion of how each aim was fulfilled;
3. a succinct description of the working hypothesis;
4. a detailed explanation of assumptions and choices made regarding study design and methodology; readers should be given precise information about what has been done, by what means, and how the choice of methodology might have influenced the results;
5. a description of the reasons for choosing the type and number of experimental subjects (patients, animals, controls) and individual measurements; if applicable, information about how and why the numbers may differ from an ideal design (e.g., the number required for achieving 90% confidence in eliminating Type II error);
6. specifics about statistical principles, techniques and calculations employed and, if applicable, methods for rejecting the null hypothesis;
7. a concise comparison of the results with those of conflicting or confirmatory studies in the literature;
8. a critical selection of up to date references from the world literature with relevance to scientific background, methodology, assumptions, interpretation of the results and conclusions.

The availability of the above information facilitates the assessment of manuscripts, but by itself is not a decisive criterion of acceptance.

Preparation of Manuscripts

Standard, double-spaced manuscript format is requested.

Title page. The title should be brief (no more than 100 characters in length including spaces) and useful for indexing. All authors' names with highest academic degree, affiliation of each, but no position or rank, should be listed. For cooperative studies, the institution where research was primarily done should be indicated. In a separate paragraph, specify grants, other financial support received, and the granting institutions. If support from manufacturers of products used is listed, assurances about the absence of bias by the sponsor and principal author must be given. Identify meeting, if any, at which the paper was presented. The name, complete mailing address, **Telephone number, Fax number, and E-mail address** of the person to whom correspondence and requests for reprints are to be sent must be included.

Abbreviated title. For usage as a running head, provide the essence of the title (maximum 50 characters) on the bottom of the Title page.

Summary. In accordance with the structure of the article, with or without separate headings, outline the objectives, working hypothesis, study design,

patient-subject selection, methodology, results (including numerical findings) and conclusions. The Summary should not exceed one double-spaced page. If abbreviations are used several times, spell out the words followed by the abbreviations in parentheses. Other than English, language summaries are not required.

Keywords. Supply a minimum of 3 to 5 keywords, exclusive of words in the title of the manuscript. A guide to medical subject heading terms used by PubMed is available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Abbreviations. Define abbreviations when they first occur in the manuscript and from there on use only the abbreviation. Whenever standardized abbreviations are available use those. Use standard symbols with subscripts and superscripts in their proper place.

Drug names. Use generic names. If identification of a brand name is required, insert it in parentheses together with the manufacturer's name and address after the first mention of the generic name.

Text. Start text on a new page and number all pages (including Tables and Legends) consecutively. Divide article into: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion, starting each part on a new page. All methodology and description of experimental subjects should be under Materials and Methods; results should not be included in the Introduction.

Acknowledgments. Technical assistance, advice, referral of patients, etc. may be briefly acknowledged at the end of the text.

References.

References should be prepared according to CBE style. Refer to the CBE Style Manual, 6th edition (Cambridge University Press). Start the listing on a new page, double-spaced throughout. Number the references in the sequence in which they first appear in the text, listing each only once even though it may be cited repeatedly. Journals' names should be shown by their abbreviated title in *Index Medicus*.

Manuscripts in preparation or submitted for publication are not acceptable references. If a manuscript "in press" is used as a reference, a copy of it must be provided at the time of submission of the manuscript.

Sample references:

Standard journal article Landau IL, Morgan W, McCoy KS, Taussig LM. Gender related differences in airway tone in children. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:31-35. (Include names of all authors, and first and last page numbers with all digits.)

Book with authors Voet D, Voet JG. 1990. *Biochemistry*. New York: John Wiley & Sons. 1223 p.

Book with editors Coutinho A, Kazatch Kine MD, editors. Autoimmunity physiology and disease. New York. Wiley-Liss; 1994. 459 p.

Chapter in a Book Hausdorf G. Late effects of anthracycline therapy in childhood: evaluation and current therapy. In: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editors. Cardiac toxicology after treatment for childhood cancer. New York: Wiley-Liss; 1993. p 73-86.

For a book reference include the page numbers that have direct bearing on the work described.

Tables. Number tables with Arabic numbers consecutively and in order of appearance. Type each table double-spaced on a separate page, captions typed above the tabular material. Symbols for units should be used only in column headings. Do not use internal horizontal or vertical lines; place horizontal lines between table caption and column heading, under column headings, and at the bottom of the table (above the footnotes if any). Use footnote letters (a, b, c, etc.) in consistent order in each table. All tables should be referred to in the text. Do not submit tables as photographs and do not separate legends from tables.

Figures. Illustration files must be in TIF or EPS (with preview) formats . Number illustrations with Arabic numbers and refer to each figure in the text. The preferred form is 5 X 7 inches (12.5 X 17.5 cm).

Journal quality reproduction will require grey scale and color files at resolutions yielding approximately 300 ppi. Bitmapped line art should be submitted at resolutions yielding 600-1200 ppi. These resolutions refer to the output size of the file; if you anticipate that your images will be enlarged or reduced, resolutions should be adjusted accordingly.

Lettering on illustrations should be of a size and weight appropriate to the content and the clarity of printing must allow for legibility after reduction to final size. Labeling and arrows on illustrations must be done professionally. Spelling, abbreviations, and symbols should precisely correspond to those used in the text. Indicate the stain and magnification of each photomicrograph. Photographs of recognizable subjects must be accompanied by signed consent of the subject of publication. Illustrations previously published must be accompanied by the author's and publisher's permission.

Figure Legends for the illustrations should be brief, and included on a separate page under the heading: "Figure Legends." When borrowed material is used, the source of the illustration should be shown in parentheses after its legend, either by a reference number or in full if not listed under References.

Informed consent statements, if applicable, should be included in the Methods section.

Online Data Supplements. Additional material such as text, tables, figures, video and soundtrack files may be submitted for posting on the online data

supplement of *Pediatric Pulmonology*. The material should be submitted simultaneously with the main manuscript and will be peer reviewed at the same time. Note that tables, figures, and reference numbers for an electronic supplement should be preceded by the letter "E.": For example "E-table 1," "E-references," "E-figure 1," etc.

Letters to the Editor. Letters may offer criticism of published material in an objective, constructive, and educational manner conducive of further debate. Letters may also discuss matters of general interest pertaining to the general field of pediatric pulmonology in the broadest sense. Letters must be double-spaced, short, with few references, a small table, or an illustration. If acceptable, a copy will be sent to the author(s) referred to in the letter, giving the opportunity to provide a rebuttal for publication with the letter. Letters may also consist of brief case reports of truly unique cases. Note that we do not publish original, unpublished data as letters.

Editorials. Editorial officers and Board members may make editorial comments on individual articles or on a group of articles published in the same issue or may ask individuals to write editorials. However, anyone interested in writing editorial-type commentaries is invited to do so.

Case Reports. Only highly unique and instructive case reports will be considered for publication. These should be limited to 1000 words and contain only one figure or table, and be preceded by a 2 to 3 sentence summary.

Author charges. Printing costs of color illustrations will be charged to the author. The cost for printing one page of color is \$950

Proofs. Upon acceptance, a set of galley proofs will be e-mailed to the corresponding author and should be returned within 48 hours of receipt. Alterations should be kept to a minimum. Costs of extensive alterations to the galley proof will be billed to the authors.

Appeal Requests

Authors who wish to request reconsideration of a rejected manuscript should contact the Editorial Office at crummery@mich.ca. Requests must include the manuscript ID and a detailed description of why the authors believe the paper should be reconsidered. Please be aware that appeal requests will only be permitted for the most deserving manuscripts due to space limitations.

Appeal requests will be evaluated by the Editor-in-Chief to determine if an appeal will be permitted. If the appeal is allowed, instructions will be provided on how to resubmit your paper. Authors should not resubmit their rejected paper without prior approval from the Editors and the Editorial Office.

Please note that the Editorial Office will only consider requests sent directly to crummery@mich.ca. Requests that are sent elsewhere will not be considered.

ANEXO 3. INSTRUÇÕES AOS AUTORES - ARTIGO 2

European Journal of Pediatrics

Editor-in-Chief: Beat **Steinmann**

ISSN: 0340-6199 (print version)

ISSN: 1432-1076 (electronic version)

Journal no. 431

Instructions for Authors

TYPES OF PAPERS

- Editorials
- Reviews
- Original Articles
- Short communication - have a limited length (1500 words), one table and/or figure and not more than 12 references. The authors should bring new information and insights from basic research or clinical experience while concentrating on some aspects of diseases and disorders such as etiology and pathophysiology, diagnostic tools, innovative treatments, genotype-phenotype correlation, etc.
- Case reports - with a maximum length of 1500 words, a maximum of 2 figures or tables and no more than 10 references, are specifically describing single patients or a family with original findings in terms of etiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment or outcome.
- Correspondence - with a maximum of 300 words, relate to previously published papers and discuss some aspects of the paper at stake of which the authors are invited to write a reply that is published together with the letter.

EDITORIAL PROCEDURE

Authors are obliged to provide names, addresses and institutions of at least 4 possible, **internationally** well-known reviewers with indication of their expertise / merits and scientific accomplishment; it is discouraged to list more than 1 local (from the same country) reviewer because of possible conflicts of interest.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Authors should submit their manuscripts online. Electronic submission substantially reduces the editorial processing and reviewing times and shortens overall publication times. Please follow the hyperlink "Submit online" on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Please note:

The e-mail addresses of all authors need to be provided with the submission.

TITLE PAGE

The title page should include:

- The first and last name(s) of all author(s) with their e-mail addresses
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Please note:

- The author's names should be followed by neither their titles nor their affiliation.
- Affiliations should be marked by numerals after the names and be listed in a footnote.

Abstract

Please provide an abstract with a maximum of 200 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or references. The abstract of each manuscript needs to reflect the essential message of the article, including the results of the quantitative data as well as a sound conclusion. The abstract should not be structured but should end with "Conclusion: ..." (Conclusion written in italics) followed by the concluding sentence written with regular fonts.

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Give a list of Abbreviations in alphabetical order.

"What is Known – What is New" (Authors Summary)

Please indicate for the fast reader "What is Known" and explain "What is New" and please note that this part will be judged by the reviewers but that it will not be printed in the Journal.

TEXT

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- The text of a research paper should be divided into Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, Conflict of Interest, and References.

- Materials and Methods must include statement of Human and Animal Rights.
- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

- LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols. Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

Please note:

- The Manuscript should be given double-spaced.
- Please apply consecutive numbering to all your manuscript lines. Please write the numbers next to the line on the left margin. Do not count each page individually but rather keep counting up across all pages of the manuscript. Authors should write as briefly and clearly as possible and arrange the manuscript logically:
 - Title page
 - Abstract
 - List of Abbreviations in alphabetical order
 - Introduction (to be kept short)
 - Materials and methods
 - Patients' medical reports
 - Results

- Discussion
- References
- Tables
- Figure legends

SCIENTIFIC STYLE

Eponyms

Eponyms should be used in their non possessive form (e.g., Marfan syndrome, Crohn disease, and not Looser's zone).

Gene symbols and bacterial species

Gene symbols and bacterial species should be given in italics.

Please use OMIM numbers to indicate genetic diseases

SI units

SI units are preferred, but not mandatory. Whatever units are adopted, consistency within a paper is essential.

If SI units are used, it is appreciated if non-SI units (mg, ml etc.) or a conversion factor are provided as well.

REFERENCES

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

Reference list entries should be alphabetized by the last names of the first author of each work and numbered consecutively.

- Journal article
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8
Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:
Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329
- Article by DOI
Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. Doi:10.1007/s001090000086

- Book
South J, Blass B (2001) The future of modern genomics. Blackwell, London
 - Book chapter
Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) The rise of modern genomics, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257
 - Online document
Doe J (1999) Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. Available via DIALOG.
[http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document).
Accessed 15 Jan 1999
- Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see
- ISSN.org LTWA

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

- EndNote style (zip, 3 kB)

TABLES

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

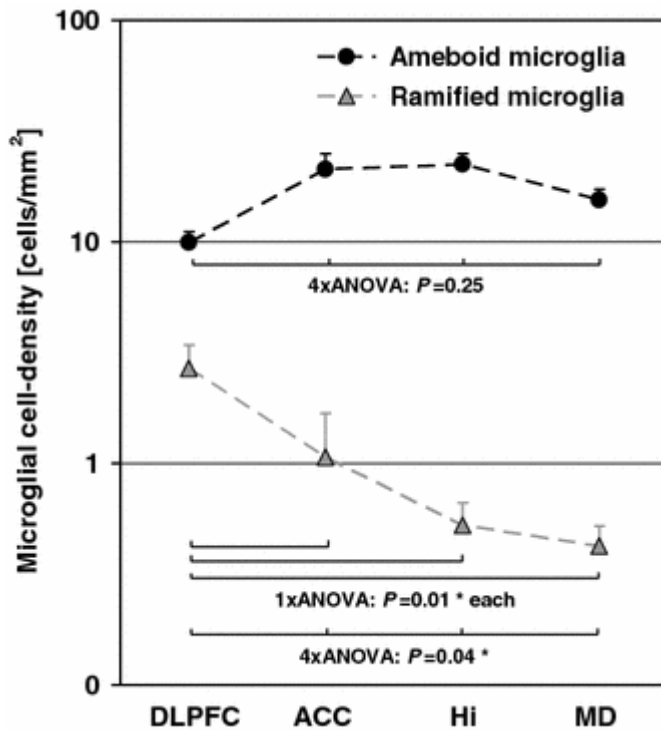
ARTWORK AND ILLUSTRATIONS GUIDELINES

For the best quality final product, it is highly recommended that you submit all of your artwork – photographs, line drawings, etc. – in an electronic format. Your art will then be produced to the highest standards with the greatest accuracy to detail. The published work will directly reflect the quality of the artwork provided.

Electronic Figure Submission

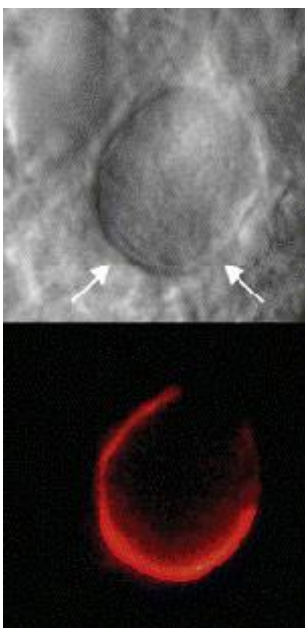
- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

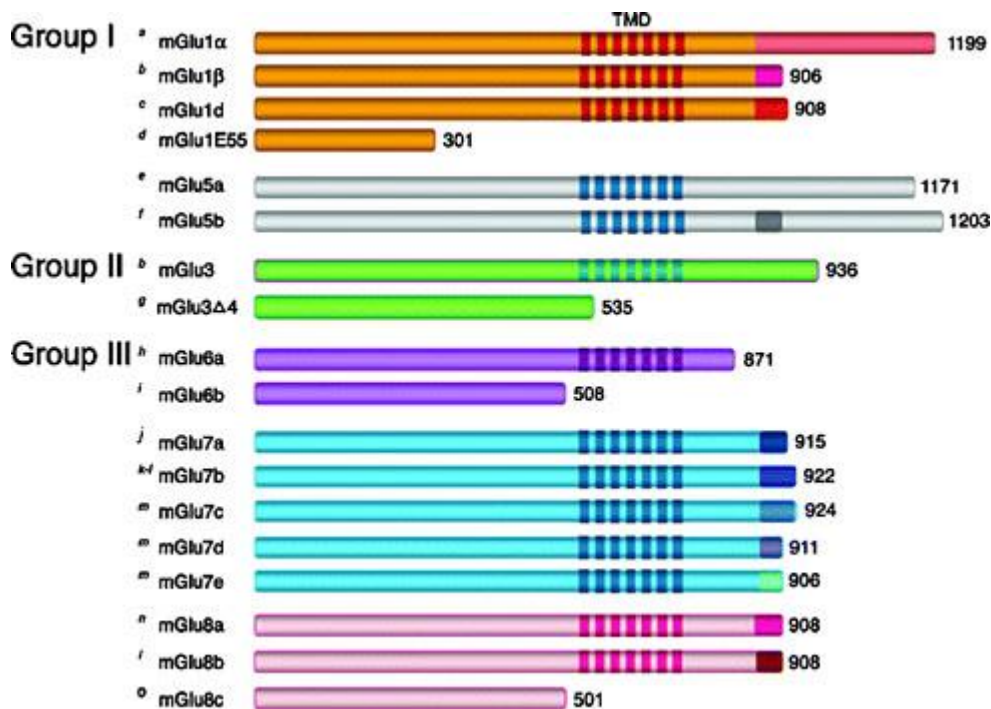
Halftone Art



- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.

- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art



- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.

- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.
- For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

- In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that
- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

- Always use MPEG-1 (.mpg) format.

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material

- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

INTEGRITY OF RESEARCH AND REPORTING

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human and animal studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.

These statements should be added in a separate section before the reference list. If these statements are not applicable, authors should state: The manuscript does not contain clinical studies or patient data.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements

Conflict of interest

All benefits in any form from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this manuscript or any of the authors must be acknowledged. For each source of funds, both the research funder and the grant number should be given. This note should be added in a separate section before the reference list.

If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance to ethical requirements

Springer's statements on human and animal rights, conflict of interest and informed consent can be found at:

- Statement on Human and Animal Rights
- Conflict of Interest
- Informed Consent

AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints. Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

- Springer Open Choice

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution License..

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

DOES SPRINGER PROVIDE ENGLISH LANGUAGE SUPPORT?

Manuscripts that are accepted for publication will be checked by our copyeditors for spelling and formal style. This may not be sufficient if English is not your native language and substantial editing would be required. In that case, you may want to have your manuscript edited by a native speaker prior to submission. A clear and concise language will help editors and reviewers concentrate on the scientific content of your paper and thus smooth the peer review process.

The following editing service provides language editing for scientific articles in all areas Springer publishes in:

- Edanz English editing for scientists

Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication.

Please contact the editing service directly to make arrangements for editing and payment.

Edanz English editing for scientists.

ANEXO 4 – CONFIRMAÇÃO DE SUMISSÃO DO ARTIGO 1

Manuscript submitted - PPUL-14-0410

crummery@mich.ca (crummery@mich.ca)

[Adicionar aos contatos](#)

28/08/2014

Para: cydareinaux@hotmail.com

Dear Dr. Reinaux:

Your manuscript "Tidal volume measurement in infants :opto-electronic plethysmography versus pneumotachograph" has been successfully uploaded to Pediatric Pulmonology.

Your manuscript number is PPUL-14-0410. Please make note of your manuscript number. This number will also appear in an e-mail to your co-authors within 24 hours, confirming receipt of your submission. This process will also serve to validate the e-mail addresses that you have provided.

Please note that if you have submitted a case report, should the manuscript be accepted, it may be published online only. Only highly novel and unique case reports will be published in print.

You can keep track of your manuscript by logging on to: <http://mc.manuscriptcentral.com/ppul> where the status will be displayed in your Author Center.

Thank you for your interest in Pediatric Pulmonology.


Sincerely,

Carlene Rummery
Managing Editor
Pediatric Pulmonology

ANEXO 5 – CONFIRMAÇÃO SUBMISSÃO DO ARTIGO 2

27/8/2014 Outlook.com - cydareinaux@hotmail.com

Submission Confirmation for Influence of Prematurity on Volume Distribution of Three Compartments Chest Wall in Infants%E2%80%8F

 EJP Editorial Office (em@editorialmanager.com)
Para: Cyda Reinaux ✕

Dear Mrs Reinaux,

Your submission entitled "Influence of Prematurity on Volume Distribution of Three Compartments Chest Wall in Infants" has been received by European Journal of Pediatrics

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://ejpe.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Springer offers authors the option of making their articles available with open access via our Open Choice programme. We advise you to familiarise yourself with the details of Springer Open Choice in advance, to be able to decide quickly should your paper be accepted for publication. Further information can be found at www.springer.com/openchoice.

Thank you for submitting your manuscript to this journal.

Kind regards,

European Journal of Pediatrics

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on www.springer.com/openchoice). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to www.springer.com/oafunding. Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming

<https://snt150.mail.live.com/default.aspx?tid=cmGlnedZct5BGObgAhWbuyA2&fid=flinbox> 1/2